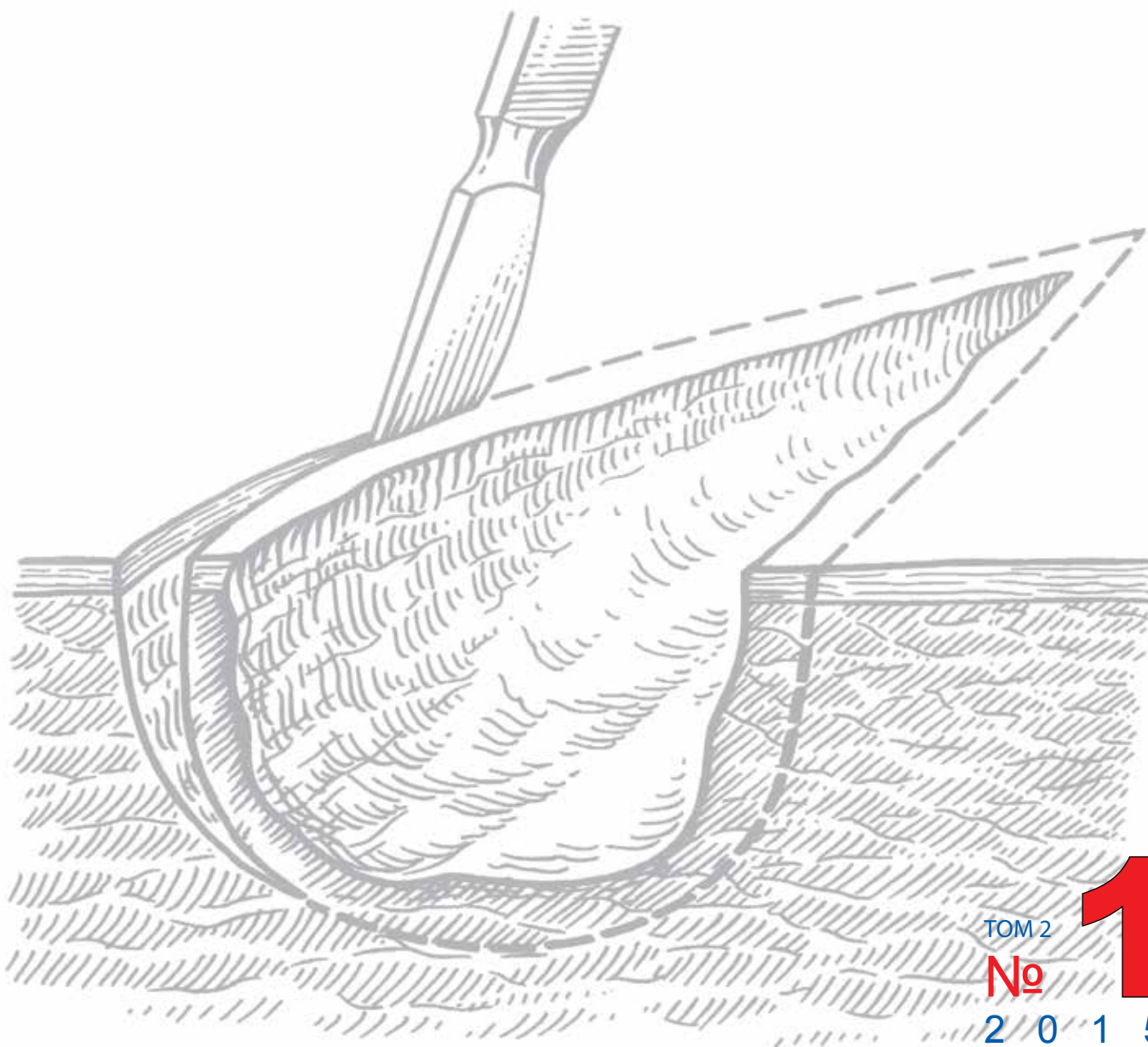




*Журнал имени  
проф. Б.М. Костючёнка*

# **РАНЫ** **и** **РАНЕВЫЕ** **ИНФЕКЦИИ**





Региональная общественная организация  
«Хирургическое общество – Раны и раневые инфекции»

115054, Москва, ул. Бахрушина, д. 23, стр. 1, тел. 8 (495) 514-5998

## **Уважаемые коллеги!**

Приглашаем вас стать членами Региональной общественной организации «Хирургическое общество – Раны и раневые инфекции»! Весь перечень документов, необходимых для вступления в Общество, представлен на сайте: [www.woundsurgery.ru](http://www.woundsurgery.ru). Мы принимаем документы как в электронном виде ([ws@woundsurgery.ru](mailto:ws@woundsurgery.ru)), так и на проводимых нами мероприятиях (ищите стойку Общества рядом со стойкой регистрации).

### **Привилегии для членов Общества:**

- бесплатная подписка на ежеквартальное рецензируемое научно-практическое издание «Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костючёнка»;
- регулярная рассылка информации обо всех проводимых Обществом научных и учебных мероприятиях (конгрессы, конференции, школы, семинары, круглые столы);
- рассылка Национальных клинических рекомендаций, публикуемых Обществом;
- участие во всех мероприятиях, проводимых Обществом, без уплаты регистрационных взносов.

Президент РОО «Хирургическое общество –  
Раны и раневые инфекции»,  
Валерий Митиш

# РАНЫ И РАНЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ

ЖУРНАЛ ИМ. ПРОФ. Б.М. КОСТЮЧЁНКА

С 2014 г. «Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костючёнка» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ  
Л.М. Рошаль

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
В.А. Митиш

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА  
Ю.С. Пасхалова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ  
П.В. Мединский

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н. А.Ж. Баялиева (Казань)  
д.м.н., проф. Н.В. Белобородова (Москва)  
к.м.н. Л.А. Блатун (Москва)  
д.м.н., проф. Л.И. Будкевич (Москва)  
д.м.н., проф. И.М. Бурiev (Москва)  
д.м.н. Е.А. Бурцева (Москва)  
д.м.н. С.А. Валиуллина (Москва)  
академик РАН, д.м.н., проф. В.К. Гостищев (Москва)  
д.м.н., проф. В.Н. Дан (Москва)  
д.м.н., проф. В.Э. Дубров (Москва)  
д.м.н. И.А. Ерoшкин (Москва)  
д.м.н., проф. А.А. Завражнов (Сочи)  
д.м.н., проф. А.А. Звягин (Москва)  
д.м.н., проф. А.Е. Зотиков (Москва)  
д.м.н. О.В. Карасева (Москва)  
д.м.н. Р.А. Кешishyan (Москва)  
академик РАН, д.м.н., проф. В.А. Кубышкин (Москва)  
д.м.н., проф. А.Б. Ларичев (Ярославль)  
д.м.н., проф. Я.Г. Мойсюк (Москва)  
д.м.н., проф. С.Л. Соков (Москва)  
д.м.н., проф. А.Ю. Разумовский (Москва)  
член-корр. РАН, д.м.н., проф. И.В. Решетов (Москва)  
д.м.н., проф. С.В. Сокологорский (Москва)  
д.м.н. А.Ю. Токмакова (Москва)  
д.м.н. В.О. Цветков (Москва)  
д.м.н., проф. А.В. Чжао (Москва)  
д.м.н., проф. А.М. Шулуто (Москва)  
д.м.н., проф. П.К. Яблонский (Санкт-Петербург)

#### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

д.м.н., доц. И.М. Балика (Молдавия)  
д.м.н., проф. Ю.В. Кузьмин (Белоруссия)  
д.м.н., проф. С.В. Лохвицкий (Казахстан)  
д.м.н., проф. У.А. Фесенко (Украина)

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD  
L.M. Roshal

EDITOR-IN-CHIEF  
V.A. Mitish

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF  
Yu.S. Paskhalova

EXECUTIVE EDITOR  
P.V. Medinskiy

#### EDITORIAL BOARD

MD, DMSci A.Zh. Bayalieva (Kazan)  
MD, DMSci, Prof. N.V. Beloborodova (Moscow)  
MD, CMSci L.A. Blatun (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. L.I. Budkevich (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. I.M. Buriev (Moscow)  
MD, DMSci Ye.A. Burtseva (Moscow)  
MD, DMSci S.A. Valiullina (Moscow)  
MD, DMSci, Prof., RASci Akad. V.K. Gostishchev (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. V.N. Dan (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. V.E. Dubrov (Moscow)  
MD, DMSci I.A. Yeroshkin (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. A.A. Zavrzhnov (Sochi)  
MD, DMSci, Prof. A.A. Zvyagin (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. A.Ye. Zotikov (Moscow)  
MD, DMSci O.V. Karaseva (Moscow)  
MD, DMSci R.A. Keshishyan (Moscow)  
MD, DMSci, Prof., RASci Akad. V.A. Kubyshekin (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. A.B. Larichev (Yaroslavl)  
MD, DMSci, Prof. Ya.G. Moysyuk (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. V.A. Popov (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. A.Yu. Razumovskiy (Moscow)  
MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem. I.V. Reshetov (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. S.L. Sokov (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. S.V. Sokologorskiy (Moscow)  
MD, DMSci A.Yu. Tokmakova (Moscow)  
MD, DMSci V.O. Tsvetkov (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. A.V. Tschzhao (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. A.M. Shulutko (Moscow)  
MD, DMSci, Prof. P.K. Yablonskiy (Saint Petersburg)

#### FOREIGN EDITORS

MD, Associate Professor I.M. Balika (Moldavia)  
MD, DMSci, Prof. Yu.V. Kuzmin (Belarus)  
MD, DMSci, Prof. S.V. Lohvitskiy (Kazakhstan)  
MD, DMSci, Prof. U.A. Fesenko (Ukraine)

TOM 2  
№ 1  
2015

О с н о в а н в 2014 г о д у

Учредитель: Региональная общественная организация «Хирургическое общество — Раны и раневые инфекции»  
Адрес редакции: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
www.abvpress.ru  
e-mail: abv@abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:  
e-mail: paschalovaj@mail.ru

Заведующая редакцией Е.А. Иванова  
Корректор В.Е. Ефремова  
Дизайн Е.А. Прокофьева  
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения  
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,  
baza@abvpress.ru  
Служба рекламы  
Ю.С. Пасхалова, +7 (905) 717-67-57,  
ws@woundsurgery.ru

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
31.01.2014 (ПИ № ФС77-44423)

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костючёнка» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2408-9613  
Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костючёнка  
2015. № 1. 1—88

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 93565

Отпечатано в типографии ООО «Тверская Фабрика Печати»

Тираж 5000 экз.

# СОДЕРЖАНИЕ

Приветствие Л.М. Рошаля . . . . .	4
От главного редактора . . . . .	5

## ОБЗОРЫ, ЛЕКЦИИ, ИСТОРИЯ РАН И РАНЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ

<i>К.В. Липатов, Е.А. Комарова, Р.А. Гурьянов</i> Диагностика и хирургическое лечение стрептококковой некротизирующей инфекции мягких тканей . . . . .	6
<i>В.В. Привольнев</i> Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран . . . . .	13
<i>Е.В. Бублик, Ю.В. Коришкова, Ю.А. Крупинова, О.А. Морозова</i> Патогенетические аспекты местного лечения синдрома диабетической стопы. Новая альгинатная повязка Fibroclean Ag: какие преимущества? . . . . .	20

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Л.А. Блатун, В.А. Митиш, Ю.С. Пасхалова, А.А. Ушаков, Н.Г. Аскеров, Р.П. Терехова, С.В. Смирнов, Л.П. Логинов, В.И. Спиридонов, М.В. Кукош, Г.И. Гомозов, В.А. Багин, Д.В. Шуварин, А.А. Шмырин, Н.В. Горбунова, Н.В. Бондаренко, А.И. Доставалова, В.М. Седов, М.Г. Богомолов, В.В. Слободянюк, Д.А. Можжаев, С.В. Скальский, А.А. Ковалевский, Р.Ш. Хасанов, В.М. Белопухов</i> Мазь Офломелид. Клинико-лабораторная эффективность и переносимость у больных с инфекционными процессами кожи и мягких тканей . . . . .	26
---	----

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>А.М. Шестаков, Р.В. Кошкин, О.Л. Дегтярёв</i> Случай успешного хирургического лечения пациента с полным травматическим отрывом мошонки и кожных покровов полового члена в условиях Центральной районной больницы . . . . .	42
<i>С.В. Сокологорский</i> Простой экспресс-метод диагностики гемостаза . . . . .	49

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Использование биомаркера пресепсин для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса . . . . .	53
--	----

## КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

Пресс-релиз Международной научно-практической конференции «Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых». Сочи, 21–22 мая 2015 г. . . . .	83
Анонс научных мероприятий РОО «Хирургическое общество — Раны и раневые инфекции» на 2015–2016 гг. . . . .	84

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . .	85
----------------------------------	----

---

# CONTENTS

Greeting from L.M. Roshal. . . . .	4
From edition . . . . .	5

## REVIEWS, LECTURES, HISTORY OF WOUNDS AND WOUND INFECTIONS

<i>K.V. Lipatov, E.A. Komarova, R.A. Guryanov</i> Streptococcal necrotizing soft tissue infection: diagnosis and surgical treatment . . . . .	6
<i>V.V. Privolnev</i> Choice of an agent for the topical treatment of infected wounds . . . . .	13
<i>E.V. Bublik, Yu.V. Korshunova, Yu.A. Krupinova, O.A. Morozova</i> Pathogenetic aspects of the wound care in diabetic patients. A new silver alginate dressing Fibroclean Ag: what are benefits? . . . . .	20

## ORIGINAL REPORTS

<i>L.A. Blatun, V.A. Mitish, Yu.S. Paskhalova, A.A. Ushakov, N.G. Askerov, R.P. Terekhova, S.V. Smirnov, L.P. Loginov, V.I. Spiridonov, M.V. Kukosh, G.I. Gomofov, V.A. Bagin, D.V. Shuvarin, A.A. Shmyrin, N.V. Gorbunova, N.V. Bondarenko, A.I. Dostavalova, V.M. Sedov, M.G. Bogomolov, V.V. Slobodyanyuk, D.A. Mozhaev, S.V. Skalsky, A.A. Kovalevsky, R.Sh. Khasanov, V.M. Belopukhov</i> Ofloamid ointment: Clinical and laboratory efficacy and tolerability in patients with skin and soft tissue infectious processes . . . . .	26
--	----

## CASE REPORTS

<i>A.M. Shestakov, R.V. Koshkin, O.L. Degtyarev</i> A case of successful surgical treatment in a patient with complete traumatic avulsion of the scrotum and penial skin at a central district hospital . . . . .	42
<i>S.V. Sokolovskiy</i> A simple rapid diagnosing method for hemostasis. . . . .	49

## CLINICAL GUIDELINES

Use of the biomarker presepsin for the early and highly specific diagnosis of sepsis . . . . .	53
--	----

## CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

International scientific and practical conference “Local and drug therapy of wounds and purulonecrotic foci of children and adults”. Sochi, May 21–22, 2015 . . . . .	83
Announcement of science events of the Regional Public Organization “Surgical Wounds and Wound Infections Society” in 2015–2016 . . . . .	84

INFORMATION FOR AUTHORS . . . . .	85
-----------------------------------	----

---



## Приветствие Л.М. Рошалья

*Дорогие друзья!*

С уверенностью можно сказать, что появление в нашей стране научного издания «Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костючёнка» было своевременным и крайне необходимым. По отзывам, которые мы получаем от вас, становится ясно, что подобных периодических изданий в нашей стране еще не было, а потребность в них оказалась огромна! От всей души благодарю всех, кто пишет нам о том, каким должен быть этот журнал, а также всех авторов научных статей.

Мы продолжаем работать для вас, тщательно подбирая интересные статьи и клинические наблюдения, стараясь охватить все аспекты лечения ран и раневой инфекции как у взрослых, так и у детей, уделяя также внимание вопросам анестезии и реанимации пациентов с ранами, современным методам лабораторной и инструментальной диагностики, а также отечественным и мировым протоколам, стандартам и рекомендациям по ведению данной категории пациентов.

Особой радостью для нас стала статья, присланная из Центральной районной больницы Веселовского района Ростовской области, об опыте успешного лечения пострадавшего со скальпированной раной мошонки и полового члена, так как, создавая журнал, мы планировали сделать его доступным для практикующих хирургов во всех уголках нашей огромной страны и не только для чтения, но и для публикации своих материалов.

Я еще раз хочу подчеркнуть, что мы публикуем не только обзоры и результаты крупных исследований по проблеме лечения ран и раневых инфекций, но и работы по истории развития учения о течении и лечении раневого процесса, а также интересные случаи из практики. Все работы изучаются и рецензируются для того, чтобы качество статей соответствовало современному уровню материалов для публикации в периодических изданиях, но рецензенты всегда связываются с авторами и обсуждают статью, а не отвергают ее из-за каких-либо недостатков. Поэтому ждем ваши статьи для публикации в новых выпусках журнала!

*С уважением,  
профессор Леонид Рошалы*

## От главного редактора

*Глубокоуважаемые читатели журнала, коллеги!*

Представляя этот выпуск журнала «Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костючёнка», хочу обратить ваше внимание на то, что все требования к публикуемым материалам соответствуют требованиям ВАК и Scopus, а все статьи направляются в электронные библиотеки РИНЦ, Web of Science и PubMed. В настоящее время это необходимое условие для создания и поддержания высокого рейтинга журнала и ваших личных индексов научного цитирования. А потому, зная огромный научный потенциал нашей страны и многолетний опыт лечения ран и раневой инфекции как военного, так и мирного времени, полагаю, что каждый новый номер будет все более интересным с практической точки зрения и познавательным — с методологической и научной.

Хочу обратить ваше внимание на то, что на страницах журнала мы продолжаем публиковать рекомендации, протоколы и стандарты лечения, связанные с ранами и раневой инфекцией, и в этом номере представляем вам Клинические рекомендации «Использование биомаркера пресепсин для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса», разработанные В.В. Вельковым и публикуемые с разрешения Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины».

Номер выходит в преддверии международной научно-практической конференции «Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых» (Сочи, 21–22 мая 2015 г.), а потому большое внимание уделено современным препаратам для местного лечения ран в амбулаторных условиях и в стационаре.

Кроме того, мы продолжаем ждать от вас письма с идеями, советами и пожеланиями по улучшению журнала по адресу: [ws@woundsurgery.ru](mailto:ws@woundsurgery.ru). На этот же электронный адрес присылайте статьи, клинические наблюдения и обзоры литературы по проблеме лечения ран и раневых инфекций.

*С уважением,  
главный редактор журнала Валерий Митиш*

## Диагностика и хирургическое лечение стрептококковой некротизирующей инфекции мягких тканей

К.В. Липатов, Е.А. Комарова, Р.А. Гурьянов

Кафедра общей хирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Константин Владимирович Липатов k\_lipatov@mail.ru

Несмотря на успехи современной хирургии, проблема хирургической инфекции продолжает оставаться актуальной и не до конца решенной. Стрептококковая некротизирующая инфекция мягких тканей не относится к категории «специфических», однако характеризуется рядом существенных клинических особенностей, что требует особого подхода к диагностике и лечению. В статье приводится современная лечебно-диагностическая концепция в отношении стрептококковой некротизирующей инфекции, обсуждаются актуальные вопросы ранней диагностики и основные принципы хирургической тактики.

**Ключевые слова:** некротизирующая инфекция, некротизирующий фасциит, мионекроз, анаэробные неклостридиальные инфекции мягких тканей,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, хирургическое лечение

DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-1-6-12

### Streptococcal necrotizing soft tissue infection: diagnosis and surgical treatment

K.V. Lipatov, E.A. Komarova, R.A. Guryanov

Department of General Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
2 Bldg. 4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Notwithstanding advances in modern surgery, the problem of surgical infection continues to remain relevant and fully unsolved. Streptococcal necrotizing soft tissue infection does not belong to a category of specific infections; however, it is characterized by a number of substantial clinical features, requiring a special approach to its diagnosis and treatment. The paper gives the current concept in the diagnosis and treatment of streptococcal necrotizing infection and discusses the topical issues of early diagnosis and the general principles of surgical policy.

**Key words:** necrotizing infection, necrotizing fasciitis, myonecrosis, anaerobic nonclostridial soft tissue infections, group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus, surgical treatment

Среди клинического многообразия хирургических инфекций мягких тканей некротизирующие инфекции занимают особое место в связи с тяжестью течения, быстрым распространением и трудностями диагностики на ранних стадиях [1–4]. Несмотря на существующее терминологическое многообразие, название «некротизирующая инфекция» сегодня является наиболее распространенным [1, 2, 5]. Некротизирующая инфекция представляет собой неспецифический воспалительный процесс в мягких тканях бактериальной этиологии, который характеризуется их омертвением, быстрым распространением, выраженной интоксикацией и высокой летальностью [1, 2, 5–7]. Термин «неспецифическая инфекция» говорит о том, что воспалительный процесс может быть вызван различными микроорганизмами, имея при этом сходные клинические проявления и патоморфологические изменения. О каких микробах чаще всего идет речь? Это анаэробные клостридиальные и неклостридиальные (стафилококки, стрептококки и др.) микроорганизмы.

В ряде случаев процесс вызывается ассоциациями микроорганизмов. Несмотря на такое возможное многообразие возбудителей, чаще всего причиной возникновения некротизирующей инфекции мягких тканей является  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (*S. pyogenes*) [8]. Он выделяется из очагов некротизирующей инфекции как минимум в 8 случаях из 10 [6–9].

Инфицирование обычно происходит из экзогенного источника. При этом зачастую удается обнаружить входные ворота инфекции, которыми могут являться посттравматические и послеоперационные раны, места инъекций, хронические язвы различной этиологии, участки осаднения и мацерации кожи. Однако практически в половине наблюдений входные ворота инфекции не идентифицируются. Наряду с этим пациенты нередко сообщают о предшествующей тупой травме. В этой ситуации входными воротами, вероятно, являются невидимые невооруженным глазом микроразрывы кожи, вполне достаточные для микробной инвазии. В довольно редких случаях



встречается гематогенная диссеминация патологического процесса с одномоментным формированием множественных очагов.

Некротизирующая инфекция мягких тканей может развиваться как у лиц на фоне полного здоровья, так и у исходно иммунокомпрометированных пациентов. Об этом свидетельствуют такие сопутствующие патологии, как сахарный диабет, хроническая экзогенная интоксикация, или же имеет место длительный прием глюкокортикоидных гормонов в связи с различными заболеваниями.

Выделяют несколько клинических форм некротизирующей инфекции мягких тканей, которые неразрывно связаны с глубиной развивающегося патологического процесса или, как сегодня принято говорить, с уровнем инфекции [2, 10, 11]. Инфекциям 1-го уровня соответствует некротическая рожа. В этом случае воспаление возникает в дерме и прилегающей подкожной жировой клетчатке. К инфекциям 2-го уровня относится стрептококковый некротизирующий фасциит, изначально поражающий поверхностную фасцию и рядом расположенную жировую клетчатку. Мионекроз (инфекция 3-го уровня) — самая редкая и тяжелая клиническая форма некротизирующей инфекции [2]. Стрептококковый мионекроз, как правило, не встречается изолированно. Обычно он развивается одновременно с некротизирующим фасциитом, что подтверждается результатами интраоперационной ревизии тканей или аутопсии.

Патогенез некротических изменений при некротизирующей инфекции мягких тканей связан с прогрессирующим тромбозом сосудов микроциркуляторного русла в результате тяжелого воспаления. Имеются также сведения о том, что в патогенезе некрозообразования важная роль отводится аутоиммунноагрессии с повреждением тканей цитокинами (например, реакция Санарелли—Шварцмана) [8, 10].

Все формы стрептококковой некротизирующей инфекции мягких тканей характеризуются выраженной интоксикацией, лихорадкой, изменениями лабораторных показателей крови. При этом чем глубже воспалительный процесс, тем тяжелее он протекает. Одним из самых грозных проявлений некротизирующей инфекции считается синдром стрептококкового токсического шока с летальностью 80–100 % [5–8, 11].

Некротическая рожа, относясь к инфекциям 1-го уровня, развивается, пройдя последовательный путь от неосложненных форм рожи (эритематозной, буллезной, геморрагической) к осложненным [1, 8, 10]. Диагноз заболевания в этих случаях, как правило, не вызывает затруднений, а показания к оперативному лечению определяются появлением некроза кожи (рис. 1). До этого момента применяются консервативные лечебные мероприятия (антибактериальная, дезинтоксикационная и сосудистая терапия, местное лечение).



Рис. 1. Некротическая рожа голени: а — вид при госпитализации; б — вид раны после хирургической обработки; в — вид раны после комплексного лечения; г — результат лечения после аутодермопластики

При более глубоком воспалительном процессе — стрептококковом некротизирующем фасциите, миозите — клиническая картина имеет существенные отличия. На ранней стадии заболевания (до появления некрозов кожи) основными местными симптомами являются боль (достаточно интенсивная, жгучая, распирающая), а также отек (особенно заметный при поражении конечностей). Гиперемия кожи обычно выражена не резко, не имеет четких границ (в отличие от эритематозной рожи). Такая непатогномоничная местная картина сопровождается выраженной интоксикацией, гиперлейкоцитозом (более  $20 \times 10^9/\text{л}$ ). В дифференциально-диагностическом ряду помимо рожи находятся такие заболевания, как флеботромбоз конечностей, глубокая флегмона. Существенную помощь в подобных случаях может оказать ультразвуковая диагностика (ультразвуковое исследование мягких тканей и ультразвуковое дуплексное ангиосканирование магистральных сосудов конечностей). Отсутствие в мягких тканях жидкостных образований (флегмон, гематом) и тромбоза глубоких вен при описанной выше клинической картине является весомым аргументом в пользу некротизирующего фасциита. С нашей точки зрения, этот момент является ключом к пониманию правильной лечебной тактики при стрептококковом некротизирующем фасциите. В доступной медицинской литературе и соответствующих интернет-ресурсах имеется значительное количество публикаций, посвященных стрептококковому некротизирующему фасцииту. На приведенных иллюстрациях мы, как правило, наблюдаем обширные участки некрозов кожи, формирующиеся при этом заболевании. Однако подобная картина свидетельствует лишь о случаях поздней диагностики этого грозного заболевания, когда уже очень сложно рассчитывать на положитель-

ные результаты лечения (рис. 2). На поздних стадиях стрептококкового некротизирующего фасциита за счет микротромбозов сосудов дермы последняя погибает. Внешне картина очень напоминает ту, которую мы наблюдаем при некротической роже. И если при некротизирующем фасциите хирургическое вмешательство выполняется на стадии формирования некроза кожи, то его необходимо признать запоздалым (рис. 3). Летальность в этих случаях находится на уровне 30–70 % [5–8]. У выживших в результате хирургического удаления погибших тканей формируются обширные тканевые дефекты, нуждающиеся в длительном интенсивном лечении и требующие выполнения кожно-пластических восстановительных операций (рис. 4). В этой связи как нельзя кстати вспоминается одно из старых названий некротизирующего фасциита — эпифасциальная гангрена.

Как же меняется клиническая картина стрептококкового некротизирующего фасциита в динамике и каковы оптимальные сроки для хирургического вме-



**Рис. 2.** Стрептококковый некротизирующий фасциит нижней конечности. Входные ворота инфекции — хронические язвы голени на фоне хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Сопутствующая патология: системная красная волчанка с длительным приемом глюкокортикоидных гормонов. Летальный исход в первые сутки после госпитализации при развитии синдрома стрептококкового токсического шока



**Рис. 3.** Случай поздней диагностики стрептококкового некротизирующего фасциита верхней конечности с мионекрозом. Летальный исход на 2-е сутки после операции при развитии синдрома стрептококкового токсического шока



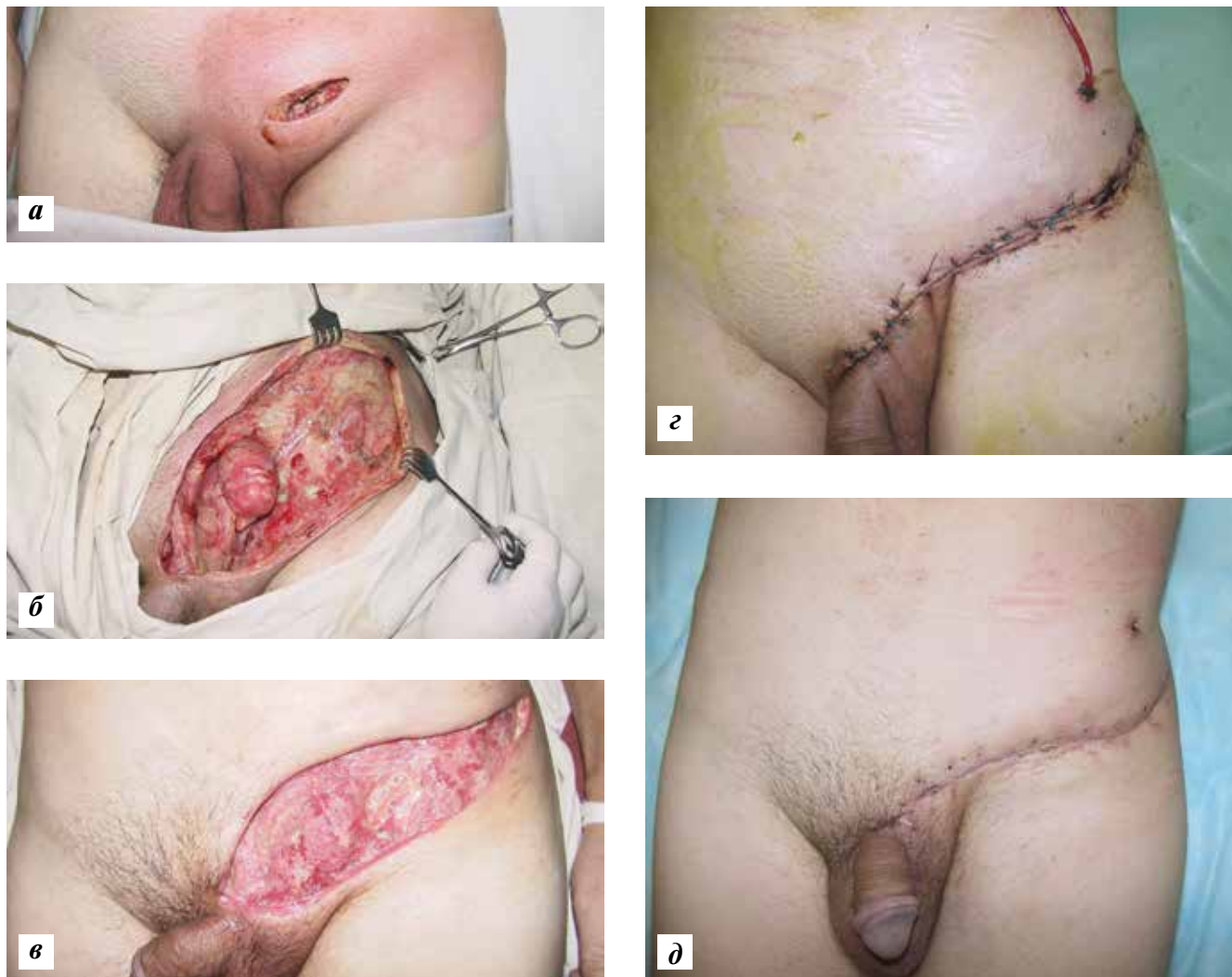


**Рис. 4.** Стрептококковый некротизирующий фасциит нижней конечности с мионекрозом: а — вид раны в процессе выполнения хирургической обработки — определяются множественные некрозы в мышцах, фасциях, жировой клетчатке, коже; б — гранулирующая рана после комплексного лечения; в — пластика раны местными тканями методом дозированного тканевого растяжения; г — ближайший результат лечения: большая часть раны закрыта местными тканями, участок на голени — расщепленным кожным трансплантатом

шательства? В 1–2-е сутки заболевания наблюдается следующая симптоматика: боль, отек, незначительная гиперемия кожи, местная гипертермия. Общая симптоматика связана с нарастающей интоксикацией: слабость, недомогание, головная боль, головокружение. К сожалению, на этой стадии заболевания пациенты редко обращаются за медицинской помощью, занимаясь самолечением. На 2–3-й день заболевания все описанные выше симптомы нарастают. Это оптимальное время для установления правильного диагноза и хирургического вмешательства. В последующие дни на фоне нарастающей интоксикации и ухудшения общего состояния местные симптомы претерпевают существенные изменения. Увеличивается отек, уменьшается гиперемия, появляется мраморность, которая в дальнейшем сменяется синюшно-багровыми пятнами. Отслаивается эпидермис с образованием булл, заполненных геморрагическим содержимым. Если и в эти сроки пациент остается без хирургической помощи, погибшие участки кожи приобретают характерный черный или серый цвет. Такова в общих чертах динамика внешних изменений при некротизирующем фасциите. Таким образом, операция на стадии формирования кожных некрозов при некротизирующем фасциите является запоздалой и отличается частыми неудовлетворительными результатами лечения больных.

Что же часто мешает хирургам оперировать пациентов на более раннем этапе? Ведь далеко не всегда несвоевременная операция является следствием позд-

ней госпитализации больного. К сожалению, не все хирурги в достаточной степени знакомы с этим заболеванием. Для многих из них показания к хирургическому вмешательству определяются очевидными признаками гнойно-деструктивного воспаления. Что делать в том случае, если сомнения в диагнозе остаются, а все диагностические возможности уже исчерпаны? Безусловно, определяющим в этой ситуации является опыт хирурга. Сомнения в диагнозе у опытного врача позволяют в течение 6–12 ч проводить консервативное лечение (антибактериальная терапия и др.). Если спустя указанное время сомнения в диагнозе сохраняются или отмечается отрицательная динамика, то необходимо неотложное хирургическое вмешательство. Разрез кожи, жировой клетчатки, фасции позволяет визуально оценить состояние тканей. О наличии некротизирующего фасциита свидетельствуют следующие интраоперационные данные: жировая клетчатка и фасция тусклые (вплоть до явного некроза), пропитаны мутноватым (или мутным) серозным экссудатом. При интраоперационном подтверждении некротизирующего фасциита объем вмешательства расширяется. Если еще нет визуальных признаков некроза тканей, то решается задача дренирования очага на всем его протяжении. С этой целью увеличиваются кожные разрезы (при необходимости их наносится несколько) в пределах измененных тканей. Кожно-жировые лоскуты отслаиваются до неизменной клетчатки, а подлоскутное пространство



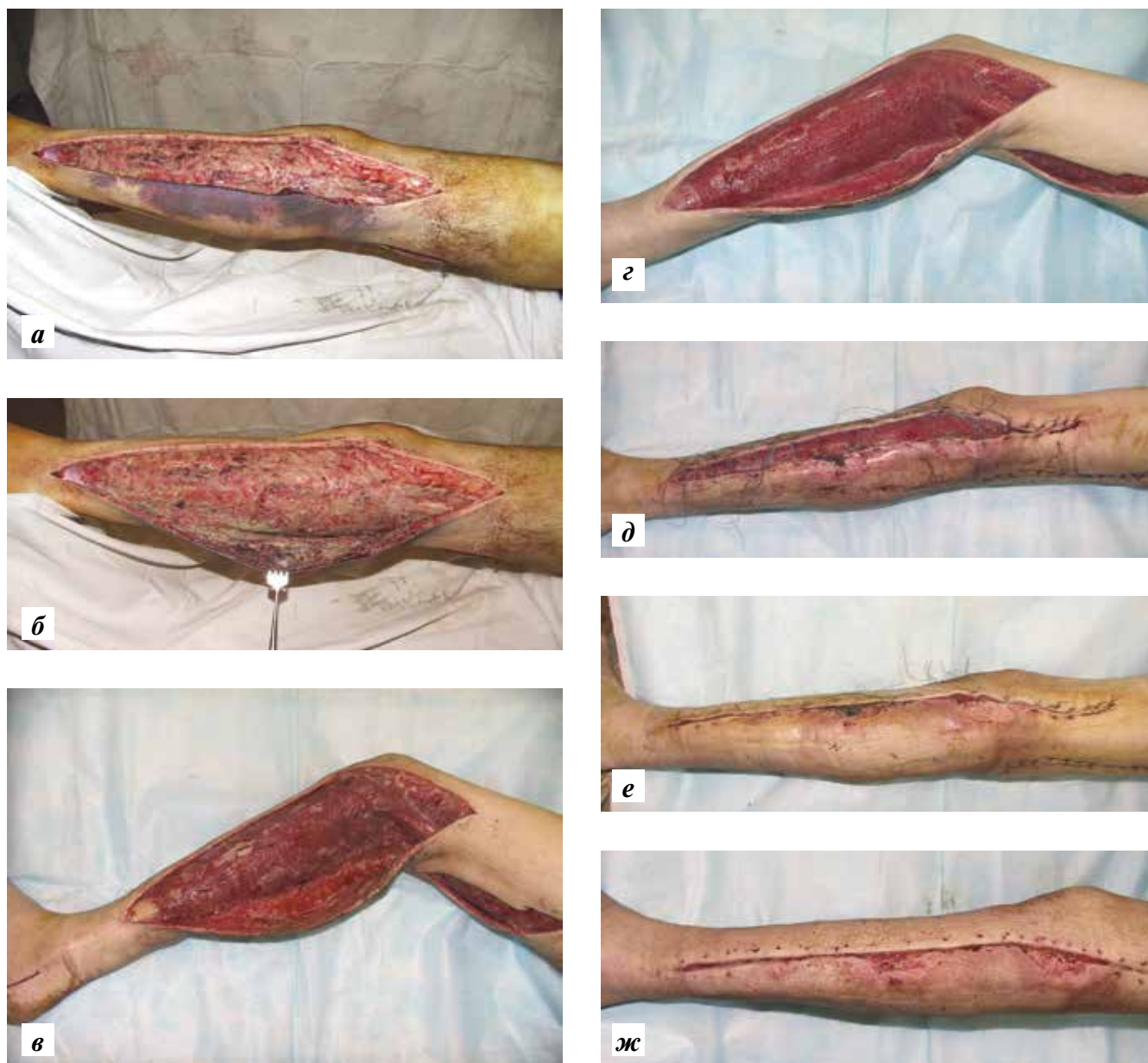
**Рис. 5.** Стрептококковый некротизирующий фасциит передней брюшной стенки у пациента, оперированного по поводу пахового лимфаденита: а — вид раны и окружающих тканей после операции; зона перифокальной гиперемии кожи соответствует распространенности фасциита, что подтвердилось результатами интраоперационной ревизии тканей и морфологического исследования; оптимальные сроки для эффективного хирургического вмешательства; б — интраоперационная картина в процессе выполнения этапных хирургических обработок; в — гранулирующая рана после проведенного лечения; г, д — вид после хирургического закрытия раневого дефекта

дренируется марлевыми тампонами с антисептиками. В процессе подобных хирургических манипуляций очень важно не усугубить нарушение кровообращения в кожных лоскутах, что может способствовать их некрозу в послеоперационном периоде.

При явных некротических изменениях в тканях описанный выше объем оперативного вмешательства заключается в выполнении радикальной хирургической обработки гнойного очага с удалением всех некротизированных и пропитанных гнойным экссудатом тканей (часто повторными хирургическими обработками с интервалом 24 ч).

Как показывает практика, хирургическая операция, произведенная при некротизирующем фасциите до формирования кожных некрозов, дает возможность не только ликвидировать в ранние сроки тяжелый вос-

палительный процесс, но и предупредить образование обширного кожного дефекта (рис. 5). В соответствии с этим существенно отличаются и восстановительные кожно-пластические операции, которые проводятся на заключительном этапе лечения. При отсутствии значительных потерь покровных тканей, как правило, удастся заместить раневой дефект местными тканями, используя пластику методом дозированного тканевого растяжения (рис. 6). С точки зрения функционального и косметического результата — это лучший способ восстановления кожных покровов [12, 13]. В случаях наличия обширных послеоперационных ран, связанных с иссечением погибших участков кожи, единственно возможным методом остается аутодермопластика (см. рис. 1). Отличаясь технической простотой и малой травматичностью, методика дает



**Рис. 6.** Стрептококковый некротизирующий фасциит нижней конечности: а, б — вид раны после хирургической обработки; в, г — динамика течения раневого процесса на фоне этапных хирургических обработок, местного и общего лечения; д, е — этапы пластики раны местными тканями методом дозированного тканевого растяжения; ж — ближайший результат лечения

возможность одномоментно замещать обширные дефекты кожи. Основные недостатки данного вида кожной пластики связаны с невозможностью восстановления полноценного кожного покрова и иногда неудовлетворительными отдаленными результатами лечения в связи с выраженными рубцовыми изменениями и изъязвлениями трансплантатов.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что стрептококковая некротизирующая инфекция

мягких тканей, являясь неспецифической инфекцией, отличается особенностями клинической картины, склонностью к прогрессированию, выраженной интоксикацией, высокой летальностью. Результаты ее лечения во многом определяются своевременной диагностикой, правильно выбранной хирургической тактикой, дополняемой адекватным комплексом консервативных лечебных мероприятий.



## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии: руководство для врачей. М.: GEOTAR-Медиа, 2007. 768 с. [Gostishchev V.K. Infections in surgery: manual for physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 768 p. (In Russ.)].
2. Ерохин И.А. Хирургические инфекции: руководство. Под ред. И.А. Ерохина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. СПб.: Питер, 2003. 864 с. [Yerokhin I.A. Surgical infections: manual. Under the editorship of I.A. Yerokhin, B.R. Gelfand, S.A. Shlyapnikov. St. Petersburg: Piter, 2003. 864 p. (In Russ.)].
3. Adachi K., Tsutsumi R., Yoshida Y. et al. Necrotizing fasciitis of the breast and axillary regions. *Eur J Dermatol* 2012;22(6):817–8.
4. Malghem J., Lecouvet F.E., Omoumi P. et al. Necrotizing fasciitis: contribution and limitations of diagnostic imaging. *Joint Bone Spine* 2013;80(2):146–54.
5. Sadasivan J., Maraju N.K., Balasubramaniam A. Necrotizing fasciitis. *Indian J Plast Surg* 2013;46(3):472–8.
6. Glass G.E., Sheil F., Ruston J.C., Butler P.E. Necrotising soft tissue infection in a UK metropolitan population. *Ann R Coll Surg Engl* 2015;97(1):46–51.
7. Wang J.M., Lim H.K. Necrotizing fasciitis: eight-year experience and literature review. *Braz J Infect Dis* 2014;18(2):137–43.
8. Липатов К.В., Брико Н.И., Глушкова Е.В. и др. Инвазивная стрептококковая инфекция (группы А) мягких тканей в хирургическом стационаре г. Москвы. *Вестник РАМН* 2013;(6):15–20. [Lipatov K.V., Briko N.I., Glushkova E.V. et al. Invasive streptococcal infection (of the A group) of soft tissue at the surgical inpatient department in Moscow. *Vestnik RAMN = RAMS Herald* 2013;(6):15–20. (In Russ.)].
9. Goh T., Goh L.G., Ang C.H., Wong C.H. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Br J Surg* 2014;101(1):e119–25.
10. Шляпников С.А. Хирургические инфекции мягких тканей — старая проблема в новом свете. *Инфекции в хирургии* 2003;1(1):14–21. [Shlyapnikov S.A. Surgical infections of soft tissues: an old problem from the new point of view. *Infektsii v hirurgii = Infections in Surgery* 2003;1(1):14–21. (In Russ.)].
11. Proud D., Bruscino Raiola F., Holden D. et al. Are we getting necrotizing soft tissue infections right? A 10-year review. *ANZ J Surg* 2014;84(6):468–72.
12. Митиш В.А., Амирасланов Ю.А. Реконструктивные и пластические операции в гнойной хирургии и травматологии. *Хирургия* 2000;(4):67–9. [Mitish V.A., Amiraslanov Yu.A. Reconstruction and plastic surgery in purulent surgery and traumatology. *Hirurgiya = Surgery* 2000;(4):67–9. (In Russ.)].
13. Цветков В.О., Куликова Н.В., Молчанов В.В., Жданова А.Б. Распространенный некротизирующий целлюлит как осложнение маммопластики полиакриламидным гелем. *Хирургия* 2007;10:60–2. [Tsvetkov V.O., Kulikova N.V., Molchanov V.V., Zhdanova A.B. Widespread necrotizing cellulitis as a complication of mammoplasty with polyacrylamide gel. *Hirurgiya = Surgery* 2007;(10):60–2. (In Russ.)].

## Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран

**В.В. Привольнев**

Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

**Контакты:** Владислав Владимирович Привольнев vladislav.privolnev@gmail.com

В публикации освещена проблема выбора эффективного антимикробного препарата для лечения хирургических инфекций кожи и мягких тканей в практике врача-хирурга. Дан анализ имеющихся антисептиков и препаратов, содержащих местные формы антибиотиков. Сделан вывод о преимуществах определенных лекарственных форм антибактериальных препаратов и дано обоснование выбора препаратов на основе комбинации бацитрацина и неомицина.

**Ключевые слова:** рана, раневая инфекция, антисептики, антибиотики, бацитрацин, неомицин, местное лечение

DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-1-13-18

### Choice of an agent for the topical treatment of infected wounds

**V.V. Privolnev**

Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russia

The article highlighted the issue of selecting an effective antimicrobial agent for the treatment of surgical infections of skin and soft tissue in surgical practice. A critical analysis of the available drugs containing antiseptics and local forms of antibiotics is presented. It is concluded on the benefits of certain drug forms of antibacterials and a rationale for the choice of drugs based on a combination of bacitracin and neomycin is provided.

**Key words:** wound, wound infection, antiseptics, antibiotics, bacitracin, neomycin, local treatment

#### Актуальность

В настоящее время предпринимаются попытки стандартизировать лечение ран и раневой инфекции в практике врача-хирурга. Создаются и утверждаются к использованию в практике локальные и международные протоколы ведения пациентов с инфицированными ранами. Большие усилия направлены на внедрение в местное лечение ран вспомогательных техник, таких как вакуумная терапия ран, ударно-волновая терапия, использование пептидных факторов роста кожи. И, по нашему мнению, в меньшей степени внимание уделяется разработке и внедрению новых лекарственных препаратов для местного лечения инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ), содержащих современные антисептики и антибиотики. Изменить отношение к сложившейся системе лечения ран заставляет рост антибиотикорезистентности и увеличение числа хронических ран [1]. Именно лечение инфицированных хронических ран сейчас является основной проблемой общей хирургии. Только прямые расходы на лечение этой категории пациентов, например, в США достигают 25 млрд долларов в год. Для сравнения, затраты на лечение такой сложной популяции, как пациенты с синдромом диабетической стопы, составляют «всего» 1,5 млрд долларов в год.

Существующие рекомендации по местным антимикробным средствам не содержат указаний на конкретные препараты. Роль антисептиков и местных форм антибиотиков в лечении ран размыта, и создается впечатление, что они обладают равными правами. В реальности местные препараты настолько различны в своем химическом составе, что трудно найти два похожих средства. По этой же причине трудно писать о них, не употребляя коммерческих названий. В связи с этим считаем проведение сравнительного анализа существующих на сегодняшний день на российском рынке препаратов для местного лечения ИКМТ крайне актуальным.

#### Антисептики

При выборе местного антимикробного препарата для лечения ИКМТ хирург прежде всего надеется на антисептики. В I и II фазах раневого процесса основные патологические процессы в ране обусловлены раневой инфекцией и некрозом (инфекционной, сосудистой, смешанной этиологии) [1, 2]. Применение антисептических растворов способно ускорить ликвидацию инфекции, препятствовать вторичному инфицированию [3]. На выбор хирурга существует много антисептиков, и их эффективность в отношении раневой

инфекции подтверждена многочисленными исследованиями. Но на практике антимикробные свойства антисептиков могут нивелироваться их отрицательным влиянием на развитие грануляций в ране [4, 5]. По сути, применение антисептика — это хирургическая процедура, направленная на временное сокращение числа микроорганизмов в ране в пределах сохранения жизнеспособности тканей человека. Полная ликвидация возбудителей легко может быть достигнута методами физической или биологической антисептики. Но мы понимаем, что применение, например, высоких доз облучения в качестве средства антисептики неприемлемо для человека. Использование же личинок мух требует отработки соответствующих технологий, может вызвать ряд эстетических проблем и быть не принято пациентом как эффективное средство обработки раны [6, 7]. Поэтому в рутинной клинической практике наибольшее распространение получили химические антисептики, которые в безопасных концентрациях применяются для лечения раневой инфекции [8].

Первичная цель применения антисептиков — устранение или сокращение числа микроорганизмов в ране, и с этой целью справляется большинство растворов, применяемых уже много десятилетий. Вторичная цель — оказать положительный эффект на пролиферацию и регенерацию тканей. Эту задачу не выполняют традиционно применяемые препараты. Напротив, большое число антисептиков уличено в негативном влиянии на раневую процесс. Созданы многочисленные «подсказки» для хирургов с целью ограничить применение потенциально опасных растворов [1, 9, 10].

Существующие в настоящее время рекомендации по использованию антисептиков сводятся к следующему:

- не использовать спиртовые растворы антисептиков для лечения ран (вызывают ожог незрелых грануляций, усиливают болевой синдром);
- избегать использования антисептиков, окрашивающих ткани в ране (затрудняет анализ ситуации в ране). Большинство окрашенных антисептиков являются цитотоксичными;
- не использовать 3 % перекись водорода вне I фазы раневого процесса (агрессивное действие свободного кислорода не только на микроорганизмы, но и на очаги эпителизации);

- не использовать растворы перманганата калия для лечения ран (выраженное подсушивающее действие вплоть до некроза эпидермиса и окраска тканей);
- ограничить применение некоторых антисептиков растительного происхождения (например хлорофиллипта) в связи с дефицитом доказательных данных об их эффективности и безопасности [11].

При выборе антисептика предпочтение отдают препаратам с широким спектром действия против смешанной микрофлоры. Оптимальными антисептиками в настоящее время являются: повидон-йод, мирамистин, хлоргексидин и некоторые другие [7, 12]. Обладая антимикробным действием, данные растворы наносят тканям пациента минимальный ущерб. Кратность обработки зависит от выраженности воспаления и характера экссудата. Как правило, нет показаний для применения антисептиков лишь для лечения в III фазе раневого процесса, за исключением обработки кожи вокруг раны в целях профилактики вторичного инфицирования [9]. Назначение антибактериального местного антисептика в амбулаторных условиях будет неизбежно связано с обучением пациента корректному применению растворов и дополнительным контролем того, сколько пациенту «не жалко» применить антисептика на рану и окружающие непораженные ткани [13].

Альтернативой растворам антисептиков является назначение местной формы антибиотика. В ряде ситуаций при инфицированных ранах лучше выбрать антибиотик для местного применения, чем учить пациента использовать безопасные для тканей антисептики.

### Местные формы антибиотиков

Локальное применение антибиотиков может излечить раневую инфекцию. Такой же эффект может произвести и системная антибиотикотерапия. Но последняя ассоциирована с рядом решений: выбор пути введения, кратности, учет аллергического анамнеза, прогнозирование и лечение нежелательных лекарственных явлений и др. Где же объяснение, какие раны еще можно лечить местными антибактериальными препаратами, а для каких этого уже недостаточно?

В табл. 1 даны разъяснения о месте локальной и системной антибиотикотерапии в лечении инфицированных ран [14, 15].

Используя критерии диагностики сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока, мы можем клини-

Таблица 1. Место локальной и системной терапии в лечении инфицированных ран

Степень развития инфекции	Контаминация	Колонизация	Местная инфекция	Распространенная инфекция	Системная инфекция
Рекомендации	Местные антимикробные средства показаны только в целях профилактики инфицирования		Показано применение местных антимикробных средств	Показано сочетание системных антибиотиков и местных антимикробных средств	

чески поставить диагноз системной инфекции. Но в медицинской литературе нет четкого различия между местной и распространенной раневой инфекцией (табл. 2).

**Таблица 2.** Дифференциация местной и распространенной раневой инфекции

Местная инфекция	Распространенная инфекция
<b>Острые раны (хирургические, травматические раны и ожоги)</b>	
1. Появление или усиление симптомов воспаления — гиперемии, местной гипертермии, отека, гнойного экссудата. 2. Лихорадка. 3. Остановка или замедление раневого процесса. 4. Формирование абсцесса. 5. Появление неприятного запаха из раны	Те же симптомы, что и для местной инфекции, плюс: 1. Распространение гиперемии за пределы первичного очага. 2. Появление лимфангита и лимфаденита. 3. Появление крепитации мягких тканей
<b>Хронические раны (диабетическая стопа, трофические венозные язвы, пролежни и др.)</b>	
1. Боли в ране. 2. Отек окружающих рану тканей. 3. Кровотечение из раны. 4. Незрелые рыхлые грануляции. 5. Изменение запаха от раны. 6. Побледнение дна раны. 7. Увеличение количества гнойного отделяемого. 8. Индурация раны. 9. Появление карманов и затеков	Те же симптомы, что и для местной инфекции, плюс: 1. Гиперемия, индурация, крепитация, изменение окраски распространяются на окружающие рану ткани. 2. Ухудшение общего состояния пациента

Таким образом, местное применение топических антибиотиков показано в четком диапазоне от профилактики инфицирования острых ран в случаях наличия факторов риска со стороны пациента до местной инфекции, а также в сочетании с системной терапией при распространенной раневой инфекции.

Основные продукты, доступные хирургам, представлены в табл. 3.

Любая мазь, содержащая антибиотик, обладает потенциальными преимуществами и недостатками при лечении раневой инфекции [16, 17].

Преимущества:

- высокая концентрация антибиотика в месте хирургической инфекции;
- ограниченное количество препарата;
- минимальное системное антибактериальное действие и системная токсичность;
- возможность применения препаратов, еще недоступных для системной терапии;
- при отсутствии сопутствующей системной антибиотикотерапии снижается риск формирования антибиотикорезистентности;
- дополнительное внимание к ране при использовании местных средств;

- простота в использовании позволяет уменьшить время пребывания в стационаре и перевести больше пациентов на амбулаторное лечение;
- повышает приверженность лечению у некоторых категорий пациентов (дети).

Недостатки:

- небольшой выбор эффективных антибиотиков для местного применения;
- слабая пенетрация антибиотика в ткани или отсутствие подобных исследований ограничивают применение местных форм при инфекциях глубоких тканей;
- при нанесении на большую площадь возможен системный эффект препарата;
- возможны гиперчувствительность и дерматит окружающих тканей;
- все местные средства потенциально способны замедлять регенерацию тканей;
- сложно дозировать;
- необходимо многократное местное применение;
- контейнер, содержащий препарат, может стать контаминированным при длительном применении.

Любое применение местной формы антибиотика может сопровождаться ростом устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам. Однако, если антибиотик для местного применения не используется системно, риск роста резистентности значительно снижается [9, 17]. Например, бацитрацин и мупироцин, обладая достаточной широтой антибактериального спектра, не используются системно, что делает их практически идеальными препаратами для местного использования при ИКМТ [18, 19]. Местное применение комбинации бацитрацина и неомицина не приводит к абсорбции данных препаратов даже при поврежденной коже и слизистых. В теории с увеличением площади и кратности нанесения таких препаратов увеличивается и риск системного действия [20–22]. И хотя подобных исследований не проводилось, хирурги в амбулаторных условиях не используют местные антибактериальные препараты на больших площадях (более 10 % поверхности тела) [15, 19]. В подобных ситуациях приоритет имеют растворы антисептиков с их неселективным действием на флору [4]. Назначение комбинации местных антимикробных препаратов в ряде случаев связано с дополнительным риском формирования антибиотикорезистентности и перекрестных аллергических реакций. Для комбинации бацитрацина и неомицина этот риск оценивается как низкий [20, 23].

При кажущемся на первый взгляд многообразии выбор существенно ограничен. Табл. 3 иллюстрирует, что в реальности мы имеем дело всего с несколькими эффективными препаратами, из которых половина имеет очень узкий спектр применения.

Таблица 3. Характеристика средств для лечения раневой инфекции, содержащих антибактериальные вещества

Продукт	Спектр возбудителей	Преимущества	Недостатки	Стоимость	Комментарий
Бацитрацин	Активен в отношении большинства грамположительных возбудителей	Активность в ране не снижается при кровотечении, скоплении экссудата и некрозах; минимальная абсорбция; резистентность почти не встречается; нет перекрестной резистентности с другими антибиотиками	При применении возможны аллергические реакции	P	Применяется широко; может быть использован и в целях профилактики
Фузидиевая кислота	Активна в отношении стафилококков, стрептококков, коринебактерий и клостридий	Отлично пенетрирует в кожу и ткани	Рекомендуется применять трижды в сутки; возможны аллергические дерматиты и развитие резистентности у стафилококка	PP	Не разрешена к применению в ряде стран, включая США
Гентамицин	Активен в отношении ограниченного числа возбудителей, особенно в стационаре	Дешев в производстве	Возможно формирование перекрестной резистентности; необходимо применять несколько раз в сутки	P	Показан для первичных инфекций кожи
Метронидазол	Активен против большинства клинически важных анаэробов	Уменьшает специфический запах при анаэробной инфекции	Возможно формирование перекрестной резистентности	PP	Имеет строгие и специфические показания для применения при хирургических инфекциях
Мупироцин	Активен против большинства клинически значимых грамположительных аэробов, кроме энтерококков, и против некоторых грамотрицательных возбудителей	Аллергические реакции крайне редки	Может вызывать жжение и раздражение кожи. При длительном применении формируется резистентность к стафилококку	PP	Также используется для эрадикации носительства метициллин-резистентных <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
Неомицин	Активен против ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов	Не препятствует реэпителизации	При использовании больших объемов в растворах для промывания полостей может оказать системное токсическое действие	P	Рекомендуется использовать только в комбинации с другим антибиотиком
Полимиксин В	Активен в отношении большинства грамотрицательных возбудителей и некоторых грамположительных	Хорошо распределяется в тканях	Возможно токсическое действие на почки и нервную ткань	P	Рекомендуется использовать в комбинации с другим антибиотиком
Ретапамулин	Активен против стафилококков (кроме MRSA), стрептококков, облигатных анаэробов	Активен при мупироцин-резистентном стафилококке	Не исследовано применение на слизистых	PPP	Рекомендован для поверхностных инфекций кожи
Сульфадiazин серебра	Активен в отношении широкого спектра возбудителей	Аллергические реакции редки	Возможны перекрестные реакции с сульфониламидами	PP	Более эффективен при инфицированных ожогах
Хлорамфеникол	Активен против узкого спектра возбудителей хирургических инфекций	Дешевый	Слабое антимикробное действие при местном применении	P	Рекомендован для поверхностных инфекций кожи
Офлоксацин	Активен против узкого спектра возбудителей хирургических инфекций	Дешевый	Умеренное антимикробное действие при местном применении	P	Позиционируется как замена препаратов с хлорамфениколом



В настоящее время вопрос стоимости терапии также остается актуальным. То есть существует достаточно узкий круг современных лекарственных форм в виде порошков и мазей с действительно активными антибиотиками, не используемыми системно (бацитрацин, мупироцин, неомицин). Применение последних не сопровождается риском селекции перекрестной устойчивости к другим антимикробным препаратам, является приемлемым по риску аллергических реакций, стоимости и спектру антибактериальной активности [16, 17]. Создание комбинаций этих адекватных препаратов могло бы улучшить лечение ИКМТ. Следует отметить, что комбинация неомицина и бацитрацина существует уже много лет в разных местных формах и активно применяется в лечении ИКМТ в России и за рубежом [24].

Большинство неосложненных ИКМТ, возникающих вследствие нарушения защитных свойств кожи (абсцедирующий фурункул, карбункул, гидраденит, неосложненный абсcess и флегмона), являются примерами мономикробной этиологии (*Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*). Свежие травматические раны и ожоги также инфицируются представителями микрофлоры кожи. Осложненные ИКМТ, сопровождающиеся развитием некрозов и глубоким проникновением инфекции (в амбулаторной практике — инфицированные трофические язвы, укусы, инфекции при синдроме диабетической стопы), а также некоторые неосложненные ИКМТ специфической локализации (перианальная область) представляют собой примеры с полимикробной этиологией [4, 15, 25, 26]. Разнообразные комбинации грамположительных кокков (стафилококки, стрептококки и энтерококки) и энтеробактерий (кишечная палочка, клебсиелла, энтеробактер) в возможной ассоциации с анаэробами (пептострептококки, бактероиды, фузобактерии, клостридии и др.) могут вызывать подобные состояния. В отношении всех этих возбудителей активно сочетание бацитрацина и неомицина [25–27].

Комбинация бацитрацина с неомицином обладает подходящим спектром антимикробного действия для лечения основной массы ИКМТ. Бацитрацин активен в отношении большого числа грамположительных кокков, клостридий, коринебактерий и некоторых грамотрицательных возбудителей (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*). Неомицин добавляет комбинации активность по отношению к грамотрицательной и грамположительной флоре, включая возбудителей, выявляемых в хронических ранах, — *Proteus*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella*, *Bordetella pertussis*, *Streptococcus faecalis*, *Listeria mono-*

*cytogenes*, *Escherichia coli* и др. [21, 23, 26, 27]. Таким образом, по антимикробному спектру оба компонента дополняют друг друга и активны в отношении возбудителей как в свежих инфицированных ранах, так и в хронических. Следует отметить, что комбинация препаратов не перекрывает такого нозокомиального возбудителя, как *Pseudomonas*. Длительность бактерицидного эффекта комбинации препаратов в составе мази и порошка позволяет рекомендовать кратность перевязок не чаще 1 раза в сутки [26]. Вероятность системного действия в результате всасывания крайне мала; если это и произошло, то период полувыведения препаратов составляет 2–3 ч [25]. При этом способность бацитрацина попасть в системный кровоток значительно ниже, чем неомицина. Оба препарата не меняют своих локальных антимикробных свойств в присутствии экссудата, крови, некротических масс и также не влияют на скорость раневого процесса в отличие от большинства антисептиков, которые способны замедлить ранозаживление посредством цитотоксического эффекта. С практической точки зрения наличие двух форм (порошка и мази) банеоцина является дополнительным преимуществом, так как позволяет охватить большее число ран с различной степенью экссудации на разных этапах лечения, а также использовать препарат в комбинации с перевязочным материалом [22, 23].

### Заключение

Оптимальный выбор местного препарата при неосложненных ИКМТ является одним из главных условий победы, поскольку эти нозологии не требуют ответственных хирургических манипуляций и скорость их разрешения мало зависит от дополнительных методов терапии. Устранение из клинической практики антисептиков, негативно влияющих на регенерацию в ране, и средств, содержащих антибиотики для системного применения, позитивно отразится на популяции пациентов с амбулаторными ИКМТ.

Выбор местного антибактериального препарата на основе бацитрацина и неомицина для лечения ИКМТ ликвидирует споры о преимуществах и недостатках отдельных химических антисептиков. Данная комбинация полностью перекрывает спектр возбудителей, ответственных за раневую инфекцию в амбулаторной практике и во многих случаях хирургических инфекций в стационаре. Нет данных о негативном влиянии комбинации препаратов на регенерацию тканей. Микробиологические данные показывают, что комбинация сохранит актуальность в отношении ИКМТ в будущем.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2011;(4):51–9. [Blatun L.A. Local drug therapy of wounds. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Zhurnal im. N.I. Pirogov Journal 2011;(4):51–9. (In Russ.)].
2. Aziz Z., Abu S.F., Chong N.J. A systematic review of silver-containing dressings and topical silver agents (used with dressings) for burn wounds. Burns 2012;38(3):307–18.
3. Yao K., Bae L., Yew W.P. Post-operative wound management. Aust Fam Physician 2013;42(12):867–70.
4. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Principles of best practice: Wound infection in clinical practice. An international consensus. London: MEP Ltd, 2008. Available from: www.woundsinternational.com (accessed 15 December 2011).
5. Murphy P.S., Evans G.R.D. Advances in wound healing: a review of current wound healing products. Plast Surg Int 2012;1:190–436.
6. Blueman D., Bousfield C. The use of larval therapy to reduce the bacterial load in chronic wounds. J Wound Care 2012;21(5):244–53.
7. Shi E., Shofler D. Maggot debridement therapy: a systematic review. Br J Community Nurs 2014;Suppl Wound Care:S6–13.
8. Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкушева Т.А. Некоторые антисептики в лечении гнойных ран. Международный академический вестник 2014;(4):6–8. [Grigoriyan A.Yu., Bezhin A.I., Pankusheva T.A. Certain antiseptics in treatment of purulent wounds. Mezhdunarodnyi akademicheskii vestnik = International Academic Herald 2014;(4):6–8. (In Russ.)].
9. Walter C.J., Dumville J.C., Sharp C.A., Page T. Systematic review and meta-analysis of wound dressings in the prevention of surgical-site infections in surgical wounds healing by primary intention. Br J Surg 2012;99(9):1185–94.
10. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения. Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum 2007;(1):9–15. [Blatun L.A. Local drug therapy of wounds. Problems and new opportunities for their solving. Hirurgiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Surgery. Appendix to Consilium Medicum 2007;(1):9–15. (In Russ.)].
11. Tsyganenko A.I., Kon' E.V. Using cluster analysis for evaluation of sensitivity to antibiotics of pathogens isolated from women with genital inflammatory diseases. Mikrobiol Z 2007;69(4):45–53.
12. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 768 с. [Gostishchev V.K. Infections in surgery. Manual for physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 768 p. (In Russ.)].
13. O'Meara S., Al-Kurdi D., Ovington L.G. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD003557.
14. Frank D.N., Wysocki A., Specht-Glick D.D. et al. Microbial diversity in chronic open wounds. Wound Repair Regen 2009;17(2):163–72.
15. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. Dermatol Ther 2008;21(3):187–95.
16. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2012;14(2):118–32. [Privolnev V.V., Rodin A.V., Karakulina E.V. Local application of antibiotics in treatment of bone tissue infections. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antibacterial Chemotherapy 2012;14(2):118–32. (In Russ.)].
17. Neely A.N., Gardner J., Durkee P. et al. Are topical antimicrobials effective against bacteria that are highly resistant to systemic antibiotics? J Burn Care Res 2009;30(1):19–29.
18. Rosanova M.T., Stamboulid D., Lede R. Systematic review: which topical agent is more efficacious in the prevention of infections in burn patients? Arch Argent Pediatr 2012;110(4):298–303.
19. El-Husseini M., Patel S., MacFarlane R.J., Haddad F.S. Biodegradable antibiotic delivery systems. J Bone Joint Surg Br 2011;93(2):151–7.
20. Ширшов О.Н. Лечение гнойно-некротических ран с применением препарата Банеоцин. Хирургия 2008;(1):26–30. [Shirshov O.N. Treatment of purulent and necrotic wounds with application of the Baneocin drug. Khirurgiya = Surgery 2008;(1):26–30. (In Russ.)].
21. Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В. Банеоцин в терапии и профилактике инфекционных поражений кожи. Клиническая дерматология и венерология 2007;(2):192–3. [Chebotaryov V.V., Chebotaryova N.V. Baneocin in therapy and prevention of infectious skin lesions. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology 2007;(2):192–3. (In Russ.)].
22. Сабельников В.В., Карпов А.И., Рutowич Н.В. Применение порошка Банеоцин при лечении трофических язв венозной этиологии в амбулаторных условиях. Амбулаторная хирургия: стационарозамещающие технологии 2007;(4):192–3. [Sabelnikov V.V., Karpov A.I., Rutovich N.V. Application of the Baneocin powder in treatment of trophic ulcers of the venous etiology in ambulatory conditions. Ambulatornaya khirurgiya: statsionarozameschayushchie tekhnologii = Ambulatory Surgery: Technologies of Replacement of the In-Patient Department 2007;(4):192–3. (In Russ.)].
23. Буслаев О.А., Ильин И.А., Астапенко И.В. Опыт применения препарата Банеоцин в лечении инфицированных ран, ожогов и трофических язв. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН 2006;(4):44–6. [Buslayev O.A., Ilyin I.A., Astapenko I.V. Experience of application of the Baneocin drug in treatment of infected wounds, burns, and trophic ulcers. Bulletin' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN = Bulletin of the East Siberian Research Center of the SO RAMS 2006;(4):44–6. (In Russ.)].
24. Михальский В.В., Горюнов С.В., Богданов А.Е. и др. Применение препарата Бетадин в лечении инфицированных ран. Русский медицинский журнал 2010;18(29):1780–8. [Mikhalskiy V.V., Goryunov S.V., Bogdanov A.E. et al. Application of the Betadin drug in treatment of infected wounds. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2010;18(29):1780–8. (In Russ.)].
25. Голуб А.В., Привольнев В.В. Местная антибактериальная терапия хирургических инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях: слагаемые успеха. Раны и раневые инфекции 2014;1(1):33–8. [Golub A.V., Privolnev V.V. Local antibacterial therapy of surgical skin and soft tissues infections in ambulatory conditions: components of Success. Rany i raneye infektsii = Wounds and Wound Infections 2014;1(1):33–8. (In Russ.)].
26. Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Эффективность и безопасность местного использования комбинации бацитрацина и неомицина в сравнении с хлорамфениколом в терапии неосложненных хирургических инфекций кожи и мягких тканей у взрослых амбулаторных пациентов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2013;15(2):131–42. [Bel'kova Yu.A., Kozlov R.S., Krechikova O.I. et al. Efficiency and safety of local application of the combination of bacitracin and neomycin as compared to chloramphenicol in the therapy of uncomplicated skin and soft tissues surgical infections of adult outpatients. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antibacterial Chemotherapy 2013;15(2):131–42. (In Russ.)].
27. Блатун Л.А., Жуков А.О., Амирасланов Ю.А. и др. Клинико-лабораторное изучение разных лекарственных форм банеоцина при лечении раневой инфекции. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2009;(9):59–65. [Blatun L.A., Zhukov A.O., Amiraslanov Yu.A. et al. Clinical and laboratory study of various dosage forms of baneocin in treatment of wound infections. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Zhurnal im. N.I. Pirogov Journal 2009;(9):59–65. (In Russ.)].



## Порошок и мазь Банеоцин®

Широкий спектр антибактериальной активности и синергизм действия в отношении стафилококков

- Достоверно **более ранние сроки разрешения симптомов** неосложненных хирургических инфекций кожи и мягких тканей<sup>2</sup>
- Использование препарата Банеоцин® в 1-ю фазу раневого процесса позволяет **быстро добиться эпителизации ран**<sup>3</sup>
- Комбинация бацитрацина с неомидином **может быть рекомендована для эмпирической антибиотикотерапии хирургических инфекций кожи и мягких тканей** легкой и средней степени тяжести у взрослых пациентов в амбулаторных условиях<sup>4</sup>

Рег. номера Р N011271/01, П N011271/02



**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА**

**Банеоцин® (бацитрацин + неомидин).** Показания: при инфекциях, вызванных неомидин- и/или бацитрацин-чувствительными микроорганизмами (м/о). Порошок (П): бактериальные инфекции кожи (ИК) ограниченной распространенности; профилактика респираторной инфекции у новорожденных; профилактика инфекции после хирургических вмешательств (дерматологический) процедура для дополнительного лечения в послеоперационном периоде. Мазь: очаговые ИК; бактериальные ИК ограниченной распространенности; профилактика инфекции после хирургических вмешательств для дополнительного лечения в послеоперационном периоде. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бацитрацину и/или неомидину либо к другим аминогликозидам (АГ). Не использовать при обширных поражениях кожи (т. к. всасывание препарата может вызвать ототоксический эффект); у больных с выраженными нарушениями выделительной функции вследствие сердечной или почечной недостаточности (ПН) и уже имеющих поражения вестибулярной и кохлеарной систем в случаях, если возможна абсорбция препарата. **При беременности, лактации:** только после консультации с врачом, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и младенца. **Меры предосторожности:** при ожогах, занимающих > 20% поверхности тела, П не должен применяться чаще чем 1 раз в день, особенно в случае снижения функции почек, т. к. может произойти всасывание активного ингредиента. Доза неомидина не должна превышать 1 г в сутки (около 200 г П) в течение 7 дней. Если имеет место системная абсорбция, сопутствующее назначение цефалоспоринов или АГ может повысить вероятность нефротоксической реакции (НР), могут потенцироваться явления блокады нейромускулярной проводимости (БНП) у пациентов, получающих наркотики, анестетики и миорелаксанты. Одновременное использование этикетки кислоты или фуросемида может провоцировать ото- и НР. При использовании в дозах, существенно превышающих рекомендованные, вследствие возможного всасывания Банеоцин® нужно обратить внимание на потенциальную БНП, особенно у больных с ацидозом, сопутствующей тяжелой миастенией (myasthenia gravis), другими нейромускулярными заболеваниями. При длительном лечении должно уделяться внимание возможному росту устойчивых м/о. В таких ситуациях нужно назначить соответствующее лечение. При применении у детей, у пациентов с нарушенной функцией печени и почек, при большой площади обрабатываемой поверхности, длительном применении и глубоких поражениях кожи рекомендуется предварительная консультация с врачом. Больным, у которых развилась аллергия или суперинфекция, препарат должен быть отменен.

1. Кунгуров Н.В. Клиническая эффективность и алгоритмы применения препарата Банеоцин® в терапии дерматозов. Клиническая дерматология, 2005, № 4, с. 69-76. 2. В группе пациентов, где использовался бацитрацин/неомидин (порошок и/или мазь), в сравнении с группой пациентов, где использовался хлорамфеникол (доля излеченных пациентов к 8 дню терапии – 82,7% vs. 68,6% (p=0,004), соответственно). 3. О.Н. Широков, Consilium Medicum (Хирургия) 2008; 1:26-30. 4. Ю.А. Белькова и др. КМАХ 2013;15(2): 131-42.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

RU1503314035

РЕКЛАМА

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3  
ЗАО «Сандоз», тел.: +7 (495) 660-75-09  
www.sandoz.ru

**SANDOZ**  
a Novartis company



## Патогенетические аспекты местного лечения синдрома диабетической стопы. Новая альгинатная повязка Fibroclean Ag: какие преимущества?

Е.В. Бублик, Ю.В. Коршунова, Ю.А. Крупина, О.А. Морозова

Кафедра эндокринологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;  
Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Евгения Викторовна Бублик evb@mail.ru

Известно, что современные методы комплексного мультидисциплинарного лечения синдрома диабетической стопы (СДС) позволяют заживлять язвенные дефекты у 70–95 % пациентов. Для проведения эффективного местного лечения важно учитывать все патогенетические составляющие раневого процесса. У больных СДС раны, как правило, имеют тенденцию к хронизации (часто раневой процесс надолго задерживается в той или иной фазе или возвращается к предыдущей). Основная цель местного лечения — создание оптимальной среды для репаративных процессов.

Фаза выраженного экссудативного процесса в ране, как правило, представляет наибольшие сложности с точки зрения подбора оптимальной повязки. Обзор результатов проведенных исследований показывает, что новая альгинатная повязка Fibroclean Ag имеет высокую прочность и впитывающую способность, что позволяет реже ее менять, а следовательно, снижает риски спонтанной травматизации. Дополнительная атравматичность повязки обусловлена и наличием в ее составе гиалуроновой кислоты. Результаты исследований показывают, что антибактериальная активность повязки Fibroclean Ag соответствует спектру наиболее часто встречающихся микроорганизмов ран у пациентов с СДС. При этом повязка эффективна по отношению к штаммам как в форме биопленки, так и вне ее. Важным качеством данного перевязочного материала является его приемлемая стоимость. Таким образом, можно говорить о целесообразности использования повязки Fibroclean Ag в местном лечении сильно или средне экссудующих глубоких и поверхностных ран у больных СДС. В то же время необходимо помнить, что местное лечение ран может быть максимально эффективным лишь в рамках комплексного лечения СДС. Для более детального изучения свойств данной повязки необходимо проведение дополнительных исследований по эффективности ее использования в различных группах пациентов с СДС.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, раневой процесс, альгинатная повязка Fibroclean Ag, атравматичность, раневая инфекция, контроль инфекции, спектр микроорганизмов, резистентные штаммы, раны у больных сахарным диабетом

DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-1-20-25

### Pathogenetic aspects of the wound care in diabetic patients. A new silver alginate dressing Fibroclean Ag: what are benefits?

E. V. Bublik, Yu. V. Korshunova, Yu. A. Krupina, O. A. Morozova

Department of Endocrinology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
2 Bldg. 4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

It is well-known that multidisciplinary approaches allow to heal foot ulcers in 70–95 % of diabetic patients. In order to make an effective, local treatment, it is important to consider all pathogenic components of the wound healing process. Foot ulcers in diabetic patients tend to be chronic. The main objective of the local treatment is to create an optimal environment for tissue regeneration.

The management of exudating, infected wounds usually represents the biggest difficulties in terms of selecting an optimal dressing. An overview of the results of the research shows that a new silver alginate dressing Fibroclean Ag has high strength and absorbency, which allows changing the bandage less and by this reducing the risk of spontaneous trauma. An additional atraumatic quality of the dressing is specified by the presence of the hyaluronic acid in the structure. The results of the research show that the antibacterial activity Fibroclean Ag corresponds to the spectrum of microorganisms most frequently encountered in diabetic foot ulcers. At the same time the bandage is effective against strains in the form of a biofilm, and outside of it. The important quality of this dressing is a reasonable cost.

Thus, we can talk about a feasibility of using Fibroclean Ag in the local treatment of heavily exudating diabetic foot ulcers. At the same time, it should be remembered that the local treatment of wounds can be just as effective as part of a comprehensive treatment. For the detailed study of the properties of the dressing, it is necessary to conduct an additional research about the effectiveness of its usage in different groups of patients with diabetic foot ulcers.

**Key words:** diabetic foot ulcers, wound healing, alginate dressing Fibroclean Ag, atraumatic, wound infection, infection control, the range of microorganisms, antibiotic-resistance bacteria's, wounds of diabetic patients

Синдром диабетической стопы (СДС) – грозное осложнение сахарного диабета (СД), ставшее на настоящий момент глобальной проблемой, которая не имеет ни социально-экономических, ни географических границ. СДС – инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [1]. В мире каждые 20 с теряет ногу 1 пациент с СД (что по инвалидизации сопоставимо с масштабами мировых войн). Около 30 % всех затрат на стационарное лечение больных диабетом приходится на лечение инфекции при СДС (рис. 1) [2].

К сожалению, количество пациентов, страдающих СДС, в прогнозе будет непрерывно увеличиваться, что связано прежде всего с катастрофически растущей распространенностью СД. По данным Всемирной организации здравоохранения, на 2014 г. в мире насчитывалось 387 млн больных СД, а к 2035 г. число пациентов, страдающих СД, достигнет 592 млн. В то же время эксперты Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) считают, что на планете огромное количество «недиагностированных» пациентов (каждый 2-й человек с СД 2-го типа не знает о своем заболевании) [3]. Ключом к решению проблемы высоких рисков инвалидизации вследствие СДС являются адекватно и своевременно проведенные мероприятия по профилактике и лечению данной патологии, которые, как известно, могут предотвратить ампутацию у больных СД почти в 90 % случаев [2].

Современные методы комплексного мультидисциплинарного лечения СДС (разгрузка конечности, борьба с инфекцией, коррекция нарушений артериального кровотока, местное лечение ран) позволяют заживлять язвенные дефекты у 78–95 % пациентов [2].

Для проведения максимально эффективного лечения язвенных дефектов и ран у больных СДС важно

учитывать все патогенетические составляющие раневого процесса. При заживлении раны происходит ряд различных биологических процессов, таких как воспаление, восстановление кровеносных сосудов, формирование грануляционной ткани и, наконец, ремоделирование клеток, которое завершает заживление. Классически, согласно морфологическим данным, рассматривают 3 последовательные фазы раневого процесса: экссудация (некроз, очищение), грануляция, эпителизация. Хронические раны не всегда проходят последовательно все фазы, иногда раневой процесс надолго задерживается в той или иной фазе, часто возвращается к предыдущей, тем самым значительно замедляя прогнозируемую скорость заживления. В связи с этим для хронических ран чаще применяется визуальная классификация ран по цвету (B – black, Y – yellow, R – red, P – pink), ее использование помогает подбирать повязки с учетом фазы раневого процесса и количества экссудата (рис. 2) [4–6].

Снижение прогнозируемой скорости заживления отражает прежде всего замедление деления фибробластов (эти клетки являются основой репаративного процесса) вследствие факторов, нарушающих общий гомеостаз тканей раны. Такими негативными факторами могут являться: плохо контролируемая инфекция, недостаточное кровоснабжение, нарушение оптимальной влажности, хроническая травматизация области раны (как в результате неадекватной разгрузки, так и при неправильно проводимом местном лечении). Устранение перечисленных факторов, как правило, способствует тому, что кривая, отражающая скорость заживления раны, приближается к траектории классической идеальной кривой. По мнению экспертов в области лечения ран, лишь в 5 % случаев причины замедления скорости репарации раны остаются неизвестными и классические подходы к лечению раны не дают ожидаемого эффекта. И лишь в таких



Рис. 1. Раны у больных СДС



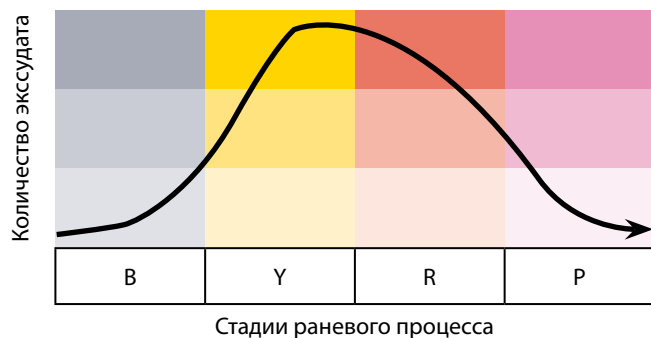


Рис. 2. Классификация ран с учетом количества экссудата

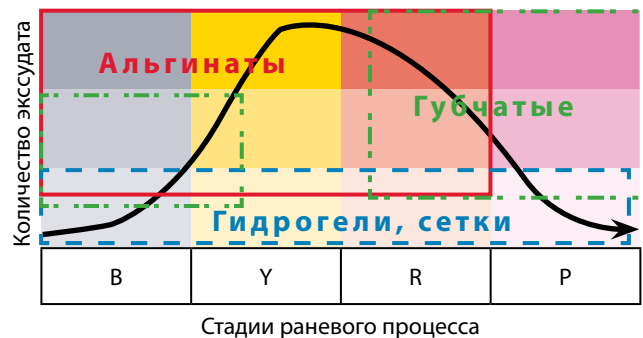


Рис. 3. Алгоритм оптимального использования повязок

ситуациях существует объективная и фармакоэкономически обоснованная необходимость рассматривать дополнительные возможности (искусственная кожа, факторы роста фибробластов и т. д.).

Местное лечение (промывание и проведение хирургической обработки раны, наложение повязок, перевязочных материалов) является чрезвычайно важным в лечении ран у больных СДС, но может быть эффективным лишь в совокупности с другими компонентами комплексной терапии СДС.

Учитывая отсутствие достаточного количества валидных исследований по местному лечению ран у больных СДС, иногда возникает впечатление, что оно проводится эмпирически. Тем не менее правильно проводимое местное лечение должно быть патогенетически обоснованным, и основной его целью является создание оптимальной среды для репаративных процессов в ране. Традиционно возникает вопрос: есть ли универсальная идеальная повязка, способная поддерживать оптимальные условия для любой раны? Ответ однозначен — такой повязки нет. Важно в ту или иную фазу раневого процесса использовать перевязочные материалы, отвечающие следующим требованиям (рис. 3):

- атравматичность (нет адгезии повязки);
- способность длительно поддерживать умеренно влажную среду;
- воздухопроницаемость;
- максимальная гипоаллергенность;
- способность поддерживать оптимальный уровень Ph раны.

На выбор повязки также влияют следующие обстоятельства:

- кто накладывает повязку (врач, медицинская сестра, пациент);
- стационарное/амбулаторное лечение;
- метод разгрузки пораженной стопы;
- финансовые возможности пациента;
- фармакоэкономическая целесообразность.

Но, останавливая выбор на том или ином перевязочном средстве, необходимо учитывать и тот факт, что заживление раны может сдерживаться рядом факторов, в том числе образованием колоний микроорга-

низмов. Повышенная биологическая нагрузка в ране, а также увеличение вирулентности и патогенности микроорганизмов значительно усиливают вероятность появления активного инфекционного процесса в ране [7, 8]. Плохо контролируемая инфекция — одна из частых причин ампутации при СДС, а порой становится и причиной летальных исходов [9].

Известно, что в большинстве случаев возбудителями инфекций в ранах у больных СДС являются аэробные грамположительные кокки. Нередко также встречаются энтерококки, энтеробактерии, облигатные анаэробы, синегнойная палочка или другие неферментирующие грамотрицательные палочки [10, 11].

Предшествующие госпитализации длительная терапия антимикробными препаратами широкого спектра действия и хирургическое лечение являются факторами, предрасполагающими к инфицированию язв стопы полирезистентными микроорганизмами (например, метициллин-резистентными штаммами *S. aureus*, полирезистентными энтерококками), что ухудшает прогноз лечения. Впрочем, эпидемиологические данные могут различаться, в связи с чем для повышения эффективности контроля инфекции необходим локальный мониторинг микрофлоры в каждом учреждении, занимающемся лечением СДС [9].

Проведенный нами анализ микрофлоры ран у пациентов с СДС в Клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (с 2007 по 2012 г. проанализировано 294 посева, из них лишь в 6 % случаев не выявили микрофлоры в ранах) показал, что наиболее часто определяемыми патогенами стали: золотистый стафилококк, коагулазонегативные стафилококки, энтеробактерии, неферментативные бактерии (псевдомонады, ацинетобактерии):

- *S. aureus* — 35 %;
- *E. faecalis* — 13 %;
- *S. epidermidis* — 10 %.

Важно отметить, что 87 % наших пациентов с СДС имели хронические раны, а 75 % в анамнезе уже получали курсы системной антибактериальной терапии. Вероятно, именно этот факт объясняет высокую частоту резистентной флоры в нашей выборке:

- метициллин-резистентный *S. aureus* — 50 %;
- метициллин-резистентный *S. epidermidis* — 30,2 %.

Зарегистрированы также единичные случаи формирования мультирезистентности и у других коагулазонегативных стафилококков (*S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. intermedius*).

В 30,03 % случаев имело место сочетание микроорганизмов, устойчивых к 2 группам антибиотиков и более. Сочетание мультирезистентной грамположительной и грамотрицательной флоры определялось в 41 случае, а метициллин-резистентного золотистого стафилококка и других грамположительных микробов — в 19, метициллин-резистентного золотистого стафилококка и синегнойной палочки — в 17 случаях.

Очевидно, что эффективный контроль инфекции невозможен без соблюдения элементарных правил асептики, правильного проведения хирургической обработки ран, мониторинга бактериологического исследования биоптатов ран. Однозначна и первостепенность роли антибиотиков в лечении инфекции. Но часто мы встречаемся с ситуациями, когда антибактериальная терапия приводит к формированию мультирезистентной флоры, а эпизоды реинфекции становятся коварной тенденцией. В связи с этим возникает необходимость в использовании средств местного лечения, которые как минимум способствуют снижению риска реинфекции за счет дополнительных антибактериальных свойств.

Не является секретом, что на настоящий момент, с точки зрения академической доказательной медицины, практически нет серьезных, валидных клинических исследований, которые бы подтверждали значимую эффективность средств местного лечения ран у больных СДС, имеющих в своем составе бактериостатические или бактерицидные вещества. Однако необходимо понимать, что вопрос о дополнительном формировании доказательной базы по местному лечению ран, к сожалению, как правило, упирается как в высокую стоимость таких исследований, так и в технические сложности их проведения (трудности стандартизации групп сравнения, набора больших однородных выборок, объективного контроля всех факторов, влияющих на скорость заживления, а также отсутствие четких критериев эффективности, diskutabelность оптимальных конечных точек и т. д.). Таким образом, мы понимаем, что абсурдно игнорировать те или иные перевязочные средства, имеющие потенциал для снижения риска реинфекции в определенных ситуациях.

Фаза выраженного экссудативного процесса в ране, как правило, представляет наибольшие сложности с точки зрения подбора средств местного лечения. В этой ситуации одним из наиболее популярных классов перевязочных средств, широко вошедших в клиническую практику, являются альгинатные повязки [12–15].

Не так давно на российском рынке появилась новая альгинатная повязка — Fibroclean Ag, содержащая в своем составе целлюлозогликолевую гиалуроновую кислоту, а также 0,5 % ионного серебра. Наличие целлюлозогликолевой кислоты обеспечивает уникальную впитывающую способность данного перевязочного средства. Так, например, показатели впитываемости значимо выше, чем у альгинатной повязки Aquacel Ag (рис. 4).

Высокие показатели впитываемости дают большие возможности использования Fibroclean Ag как в лечении мокнущих ран, так и для остановки легких кровотечений (например, после хирургической обработки раны).

Конгломерат целлюлозогликолевой и гиалуроновой кислот обладает большой прочностью по сравнению с другими альгинатными повязками, что дает возможность удаления повязки без дополнительного увлажнения (рис. 5).

Прочность и высокая впитывающая способность позволяют реже менять повязку, что снижает риски спонтанной травматизации и дает очевидные фармакоэкономические преимущества.

Наличие гиалуроновой кислоты обуславливает образование геля при взаимодействии экссудата с повязкой, что обеспечивает не только максимальную атравматичность, но и помогает поддерживать оптимальную влажность раны.

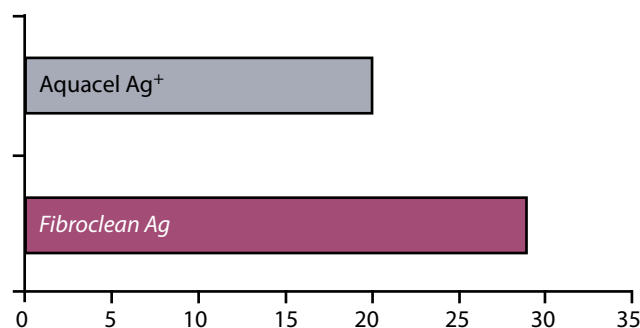


Рис. 4. Сравнительный анализ показателей степени впитывающей способности повязок, г/100 см² [8]

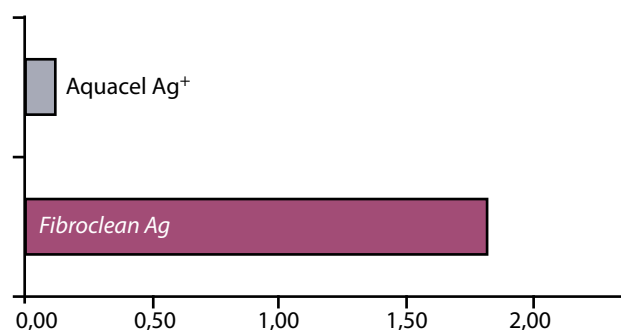


Рис. 5. Сравнительный анализ показателей пределов прочности повязок в намокнутом состоянии (прочность — Н/см) [8]

Наличие ионов серебра в повязке Fibroclean Ag обеспечивает ее антибактериальную активность к широкому спектру микроорганизмов, подтвержденную рядом клинических исследований [8, 16]. Так, например, в одной из работ, опубликованных S.L. Percival et al. в 2011 г., проводилась оценка антибактериальной активности повязки с альгинатом серебра против 115 раневых штаммов, которые были выделены у пациентов в госпитале при Университете Западной Виргинии. Стандартизированные скорректированные зоны ингибирования (CZOI) были определены на всех клинических штаммах. Выявлено, что повязки с альгинатом серебра ингибировали рост всех испытуемых микроорганизмов, в частности повязка с альгинатом серебра ингибировала рост *Candida albicans* и дрожжей со значением CZOI 3–11,5 мм. Все метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* проявили восприимчивость к повязке с альгинатом серебра со значением CZOI 3–7,8 мм. Также восприимчивость к повязке с альгинатом серебра проявил штамм *S. aureus* и ванкомицин-резистентные энтерококки. Для *Enterococcus faecium* было получено значение CZOI 4,25 мм, а для *Streptococcus viridans* — 9,8 мм. Наибольшую сопротивляемость к ионному серебру показали бактерии *Enterobacter cloacae* и *Acinetobacter baumannii*. Наиболее подверженными влиянию ионного серебра оказались различные стафилококки — *Streptococcus viridans* и *Candida albicans*. Ни один из антибиотикорезистентных штаммов, определенных согласно системе классификации Кирби–Бауэра Институтом клинических и лабораторных стандартов, также не оказался резистентным к ионам серебра [8].

Микроорганизмы, присутствующие в ранах, существуют в различных фенотипических формах: планктонной и биопленочной. Следовательно, антимикробные препараты, используемые для лечения или профилактики заражения хронических ран, должны воздействовать на микроорганизмы в обеих фенотипических формах, переносимость которыми антимикробных препаратов значительно отличается. В частности, важным является воздействие антимикробных препаратов на биопленочную форму микроорганиз-

мов, так как считается, что именно биопленки замедляют заживление ран [7, 8, 17]. В связи с этим разрушение биопленок в хронических ранах и замедление их развития являются одними из требований к «стратегии лечения раны».

S.L. Percival et al. изучали антимикробные свойства Fibroclean Ag *in vitro* на 46 штаммах бактерий ран, культивируемых методом агара с CZOI (псевдобиопленка и вне биопленки) и методом полоксамера (биопленка). Результаты показали одинаково высокую активность повязки ко всем штаммам (как грамположительным, так и грамотрицательным) во всех анализируемых случаях (как в форме биопленки, псевдобиопленки, так и вне подобных формирований) [8].

Обращает на себя внимание уникальное свойство материала Fibroclean Ag — способность длительно сохранять стабильный уровень выделяемого серебра (более 168 ч после нанесения повязки) (рис. 6).

По данным некоторых экспертов, снижение кислотности раневой среды является предиктором плохого заживления раны [18]. Известно также, что альгинаты могут сместить среду раны в сторону большей кислотности. Данные проведенных исследований свидетельствуют, что снижение уровня pH (увеличение кислотности) с 8,5 до 5 приводит к повышению эффективности Fibroclean Ag. Этот эффект был отме-

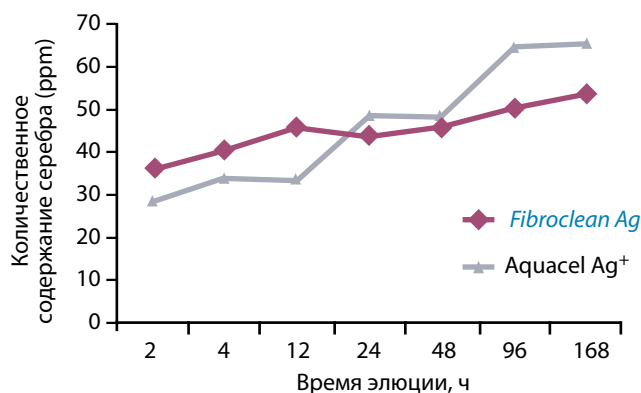


Рис. 6. Профиль элюции серебра, содержащегося в антимикробной салфетке Fibroclean Ag [8]

Таблица 1. Фармакоэкономические аспекты (сравнение Fibroclean Ag с другими альгинатными повязками, содержащими серебро)\*

Размер	Fibroclean Ag	Aquacel (Convated)	Suprasob Ag (Lohmann Rauscher)	Acticoat Absorbent (Smith&Nephew)	Silvercel (Systagenix)
5 × 5 см	1,3	9,7	5,2		10
10 × 10 см	2,3	14,5	14,6	60,7	
10 × 20 см	3,7	32,2 (15 × 15)	26		
2,5 × 30 см	3		22,4	62,7	

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* — цены указаны в долларах США.

чен по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям [19].

Дополнительным важным качеством данного перевязочного материала является его приемлемая стоимость в сравнении как с другими серебросодержащими альгинатными повязками, так и с альгинатными повязками, не содержащими серебра (табл. 1, 2).

Таким образом, можно говорить о целесообразности использования Fibroclean Ag в местном лечении сильно или средне экссудирующих глубоких и поверхностных ран у больных СДС. В то же время необходимо помнить, что местное лечение ран может быть максимально эффективным лишь в рамках комплексной терапии СДС. Для более детального изучения свойств

**Таблица 2.** Фармакоэкономические аспекты (сравнение Fibroclean Ag с другими альгинатными повязками, не содержащими серебра)\*

Размер	Fibroclean Ag	Suprasorb	Melgisorb	Seasorb
5 × 5 см	1,3	3	4,5	
10 × 10 см	2,3	8,7	7,1	7,1
10 × 20 см	3,7		13	
2,5 × 30 см	3	17	14,5	

данной повязки необходимо проведение дополнительных исследований по эффективности ее использования в различных группах пациентов с СДС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. М.: Бепер, 2000. 96 с. [International treaty for the diabetic foot. Made up by the International Task Force for the diabetic foot. Moscow: Bereg, 2000. 96 p. (In Russ.)].
2. International Consensus on the Diabetic Foot, 2011.
3. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6<sup>th</sup> ed., 2014.
4. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7–8 April 1999, Boston, Massachusetts. American Diabetes Association. Diabetes Care 1999;22(8): 1354–60.
5. Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Алгоритмы выбора перевязочного материала для лечения синдрома диабетической стопы (на примере повязок фирмы Paul Hartmann). Сахарный диабет 2006;(1):46–52. [Udovichenko O.V., Galstyan G.R. Algorithms of selection of dressing materials for treatment of the diabetic foot syndrome (by the examples of Paul Hartmann dressings). Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus 2006;(1):46–52. (In Russ.)].
6. Токмакова А.Ю., Страхова Г.Ю., Галстян Г.Р. Современная концепция ведения больных с хроническими ранами и сахарным диабетом. Сахарный диабет 2005;(1):42–8. [Tokmakova A.Yu., Strakhova G.Yu., Galstyan G.R. Modern concept of management of patients with chronic wounds and diabetes. Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus 2005;(1):42–8. (In Russ.)].
7. Percival S.L., Thomas J.G., Williams D.W. Biofilms and bacterial imbalances in chronic wounds: anti-Koch. Int Wound J 2010;7(3):169–75.
8. Percival S.L., Slon W., Linton S. et al. The antimicrobial efficacy of a silver alginate dressing against a broad spectrum of clinically relevant wound isolates. Int Wound J 2011;8(3):237–43.
9. Lipsky B.A., Berendt A.R., Deery H.G. et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2004;39(7):885–910.
10. Cavanagh P., Lipsky B.A., Bradbury A.W., Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. Lancet 2005;366(9498):1725–35.
11. Lipsky B.A., Itani K., Norden C.; Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. Clin Infect Dis 2004;38(1):17–24.
12. Toy L.W., Macera L. Evidence-based review of silver dressing use on chronic wounds. J Am Acad Nurse Pract 2011;23(4):183–92.
13. Gove J., Hampton S., Smith G. et al. Using the exudate decision algorithm to evaluate wound dressings. Br J Nurs 2014;23(6):S24, S26–9.
14. Ozaki C.K., Hamdan A.D., Barshes N.R. et al. Prospective, randomized, multi-institutional clinical trial of a silver alginate dressing to reduce lower extremity vascular surgery wound complications. J Vasc Surg 2015;61(2):419–27. e1.
15. Dumville J.C., O'Meara S., Deshpande S., Speak K. Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD009110.
16. Hooper S.J., Percival S.L., Hill K.E. et al. The visualisation and speed of kill of wound isolates on a silver alginate dressing. Int Wound J 2012;9(6):633–42.
17. Percival S.L., Cochrane C.A. MMPs and bacterial enzymes. In: S.L. Percival, K. Cutting (eds.). Microbiology of Wounds. New York: CRC Press, 2010.
18. Gethin G. Understanding the significance of surface pH in chronic wounds. Wounds UK 2007;3(3):52–6.
19. Percival S.L., Thomas J., Linton S. et al. The antimicrobial efficacy of silver on antibiotic-resistant bacteria isolated from burn wounds. Int Wound J 2011;8(3):237–43.

## Мазь Офломелид. Клинико-лабораторная эффективность и переносимость у больных с инфекционными процессами кожи и мягких тканей

Л.А. Блатун<sup>1</sup>, В.А. Митиш<sup>1</sup>, Ю.С. Пасхалова<sup>1</sup>, А.А. Ушаков<sup>1</sup>, Н.Г. Аскеров<sup>1</sup>, Р.П. Терехова<sup>1</sup>, С.В. Смирнов<sup>2</sup>, Л.П. Логинов<sup>2</sup>, В.И. Спиридонов<sup>3</sup>, М.В. Кукош<sup>3</sup>, Г.И. Гомозов<sup>3</sup>, В.А. Багин<sup>4</sup>, Д.В. Шуварин<sup>4</sup>, А.А. Шмырин<sup>5</sup>, Н.В. Горбунова<sup>5</sup>, Н.В. Бондаренко<sup>5</sup>, А.И. Доставалова<sup>5</sup>, В.М. Седов<sup>6</sup>, М.Г. Богомолов<sup>6</sup>, В.В. Слободянюк<sup>6</sup>, Д.А. Можаяв<sup>7</sup>, С.В. Скальский<sup>8</sup>, А.А. Ковалевский<sup>8</sup>, Р.Ш. Хасанов<sup>9</sup>, В.М. Белопухов<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Отдел ран и раневых инфекций ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России;

Россия, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;

<sup>2</sup>отделение острых термических поражений ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129010, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3;

<sup>3</sup>отделение гнойной хирургии кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России на базе ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е.Л. Березова»; Россия, 603011, Нижний Новгород, ул. Октябрьской революции, 66а;

<sup>4</sup>отделение ожоговой травмы МАУЗ «Городская клиническая больница № 40»; Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189;

<sup>5</sup>ожоговое отделение ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130;

<sup>6</sup>кафедра факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8;

<sup>7</sup>хирургическое отделение ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 14»; Россия, 443011, Самара, ул. Ново-Садовая, 311;

<sup>8</sup>ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

на базе БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1»; Россия, 644112, Омск, ул. Перелета, 9;

<sup>9</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 2»; Россия, 420097, Республика Татарстан, Казань, ул. Вишневского, 2а

**Контакты:** Леонид Александрович Блатун lablatun@mail.ru

В статье представлены результаты многоцентрового постмаркетингового сравнительного исследования мази Офломелид по сравнению с мазями левосин и левомеколь у 301 пациента с различными гнойными заболеваниями кожи, мягких тканей и костей, синдромом диабетической стопы, трофическими язвами различной этиологии, послеоперационными гнойными ранами, хроническим посттравматическим остеомиелитом, ожогами и отморожениями, острыми и хроническими гнойными заболеваниями кожи и мягких тканей. Показана высокая клиническая и бактериологическая эффективность мази Офломелид при I и II стадиях течения раневого процесса наряду с хорошим анальгезирующим действием для местного лечения гнойных процессов различной этиологии и локализации. Объективизация полученных данных основана на результатах качественных и количественных микробиологических исследований, цитологии раневых отпечатков, динамики общей и местной клинической картины.

**Ключевые слова:** мазь Офломелид, местное лечение, синдром диабетической стопы, трофические язвы, послеоперационные гнойные раны, хронический посттравматический остеомиелит, ожоги, отморожения, острые и хронические гнойные заболевания кожи и мягких тканей

DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-1-26-41

**Oflovelid ointment: Clinical and laboratory efficacy and tolerability in patients with skin and soft tissue infectious processes**

L.A. Blatun<sup>1</sup>, V.A. Mitish<sup>1</sup>, Yu.S. Paskhalova<sup>1</sup>, A.A. Ushakov<sup>1</sup>, N.G. Askerov<sup>1</sup>, R.P. Terekhova<sup>1</sup>, S.V. Smirnov<sup>2</sup>, L.P. Loginov<sup>2</sup>, V.I. Spiridonov<sup>3</sup>, M.V. Kukosh<sup>3</sup>, G.I. Gomofov<sup>3</sup>, V.A. Bagin<sup>4</sup>, D.V. Shuvarin<sup>4</sup>, A.A. Shmyrin<sup>5</sup>, N.V. Gorbunova<sup>5</sup>, N.V. Bondarenko<sup>5</sup>, A.I. Dostavalova<sup>5</sup>, V.M. Sedov<sup>6</sup>, M.G. Bogomolov<sup>6</sup>, V.V. Slobodyanyuk<sup>6</sup>, D.A. Mozhaev<sup>7</sup>, S.V. Skalsky<sup>8</sup>, A.A. Kovalevsky<sup>8</sup>, R.Sh. Khasanov<sup>9</sup>, V.M. Belopukhov<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Department of Wounds and Wound Infections, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia; 27 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>2</sup>Department of Acute Thermal Injuries, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129010, Russia;

<sup>3</sup>Section of Purulent Surgery, Department of Faculty Surgery, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Based on E.L. Berezov City Clinical Hospital Seven; 66a October Revolution St., Nizhny Novgorod, 603011, Russia;



<sup>4</sup>Unit of Burn Injury, City Clinical Hospital Forty; 189 Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 620102, Russia;

<sup>5</sup>Burn Unit, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital; 130 Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia;

<sup>6</sup>Department of Faculty Surgery, Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6/8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

<sup>7</sup>Surgery Unit, Samara Medical Sanitary Unit Fourteen; 311 Novo-Sadovaya St., Samara, 443011, Russia;

<sup>8</sup>Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia,

Based on City Clinical Emergency Care Hospital One; 9 Perelet St., Omsk, 644112, Russia;

<sup>9</sup>City Polyclinic Two; 2a Vishnevsky St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420097, Russia

*The paper presents the results of a multicenter postmarketing study of Oflo-melid ointment versus levosin and levomecol ointments in 301 patients with different purulent diseases of the skin, soft tissues, and bones, diabetic foot syndrome, trophic ulcers of different etiologies, postoperative purulent wounds, chronic posttraumatic osteomyelitis, burns and frostbites, acute and chronic purulent diseases of the skin and soft tissues. Oflo-melid ointment shows a high clinical and bacteriological efficacy in stages I and II wound process along with good analgesic activity for the topical treatment of purulent processes of different etiologies and sites. Objectivization of the findings is based on the results of qualitative and quantitative microbiological analyses, wound imprint cytology, and trends in the systemic and local clinical picture.*

**Key words:** Oflo-melid ointment, topical treatment, diabetic foot syndrome, trophic ulcers, postoperative purulent wounds, chronic posttraumatic osteomyelitis, burns, frostbites, acute and chronic purulent diseases of the skin and soft tissues

Основным методом лечения гнойных ран, позволяющим быстро очистить рану от некротических тканей, полноценно ее дренировать и создать оптимальные условия для заживления, является радикальная хирургическая обработка, дополненная адекватным дренированием послеоперационной раны с последующим промыванием растворами антисептиков и активной аспирацией раневого отделяемого.

Такая тактика лечения гнойного процесса позволяет значительно сократить сроки заживления раны и добиться оптимальных косметических и функциональных результатов. Однако нередко случаи, когда раннее закрытие раны после первичной обработки гнойного очага невозможно. Возникает необходимость проведения местного медикаментозного лечения раны с учетом фазы и особенностей течения раневого процесса, вызванного аэробными или анаэробными микроорганизмами.

Общепринято, что раневой процесс представляет собой сложный комплекс реакций, развивающихся в организме в ответ на повреждения тканей. Биологические законы заживления едины для ран любого происхождения, разница лишь в их тяжести и сроках заживления.

Течение раневого процесса можно условно разделить на 3 основные фазы:

1) фаза воспаления, состоящая из 2 последовательных периодов: сосудистых изменений и очищения раны за счет подавления микрофлоры и отторжения (рассасывания) нежизнеспособных тканей;

2) фаза регенерации — заполнение раны грануляционной тканью;

3) фаза образования и реорганизации рубца — процесс активной эпителизации [1].

Приведенная классификация достаточно точно отражает основные этапы течения раневого процесса и позволяет определить патогенетически обоснован-

ное местное лечение раневого дефекта. Развитие гнойного процесса в ране происходит путем разрушения иммунолейкоцитарного барьера экзо- и эндотоксинами бактерий, оказывающими некротическое действие на ткани, и под воздействием протеолитических ферментов и гиалуронидазы, вызывающих деполяризацию основного вещества соединительной ткани. Таким образом, инфекция проникает в глубоко расположенные ткани, вызывая их некроз и создавая тем самым благоприятные условия для дальнейшей жизнедеятельности микроорганизмов. Первичные некрозы в ране возникают в результате прямого воздействия механической травмы и микробных токсинов в зоне повреждения. Механизм образования вторичных некрозов более сложен.

Характер раневого отделяемого, его цвет, запах, консистенция, количество в значительной степени определяются видом микробного возбудителя, но во всех случаях оно является гнойным. Некротические ткани в начальной фазе воспаления обычно плотно фиксированы ко дну и краям раны; количество их при неблагоприятном течении процесса может нарастать за счет формирования вторичных некрозов.

Заживление раны происходит первичным (при малом объеме поражения) или вторичным (когда расстояние между краями раны значительно; заживление тогда идет через нагноение и гранулирование) натяжением. Предупредить нагноение раны или распространение инфекционного процесса за пределы первичной локализации возможно правильным подбором препарата для местного лечения раневого процесса. Такой препарат должен быть высокоактивным в отношении основного возбудителя (как аэробного, так и анаэробного), обладать активным некролитическим действием, длительной осмотической активностью или, наоборот, свойствами, направленными на предупреждение высыхания раневой поверхности,

стимулировать рост грануляций и краевого эпителия раны.

На фоне стремительного снижения эффективности препаратов системной антибактериальной терапии с начала 80-х годов прошлого века «золотым стандартом» лечения гнойных ран различного генеза и локализации стали многокомпонентные мази на полиэтиленгликолевой (ПЭГ) основе. Достоинствами этих мазей были: различная осмотическая активность, высокая избирательная антимикробная направленность в отношении как аэробных, так и анаэробных возбудителей хирургической инфекции, выраженное локальное обезболивающее действие, способность стимулировать клеточные и гуморальные факторы защиты и ускорять процессы клеточной регенерации. Высокая клиническая эффективность этих мазей была подтверждена при оказании помощи пострадавшим в военных действиях в Афганистане, после техногенных катастроф в Арзамасе и Уфе, после землетрясения в Армении и др.

В настоящее время, к сожалению, из 13 мазей (левомеколь, левосин, диоксиколь, 5 % диоксидиновая мазь, 10 % мазь мафенида ацетата, сульфамеколь, фурагель, 0,5 % мазь хинифурила, 1 % йодопириновая мазь, мазь йодметриксилена, стрептонитол, нитакид, стрептолавен), разработанных и внедренных в практическое здравоохранение в конце XX века, в продаже имеются только 2 (левомеколь, 5 % диоксидиновая мазь). Остальные мази сняты с производства, хотя потребность в таких препаратах составляет не менее 2,5 тыс. тонн в год! Возможно, появление в клиниках новых российских препаратов для местного лечения ран в какой-то степени поможет решить проблему более активного местного воздействия на очаги инфекции различной локализации и происхождения, вызванные высокорезистентными госпитальными штаммами микроорганизмов, сопровождающимися выраженным болевым синдромом. Одним из таких препаратов является многокомпонентная мазь Офломелид, разработанная коллективом ОАО «Синтез» (Курган).

Офломелид — комбинированный препарат, оказывающий противомикробное, противовоспалительное, местноанестезирующее, регенерирующее действие. В состав препарата включены:

- *офлоксацин* — противомикробное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Оказывает бактерицидное действие за счет блокады ДНК-гиразы в бактериальных клетках. Активен в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов;
- *метилюрацил* — стимулятор репарации тканей, обладает анаболической активностью, ускоряет процессы клеточной регенерации в ранах за счет роста и созревания грануляционной ткани и эпителизации;

- *лидокаин* — оказывает местноанестезирующее действие вследствие блокады натриевых каналов, что препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нейронов и проведению импульсов по нервным волокнам. При наружном применении расширяет сосуды, не оказывает местно-раздражающего действия.

Водорастворимую основу мази составляет смесь ПЭГ, обеспечивающая дегидратирующее действие на ткани, в 20 раз превосходящее по силе действия 10 % раствор натрия хлорида, но несколько ниже по интенсивности в сравнении с традиционными мазями на основе ПЭГ (левомеколь, левосин, 5 % диоксидиновая мазь). ПЭГ образуют нестабильные водородные связи с водой, обеспечивая тем самым дегидратационный эффект. С увеличением размеров молекул ПЭГ повышается их способность к поглощению, но уменьшается способность их проникновения в ткани. Поэтому в основу включают одновременно ПЭГ с высокой молекулярной массой (ПЭГ-1500) для создания оттока раневого экссудата в повязку и с низкой молекулярной массой (ПЭГ-400), проникающие в рану вместе с другими компонентами мазей (антибактериальными, местными анестетиками, ранозаживляющими средствами) [2]. ПЭГ в значительной степени повышают антимикробную активность антибиотиков, являются активными «проводниками» лекарственных веществ через кожный барьер в глубину тканей, где «гнездятся» микробы [3].

В острых и хронических опытах установлено, что мазь Офломелид относится к препаратам с низкой токсичностью, не обладает местнораздражающим действием на кожу и аллергизирующими свойствами. Не установлено побочного действия препарата на функциональную активность и морфологическую структуру внутренних органов при длительных аппликациях на кожу экспериментальных животных. Также не выявлены мутагенные и канцерогенные свойства препарата.

Началу клинического изучения эффективности мази Офломелид предшествовало изучение *in vitro* активности мази на 100 госпитальных штаммах микроорганизмов, выделенных от больных с гнойной инфекцией, находящихся в Институте хирургии им. А.В. Вишневского [4]. Результаты сравнительного изучения чувствительности штаммов микроорганизмов к офлоксацину методом «колодцев» в чашках Петри с агаром Мюллера—Хинтона и с помощью диско-диффузионного метода (ДДМ) представлены в табл. 1.

Согласно критериям оценки, как видно из табл. 1, антимикробная активность мази Офломелид является высокой по отношению ко всем группам микроорганизмов, как грамположительным, так и грамотрицательным микробам. Для примера, на рис. 1 зона задержки роста высокорезистентного штамма *Acinetobacter* spp.

**Таблица 1.** Антимикробная активность мази Офломелид (зоны задержки роста в мм)

Вид микроорганизмов	Зоны задержки роста* (мазь) — метод «колодцев»	Чувствительность при ДДМ (офлоксацин)
Метициллин-резистентный <i>S. aureus</i> (MRSA); <i>n</i> = 10	39,1 ± 0,5 — S	10 мм — R
Метициллин-чувствительный <i>S. aureus</i> (MSSA); <i>n</i> = 10	41,3 ± 0,5 — S	11 мм — R
Коагулазонегативные стафилококки (CNS); <i>n</i> = 10	45,2 ± 0,4 — S	23 мм — R
<i>Enterococcus</i> spp.; <i>n</i> = 10	34,2 ± 0,3 — S	0 мм — R
<i>P. aeruginosa</i> ; <i>n</i> = 10	31,4 ± 0,2 — S	0 мм — R
<i>Acinetobacter</i> spp.; <i>n</i> = 10	44,1 ± 0,3 — S	15 мм — I
<i>E. coli</i> ; <i>n</i> = 10	35,1 ± 0,3 — S	15 мм — I
<i>Klebsiella</i> spp.; <i>n</i> = 10	26,8 ± 0,4 — S	0 мм — R
<i>Enterobacter</i> spp.; <i>n</i> = 10	35,1 ± 0,4 — S	0 мм — R

**Примечание.** \* — при зоне задержки роста менее 11 мм штамм устойчив к препарату. S — чувствителен; R — устойчив; I — умеренно чувствителен.

значительно превышала уровень пороговой чувствительности (11 мм) и составила в среднем 44,1 ± 0,3 мм.

Анализируя видовой состав микрофлоры, взятой в исследование, и ее чувствительность к антибиотикам, следует отметить, что все микробные штаммы имели низкую чувствительность к применяемым антибактериальным препаратам. В группе *Enterococcus* spp. 30 % составляли штаммы *E. faecium*, среди CNS встречались метициллин-резистентные штаммы *S. epidermidis* (MRSE), которые, так же как и *E. faecium*, часто были чувствительны только к ванкомицину, линезолиду, даптомицину. Грамотрицательные бактерии в основной массе являлись продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз, что позволяет отнести их также к группе полирезистентных бактерий.

Определение чувствительности микроорганизмов с помощью ДДМ показало, что среди выделенных штаммов микробов только CNS (в основном *S. epidermidis*) были чувствительны к офлоксацину. Промежуточную чувствительность имели *Acinetobacter* spp., *E. coli* и *Proteus* spp., а в случае использования мази Офломелид все культуры микроорганизмов были чувствительны, что, по-видимому, связано с ее основой (комбинация ПЭГ), которая активно влияет на структуры микробной клетки и ее жизнедеятельность, за счет чего усиливается активность офлоксацина.

Проведенные *in vitro* исследования позволяют сделать вывод, что мазь Офломелид является препаратом с широким спектром антимикробной активности, на-

правленной на подавление роста высокорезистентных госпитальных микроорганизмов.

Клинические пострегистрационные и клинико-лабораторные исследования эффективности и переносимости мази Офломелид при инфекциях кожи и мягких тканей были проведены в 10 клиниках страны по единому протоколу. В настоящем сообщении представлены результаты лечения 301 больного (табл. 2). Один центр из анализа исключен ввиду некорректного выбора метода лечения гнойного процесса в I фазе раневого процесса у больных группы сравнения (в группе сравнения применялось наложение влажно-высыхающих повязок с 10 % раствором NaCl или раствором йодиола, а также аппликации с метилурациловой мазью).

В анализируемую группу сравнения (лечение под повязками с мазью левомеколь или левосин) включены 118 больных. Для оценки динамики раневого процесса как по клиническим признакам, так и по данным контрольных лабораторных исследований (бактериологические — качественный и количественный состав микрофлоры ран в динамике, цитология раневых отпечатков, клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи) во всех клиниках использовался один протокол. Дополнительно в группе больных с выраженным болевым синдромом ставилась задача проследить динамику интенсивности болей и возможность сокращения назначения обезболивающих препаратов.

Для удобства анализа полученных результатов лечения все больные были условно разделены на 4 клинические группы (табл. 3).



**Рис. 1.** Средняя зона задержки роста *Acinetobacter* spp. к мази Офломелид методом «колодцев» в чашках Петри с агаром Мюллера–Хинтона составляет 44,1 ± 0,3 мм, а при определении чувствительности ДДМ выявлена задержка роста размером 15 мм, что указывает на промежуточную чувствительность этого микроорганизма к офлоксацину и высокую чувствительность к мази Офломелид

Таблица 2. Группы больных в различных стационарах

Группы больных	Клинические центры исследования								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хронический посттравматический остеомиелит с гнойными ранами, <i>n</i>	14								8
Синдром диабетической стопы, <i>n</i>	7		18			6			
Посттравматические раны без повреждения костей, <i>n</i>	1								3
Трофические язвы, <i>n</i>	3					34	30		5
Послеоперационные гнойные раны, <i>n</i>	3		2						5
Острые гнойные заболевания кожи и мягких тканей, <i>n</i>	2		4						
Ожоги IIIA, IIIB, IV степени, <i>n</i>		22		39	30			30	
Лизис аутоотрансплантата, <i>n</i>		8							
Отморожения II–III степени, <i>n</i>			6						
Хронические гнойные заболевания кожи и мягких тканей, <i>n</i>									21
Всего ( <i>n</i> = 301)	30	30	30	39	30	40	30	30	42

Таблица 3. Группы больных

Группа	Основное заболевание	Число больных
I	Синдром диабетической стопы	31
II	Ожоги, отморожения и лизис аутоотрансплантатов	135
III	Трофические (венозные, артериальные) язвы	72
IV	Послеоперационные и посттравматические гнойные раны с повреждением и без повреждения костей, острые и хронические гнойные заболевания кожи и мягких тканей	63

Во всех отчетах подчеркивалось, что до начала лечения в большинстве случаев из ран высевались ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Большинство выделяемых микроорганизмов в этих случаях было госпитального происхождения, на что указывала их высокая резистентность к системным антибактериальным препаратам даже широкого спектра действия [5–7].

#### Группа I. Лечение больных синдромом диабетической стопы

Как показывают многочисленные исследования, в настоящее время сахарный диабет является острой медико-социальной проблемой как в нашей стране, так и во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время 347 млн человек больны диабетом. Общий риск развития ин-

фекционного заболевания при сахарном диабете повышается в 1,21 раза, варьируя от 0,89 до 4,39 для различных инфекций, а риск смерти от инфекционного заболевания выше в 1,84 раза.

Хронические раневые дефекты мягких тканей нижних конечностей разного генеза встречаются среди 30–80 % пациентов с сахарным диабетом. Более чем в 1/2 случаев течение таких дефектов крайне длительное, сопровождается инфицированием, снижением качества жизни пациентов и может закончиться развитием гангрены и ампутаций. Даже в том случае, когда радикального хирургического вмешательства удастся избежать, лечение трофических нарушений мягких тканей стоп и голеней ведет к огромным затратам материальных средств и длительному пребыванию в стационаре [8].

В анамнезе таких больных, как правило, наблюдается длительное применение различных препаратов для местного лечения очага инфекции. Больные длительно пытаются лечиться дома традиционными препаратами, многие из которых уже давно не обладают всеми свойствами, необходимыми прежде всего для борьбы с высокорезистентными штаммами микроорганизмов, обезболивающим действием, дозированной длительной осмотической активностью, необходимой для обеспечения своевременного удаления раневого отделяемого [9].

В анализируемой группе больных синдромом диабетической стопы был 31 пациент с различной локализацией гнойно-воспалительного процесса и выраженностью интоксикации и болевого синдрома. Преобладали больные с нейропатической формой.



В основном были больные с длительным лечением гнойного очага под повязками. Только появление признаков распространения гнойного очага на другие анатомические структуры стопы, усиление болей или повышение температуры тела заставляли больных обращаться за помощью в хирургические стационары. Но и там иногда лечение ран проводилось с использованием препаратов, абсолютно непригодных для данных клинических случаев, как это уже было показано на примере группы больных, исключенных из анализа, представленного в данной статье.

### Результаты

При бактериологическом исследовании отделяемого из ран наиболее часто встречались ассоциации MRSA, MRSE, *Enterococcus* spp., *Streptococcus L-haemolyticus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*; из облигатных анаэробов — *B. fragilis*, *P. melaninogenica*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.

Многочисленные госпитализации, длительная, часто мало контролируемая системная антибактериальная терапия у этих больных приводили не только к формированию высокой устойчивости выделенных микроорганизмов практически ко всем группам системных антибактериальных препаратов, но и к появлению дрожжеподобных грибов (*Candida albicans* и др.). В исходных цитограммах преобладал дегенеративно-воспалительный тип.

Все исследователи отмечают прежде всего хорошую переносимость мази Офломелид даже в тех случаях, когда в анамнезе выявлялась непереносимость множества традиционных препаратов, используемых в клинической практике лечения больных синдромом диабетической стопы. После хирургической обработки гнойного очага на фоне последующего лечения ран под повязками с мазью Офломелид полная элиминация патогенных возбудителей (грамположительных и грамотрицательных высокорезистентных штаммов) инфекционного процесса или снижение их уровня в 1 г ткани раны до  $10-10^3$  в среднем достигались к концу первой недели лечения. У большинства больных к концу лечения мазью Офломелид исчезали отек и гиперемия тканей, в то время как в группе сравнения такая положительная динамика отмечалась только в половине случаев [5, 6, 10].

На 6–9-е сутки лечения мазью Офломелид в цитограммах появлялись макрофаги, единичные фибробласты, увеличивалось количество ретикулоцитов, лимфоцитов, полибластов, что соответствует воспалительно-регенераторному или регенераторному типам.

Изучение анальгезирующего эффекта мази Офломелид при лечении больных синдромом диабетической стопы с использованием визуальной аналоговой шкалы показало, что выраженный обезболивающий эффект наступал в срок до 10 мин от выполнения хирур-

гической обработки гнойного очага или смены повязки. В 10 случаях больные отказались от введения нестероидных противовоспалительных препаратов. В случае использования препарата левомеколь анальгезирующего эффекта не наблюдалось, что требовало введения ненаркотических анальгетиков.

В другом исследовании изучение анальгетического эффекта мази Офломелид с помощью визуальной аналоговой шкалы показало, что к концу 3-недельного срока лечения снижение или полное купирование болевых ощущений после перевязки с препаратом на протяжении 3–4 ч отмечалось у большинства (63,3 %) больных, в то время как в группе сравнения (лечение повязками с мазью левомеколь) боли в ранах сохранялись практически на всем протяжении лечения [10].

Общеизвестно, что гнойное воспаление сопровождается развитием местного ацидоза в тканях, степень которого зависит от тяжести воспалительного процесса. В связи с этим, определяя pH раневого отделяемого в различные сроки послеоперационного периода, можно объективно оценить динамику заживления гнойной раны. В исследовании проводилось измерение уровней водородного показателя в ранах при помощи pH-метра Checker HI 98103 — Portable pH Meter; промывным раствором послужил раствор фурацилина (pH 6,7) [6]. Установлено, что средняя величина pH раневого отделяемого к первым суткам лечения составляла  $6,76 \pm 0,5$ . Значение водородного потенциала прогрессивно повышалось уже к 5-м суткам лечения и составляло 7,19, что свидетельствовало о благоприятном течении раневого процесса и готовности раны к этапу хирургической реконструкции стопы (табл. 4).

Анализ сроков готовности ран к реконструктивно-пластической операции при лечении под повязкой с мазью Офломелид показал, что в большинстве случаев такие операции (в условиях проведения необходимой медикаментозной терапии основного заболевания) удавалось выполнять в среднем через 10–14 сут, в то время как при использовании мази левомеколь — к концу 3-й недели лечения (рис. 2).

### Группа II. Лечение больных с термическими поражениями

Характер местного лечения ожоговых ран зависит от глубины, площади полученных ожогов и стадии раневого процесса. Поверхностные ожоги I степени заживают самостоятельно в течение нескольких дней. Ожоги II степени заживают примерно в течение 2 нед. Выбор медикаментозных средств для местного лечения в таких случаях не имеет особого значения, перевязки проводят редко, 2–3 раза в неделю. Ожоги IIIA степени лечатся более длительно, в неосложненных случаях они заживают в сроки от 3 до 5 нед, после самостоятельного отторжения поверхностного некроза. При этом их заживление нередко сопровождается бо-

Таблица 4. Динамика уровня pH до и после лечения ран под повязками с мазью Офломелид

Номер больного	Характер патологии	Уровень pH			
		до лечения	1-е сутки	5-е сутки	после лечения
1	Трофические язвы нижних конечностей на фоне синдрома диабетической стопы. По классификации Wagner II–III степени	6,23	6,52	7,54	7,86
2		6,30	6,31	7,20	7,80
3		6,50	6,56	7,0	7,52
4		6,35	7,10	7,22	7,49
5		7,12	7,0	7,25	7,51
10		6,20	7,31	7,22	7,36
11		6,51	6,51	6,52	7,49
12		6,49	7,20	7,31	8,0
13		6,52	6,89	7,60	7,85
14		6,45	6,66	7,11	7,68
15		6,32	6,21	7,0	7,24
16		6,51	6,96	7,10	7,32



Рис. 2. Реконструктивно-пластическая операция по поводу синдрома диабетической стопы

лее или менее выраженными рубцовыми изменениями в коже. Обычно взрослые пациенты с ожогами II степени госпитализируются при площади поражения более 10 % поверхности тела, IIIA степени – более 5 %. Стационарному лечению подлежат пострадавшие с ожогами II–IIIA степеней на лице, промежности и нижних конечностях.

Глубокие ожоги IIIB–IV степеней лечатся только в стационаре, поскольку для восстановления целостности кожного покрова необходимо проведение кожной пластики. Самостоятельное заживление глубоких ожогов возможно на площади не более 1 % поверхности тела, в длительные сроки и только путем рубцевания, так как при большем размере они преобразуются

в длительно незаживающие рубцовые язвы. Поэтому главной задачей местного лечения глубоких ожогов является быстрая подготовка ран к пластическому закрытию. Самостоятельно ожоговый струп начинает отторгаться примерно через 2–3 нед после травмы. Для ускорения очищения ран от некротических тканей проводят хирургические и химические некрэктомии с одномоментной или отсроченной кожной пластикой [11, 12].

Главенствующая роль инфекции в патогенезе не только ожоговых ран, но и ожоговой болезни является общепризнанным фактом и остается одной из основных причин развития осложнений и летальных исходов. При этом улучшение контроля над раневой

инфекцией во многом связано с применением местных противомикробных средств, которые используются для профилактики и лечения как при непосредственной обработке ожоговых ран, так и в составе влажно-высыхающих, мазовых и других раневых повязок.

Появление высокорезистентных к применяемым антибактериальным препаратам штаммов микроорганизмов-возбудителей ожоговой инфекции диктует необходимость рационального использования имеющихся и поиска новых эффективных местных антимикробных средств.

В настоящем исследовании проанализированы результаты лечения ран под повязками с мазью Офломелид у 135 больных [13–15]. Из них у 121 были ожоги IIIA, IIIB–IV степеней, у 6 больных — отморожения II–III степеней и 8 больных лечились по поводу лизиса аутоотрансплантата.

Во всех клиниках перевязки проводили путем аппликации стерильных салфеток с нанесенным мазевым слоем толщиной 2–3 мм с частотой 1 раз в 48 ч. Посевы из ран проводились на 1-е, 5-е и 10-е сутки лечения, забор материала проводился до туалета ран во время перевязок.

Для оценки обезболивающего эффекта проведено сравнение длительности применения наркотических и ненаркотических анальгетиков у пациентов в основной группе (перевязки с мазью Офломелид) и группе сравнения (перевязки с мазью левомеколь). В качестве обезболивающих препаратов всем пациентам вводился раствор кеторолака 30–90 мг/сут (внутримышечно) и морфин 10–40 мг/сут (внутривенно или внутримышечно). Установлено, что применение повязок с мазью Офломелид несколько сокращает потребность в наркотических анальгетиках (табл. 5).

**Таблица 5.** Применение наркотических и ненаркотических анальгетиков в сравниваемых группах пациентов

Показатель	Группа сравнения, n = 30	Основная группа, n = 39	p
Длительность применения кеторолака, сут, Ме (Q25; Q75)	5 (2; 8)	5 (2; 5)	0,87
Длительность применения морфина, сут, Ме (Q25; Q75)	8 (2; 14)	7 (0; 9)	0,05
Частота отказа от наркотических анальгетиков на 2-е сутки поступления, n (%)	8 (27)	14 (36)	0,58

*Примечание.* Ме — медиана; Q — процентиль.

Для оценки обезболивающего эффекта мази Офломелид у больных с термическими поражениями в одном исследовании [15] использовалась балльная система:

- размеры ран (площадь): 1 балл — 10–100 см<sup>2</sup>; 2 балла — 100–500 см<sup>2</sup>; 3 балла — 500–1000 см<sup>2</sup>; 4 балла — 1000–1500 см<sup>2</sup>; 5 баллов — 1500 см<sup>2</sup> и более;
- процент приживления трансплантатов: 0 баллов — 90–100 %; 1 балл — 80–89 %; 2 балла — 70–79 %; 3 балла — 60–69 %; 4 балла — 50–59 %; 5 баллов — 40–49 %;
- обезболивающий эффект мази: 0 баллов — выраженный; 1 балл — незначительный; 2 балла — нет эффекта;
- отказ от общего обезболивания после перевязок: 0 баллов — отказ; 1 балл — обезболивание;
- сроки пребывания в стационаре после трансплантации: 0 баллов — 3–5 сут; 1 балл — 6–10 сут; 2 балла — более 10 сут.

При суммировании баллов производилась оценка: 5–7 баллов — результат хороший; 8–10 — удовлетворительный; 11 и более — неудовлетворительный (табл. 6).

**Таблица 6.** Итоговая оценка лечения больных с термической травмой

Результат лечения	Основная группа (Офломелид), n (%)	Группа сравнения (левосин), n (%)
Хороший (5–7 баллов)	20 (92)	19 (75)
Удовлетворительный (8–10 баллов)	2 (8)	8 (19)
Неудовлетворительный (более 11 баллов)	—	1 (6)

В результате сравнительной клинической оценки показано, что мазь Офломелид обладает похожими характеристиками с мазью левосин, но более выраженным обезболивающим эффектом и ярко выраженным лечебным потенциалом при терапии раневого процесса в I фазе. На фоне применения мази Офломелид по сравнению с мазью левосин уже к 5-м суткам в ране купировалось воспаление, участки некрозов и налет фибрина легко удалялись во время перевязок. При этом раневая поверхность не сильно высыхала и не происходило углубления ожоговых ран. В эти же сроки лечения отмечалось начало процесса эпителизации из дериватов кожи.

При цитологическом исследовании до лечения в ранах пациентов основной группы и группы сравнения преобладал дегенеративно-воспалительный тип, отражающий слабые признаки воспалительной реакции. В препаратах содержались большое количество нейтрофилов в состоянии дегенерации и деструкции и микрофлоры (кокки, палочки), нити фибрина. На 2–3-е сутки от начала лечения под повязками с мазью Офломелид в препаратах выявлялись признаки фагоцитарной активности в виде появления отдель-

ных фагоцитирующих клеток, небольшого количества гистиоцитарных элементов. Снижалось количество нейтрофилов и микрофлоры. В группе сравнения положительных сдвигов в цитологической картине в эти сроки наблюдения выявлено не было, они проявлялись только на 10–12-е сутки.

Клинически в основной группе уже после первых перевязок с мазью Офломелид отмечалось снижение температуры тела, уменьшение интоксикации, резкое снижение количества отделяемого. Положительная динамика визуальной картины течения раневого процесса у больных с применением предложенного нового средства с широким антимикробным спектром подтверждалась положительными изменениями в результатах бактериологического исследования. Микробное число в группах сравнения также имело тенденцию к снижению. Однако в основной группе уменьшение микробной обсемененности составляло от 4 до 6 порядков (с  $10^6$ – $10^8$  до  $10^1$ – $10^2$  в 1 г ткани), тогда как в группе сравнения — до  $10^3$  в 1 г ткани. К концу фазы воспаления выявлялось уменьшение количества случаев высеваания микрофлоры (по сравнению с данными при поступлении) как в монокультуре, так и в микробных ассоциациях.

При лечении больных с обширными термическими поражениями отмечалась хорошая переносимость мази Офломелид всеми пациентами, препарат не вызывал побочных явлений и аллергических реакций. Ни в одном наблюдении не установлено развития явлений лимфангита или лимфаденита, а имеющиеся в ране до лечения препаратом признаки воспаления (выраженный отек, гиперемия кожи, гнойное отделяемое), как правило, через 1–2 перевязки купировались. При лечении мазью левосин для купирования воспалительных изменений требовались более длительные сроки.

Островковая и краевая эпителизация ран после ожога IIIA степени появлялась через 5–7 дней от начала лечения; полное заживление подобных ожогов наступало через 18–20 сут с момента травмы (в среднем на 19-е сутки), а при лечении мазью левосин — на 20–22-е сутки (в среднем на 21-е сутки) [13].

Применение мази Офломелид при глубоких (IIIB–IV степени) ожогах через 1–2 перевязки полностью ликвидировало явления воспаления, что позволяло добиться превращения влажного струпа в сухой. Подобный факт имел большое значение в улучшении состояния больного в связи с уменьшением интоксикации, что позволяло в ближайшее время приступить к оперативному удалению сухого струпа.

Применение препарата после хирургической обработки предупреждало нагноение ран, быстро приводило к освобождению места поражения от остатков нежизнеспособных тканей, появлению мелкозернистых грануляций. Возможность выполнения свободной пересадки кожи на полноценные гранулирующие

раны после ожогов IIIB–IV степени возникала на 16–22-е сутки (в среднем на 19-е сутки), при лечении мазью левосин — на 19–23-е сутки (в среднем на 20-е сутки). Приживление аутоотрансплантатов во всех случаях было хорошим.

В группе пациентов с частичным лизисом кожных аутоотрансплантатов, сопровождавшимся нагноительным процессом и образованием множественных мелких ран между прижившимися аутоотрансплантатами, применение мази Офломелид очень быстро (через 1–2 дня) прекращало бурный нагноительный процесс, что сопровождалось появлением активной краевой эпителизации. Подобные раны, как правило, заживали через 8–10 дней применения препарата.

Выполненные в динамике цитологические исследования раневых отпечатков в процессе лечения мазями Офломелид и левосин всегда показывали смену некротической или дегенеративно-воспалительной фазы раневого процесса до лечения на репаративную после лечения. Это выражалось в исчезновении из ожоговых ран нейтрофилов, полибластов, макрофагов и появлении профибробластов, фибробластов. По данным цитологического исследования, при лечении мазью Офломелид репаративный процесс выявлялся в среднем на 2–3 сут раньше по сравнению с группой, пролеченной мазью левосин.

С цитологической картиной коррелировали данные бактериологических исследований. При ожогах IIIA–IV степени до применения мази Офломелид выявлялась самая разнообразная микрофлора, как правило, в ассоциациях (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *P. vulgaris*, *Streptococcus* spp., *S. epidermidis* и др.). В процессе лечения микробный пейзаж ран претерпевал существенные изменения: элиминация микробов наблюдалась в 8 случаях, элиминация с суперинфекцией — в 5 наблюдениях, а персистенция отмечена всего лишь в 3 наблюдениях. При лечении мазью левосин элиминации микробов не наблюдалась, а персистенция имела место в 3 из 10 случаев.

Кроме того, отмечено, что частота монокультур после лечения мазью левосин была в 1,5 раза меньше. По-видимому, подобное можно связать с более мощной антибактериальной активностью мази Офломелид по сравнению с мазью левосин.

В работе В.А. Багина и соавт. в целях иллюстрации эффективности лечения термических поражений кожи и мягких тканей различных локализаций приведены несколько клинических наблюдений [14]. На фотографиях (рис. 3) показан вид ожоговых ран до начала применения мази Офломелид и на 3-й неделе терапии или ранее, если лечение закончилось.

В 1-м случае к 3-й неделе рана полностью очистилась и закрыта аутодермотрансплантатом, который активно приживается. Во 2-м случае произошла спонтанная эпителизация раны без проведения оператив-



Клиническое  
наблюдение

1.

Рана до начала терапии мазью Офломелид



Рана на 3-й неделе терапии мазью Офломелид



2.



3.

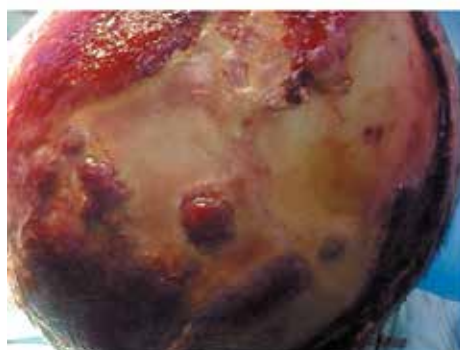


Рис. 3. Фотографии ожоговых ран до начала и на 3-й неделе терапии мазью Офломелид

ного вмешательства. В 3-м наблюдении рана, дном которой являлась кость, полностью выполнена грануляциями и была готова к аутодермопластике.

### Группа III. Трофические язвы

Несмотря на многовековую историю, проблема трофических язв не только не утратила своего значения, но, напротив, актуальность ее в современной медицине неуклонно возрастает. Однако данный термин, широко распространенный в клинической практике, носит собирательный характер и не имеет регистра в Международной классификации болезней.

Так, от 600 тыс. до 2,5 млн человек в мире страдают хроническими трофическими язвами стоп и голеней. В среднем, по данным различных источников, трофические язвы венозной этиологии составляют более 70 % всех язв нижних конечностей. Облитерирующий

атеросклероз является причиной возникновения трофических язв нижних конечностей в 8 % случаев (кроме того, он может сопутствовать хронической венозной недостаточности). Диабетическая микро-, макроангиопатия и дистальная полинейропатия становятся причиной трофических язв в 3 % случаев, а среди больных сахарным диабетом число лиц, имеющих язвенные дефекты стоп, достигает 15 %. Малигнизация трофических язв отмечается в 1,6–3,5 % случаев.

В руководстве «Флебология» (2001) под ред. акад. В.С. Савельева приводится следующая примерная этиологическая частота трофических язв: варикозные – 52 %, артериальные – 14 %, смешанные – 13 %, посттромбофлебитические – 7 %, посттравматические – 6 %, диабетические – 5 %, нейротрофические – 1 % и прочие – 2 % [16].

Сравнительный анализ лечения больных с трофическими язвами в условиях применения мазей Офломелид или левосин проведен среди 72 больных [2, 5, 10].

Клинические исследования проводились при лечении больных в условиях комплексной терапии, включавшей в себя прием дезагрегантов, диосминов, эластичную компрессию бинтами или компрессионным трикотажем. Длительность лечения диктовалась клиническим течением заболевания и в среднем составляла от 7 до 14 сут с последующим выполнением оперативного вмешательства на сосудах. Если флебэктомия не предусматривалась, то лечение у нескольких больных под повязками с мазью Офломелид продолжалось иногда до 30 сут.

Бактериологические исследования микрофлоры язв во всех центрах показали, что с поверхности язв высеваются грамотрицательные микроорганизмы в ассоциациях с грибами, грамположительными микроорганизмами, обладающими очень высокой резистентностью к системным антибактериальным препаратам. Установлено также, что в глубине индурированных тканей, окружающих трофические язвы, количество микроорганизмов было также значительным, что нередко было причиной неудовлетворительных результатов ранее выполненных пластических операций. Учитывая особенности ПЭГ-основы мази Офломелид, ее способность пенетрировать в глубину даже через неповрежденную кожу и создавать высокие концент-

рации антимикробного препарата под кожей, использование мази позволило уже на 5–7-е сутки добиться значительного снижения уровня патогенных микроорганизмов как на поверхности самой язвы, так и в индурированных тканях (табл. 7).

Лечение мазью Офломелид хорошо переносилось всеми пациентами, аллергических реакций выявлено не было. Положительная динамика течения раневого процесса наблюдалась уже через 1–2 перевязки. Визуально отмечалось уменьшение гнойного отделяемого (при наличии такового) и снижение воспалительных реакций (гиперемии, отека тканей). Болевой синдром (при наличии такового) купировался или значительно снижался уже после 1-й перевязки. Островковая и краевая эпителизация ран появлялась, как правило, на 5–7-е сутки от начала лечения. Полная эпителизация у 19 пациентов наступила на 14–17-е сутки, у 7 пациентов на 30-е сутки, 4 пациентам потребовалось более длительное лечение (из них 2 пациента с циркулярной трофической язвой), но на 30-е сутки была отмечена выраженная положительная динамика (уменьшение площади язвы, краевая эпителизация). В группе сравнения полная эпителизация на 14–17-е сутки отмечена у 4 пациентов, на 30-е сутки — у 4 пациентов, 2 человека (из них 1 человек с циркулярной трофической язвой) продолжили лечение с положительной динамикой (уменьшение площади язвы, краевая эпителизация).

Таблица 7. Микрофлора трофических язв и индурированных тканей в процессе лечения под повязками с мазью Офломелид

Вид микроба	Частота выделения, %			
	при поступлении		через 6–7 дней	
	в язве	в индурированных тканях	в язве	в индурированных тканях
<i>S. aureus</i> (ассоциация: грамотрицательные микроорганизмы, грибы)	43,0	34,6	30,1	30,1
Монокультура	14,4	6,7	35,4	6,5
<i>S. epidermidis</i> (ассоциация)	17,2	18,3	10,2	18,3
Монокультура	2,4	3,5	—	3,2
<i>Streptococcus</i> spp. (ассоциация)	18,2	13,4	10,1	10,1
Монокультура	—	—	—	—
<i>P. aeruginosa</i> (ассоциация — грибы)	34,5	23,4	5,6	5,6
Монокультура	4,3	1,6	3,4	2,8
<i>Proteus</i> spp. (ассоциация — <i>S. aureus</i> + грибы)	21,3	10,3	—	9,6
Монокультура	—	—	—	—
<i>E. coli</i> (ассоциация)	12,3	—	3,4	—
Монокультура	—	—	—	—
Другие	5,2	1,2	3,8	1,2

Процентное соотношение эпителизации трофических язв в контрольные сроки на 14–17-е сутки, на 30-е сутки, более 30 сут представлено на рис. 4.

При обширных (циркулярных), длительно существующих, рецидивирующих трофических язвах в условиях лечения под повязкой с мазью Офломелид при исчезновении клиники острого гнойного процесса в области язвенного дефекта кожи конечности, снижении уровня бактериальной обсемененности тканей язвы и индуративно измененных тканей (у большинства больных в конце 2-й недели лечения) выполнялось пластическое закрытие язв методом аутодермопластики без иссечения язвы либо с иссечением язвы и индуративно измененных тканей (рис. 5).

При обширных и глубоких дефектах выполнялась пластика ран местными тканями методом дозирован-

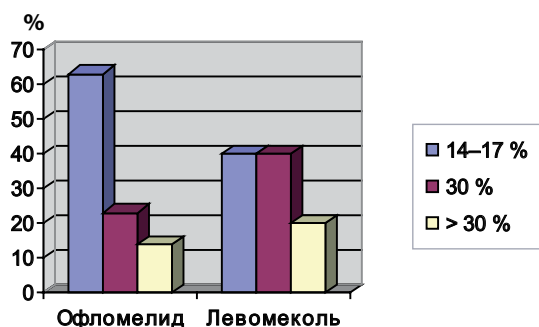


Рис. 4. Процентное соотношение эпителизации трофических язв в контрольные сроки

ного тканевого растяжения. В этих случаях в целях предупреждения реинфицирования раневой поверхности и уменьшения отека тканей раны после операции также использовали повязку с мазью Офломелид (рис. 6).

В целях предупреждения рецидива формирования язв в условиях специализированного отделения ран и раневых инфекций в среднем также в конце 2-й недели лечения выполнялась стволовая флебэктомия с эпифасциальной перевязкой перфорантных вен. У 6 больных после 2-недельной подготовки язв комплексной терапией с включением лечения под повязками с мазью Офломелид выполнена видеоэндоскопическая диссекция перфорантных вен голени. Ранний и отдаленный период протекал у этих больных без осложнений (рис. 7).

Накопленный в 4 клиниках страны опыт использования повязок с мазью Офломелид при лечении 72 больных с трофическими язвами венозной этиологии показал, что данный препарат обладает многогранной эффективностью. Прежде всего, мазь хорошо переносилась (во всех случаях, даже если в анамнезе была непереносимость таких препаратов, как мазь левомеколь, 1 % раствор йодопирона и др., наиболее часто применявшихся в амбулаторно-домашних условиях).

Мазь Офломелид не оказывает местное или системное токсическое воздействие, аллергических реакций также выявлено не было. Выраженный болевой



Рис. 5. Хроническая венозная недостаточность. Посттромбофлебитический синдром. Обширные трофические язвы голени (а); вид язв после 2-недельного лечения под повязкой с мазью Офломелид и иссечения тканей язвы и индуративно измененных тканей (б); вид язвы после аутодермопластики свободным перфорированным кожным трансплантатом (в)





Рис. 6. Иссечение трофической язвы с наложением швов для дозированного тканевого растяжения



Рис. 7. Видеоэндоскопическая диссекция перфорантных вен голени

синдром, требующий применения нестероидных противовоспалительных препаратов, до начала лечения наблюдался только у 7 пациентов, применение мази Офломелид позволило в 5 случаях полностью отказаться от данной группы препаратов, а в 2 случаях уменьшить дозировку и частоту приема. Применение препарата показало, что он обладает выраженной антибактериальной и регенерирующей активностью. Бактериологическая эффективность составила не менее 94 %, а в группе сравнения — 80 %. Самостоятельная эпителизация небольших по размеру язв, при незначительных нарушениях венозной системы при

использовании мази Офломелид проходила быстрее, чем у пациентов группы сравнения. Таким образом, мазь Офломелид может быть рекомендована для лечения трофических язв венозной этиологии в составе комплексной терапии [2, 5, 7, 10].

**Группа IV. Послеоперационные и посттравматические гнойные раны с повреждением и без повреждения костей, острые и хронические гнойные заболевания кожи и мягких тканей**

В анализируемую группу вошли 63 больных, пролеченных в 3 центрах [5–7]. Особенностью этой груп-



пы были различная длительность инфекционного процесса, его локализация, различный видовой состав микрофлоры, выделяемой из очага инфекции и тактика комплексного лечения ран.

Комплексное лечение этих больных предусматривало в день поступления в стационар радикальную хирургическую обработку с последующим наложением первичных швов и проточно-аспирационной системы либо тампонирование полости раны салфетками с мазью на ПЭГ-основе (мазь Офломелид — основная группа, мазь левомеколь — группа сравнения) и через несколько дней — наложение первично-отсроченных или ранних вторичных швов.

При обследовании 22 больных с хроническим посттравматическим остеомиелитом и гнойными ранами, 4 больных с посттравматическими ранами без повреждения костей, 10 больных с гнойными послеоперационными ранами и 21 больного с хроническими гнойными ранами кожи и мягких тканей в момент поступления из очагов выявлялась микрофлора чаще всего в ассоциациях (грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов). В гнойных ранах после выполненных операций на органах абдоминальной локализации или после лечения стерномедиастинита наряду с аэробами обнаруживались анаэробные микроорганизмы (до 50 %). Все выделяемые штаммы часто были устойчивыми к системным антибактериальным препаратам, что также указывало на их госпитальную принадлежность. В целях выбора объема планируемой хирургической обработки всем этим больным, как правило, требовалось дополнительное обследование и прежде всего уточнение распространенности гнойного процесса, вовлеченности в него глубоких анатомических структур. В то же время в целях предупреждения распространения гнойного процесса за пределы первичной локализации с момента первой перевязки раны использовались тампоны с мазью Офломелид.

Наибольшие трудности возникали при лечении больных хроническим послеоперационным остеомиелитом грудины и ребер или при лечении пациентов с обширными ранами передней брюшной стенки, так как в таких случаях на одну перевязку требовалось довольно значительное количество мази. Установлено, что при использовании одномоментно 100 г мази Офломелид никаких побочных реакций не наблюдается.

В группе больных хроническим остеомиелитом (посттравматическим, гематогенным) при свищевой форме мазь Офломелид шприцом вводилась в свищевые ходы, что приводило к быстрому стиханию клинического острого воспалительного процесса и давало время для подготовки больного к радикальному хирургическому вмешательству на гнойном очаге. В последующем этим больным чаще всего выполнялась секвестрнекрэктомия с тампонированием костной полости

с мазью Офломелид. Ежедневные перевязки показывали хороший saniрующий эффект мази, отсутствие высушивающего действия на ткани раны, в том числе кости. На дне раны и ее стенках в конце первой недели лечения появлялись островки грануляций. Используя современные методы пластики, большинство таких больных через 2–3 нед выписывались на реабилитационное долечивание в поликлинику по месту жительства с полностью зажившей послеоперационной раной (рис. 8).

Также мазь Офломелид продемонстрировала хорошие результаты в лечении пациентов с гнойными заболеваниями кожи и мягких тканей. Результаты исследований чувствительности микроорганизмов к Офломелиду *in vitro* хорошо коррелировали с бактериологической эффективностью при лечении этих больных [7]. Широкий спектр антимикробной активности мази Офломелид приводил к преимущественному прекращению роста микрофлоры в основной группе на 10-е сутки после начала лечения — в 19 % случаев, на 11-е сутки — в 14,3 %, на 12-е сутки — в 11,9 % от общего количества наблюдений в группе (рис. 9) [17].

В группе сравнения при лечении ран под повязками с мазью левосин полное прекращение роста микрофлоры на 12-е и 13-е сутки выявлялось только в 16 % случаев. В этой группе к 15-м суткам сохранялся рост высеваемых культур в 40 % случаев, хотя следует отметить, что количество микробов в 1 г ткани раны было значительно ниже исходного и реже выявлялись 3–5-компонентные ассоциации (за счет элиминации прежде всего грамположительных микроорганизмов) (рис. 10) [17].

### Заключение

Таким образом, проведенные пострегистрационные клинико-лабораторные ознакомительные сравнительные исследования мазей Офломелид, левосин и левомеколь в 9 ведущих клиниках страны на больных синдромом диабетической стопы, пациентах с термическими поражениями кожи, трофическими язвами венозной этиологии, послеоперационными и посттравматическими гнойными ранами с повреждением и без повреждения костей, острыми и хроническими гнойными заболеваниями кожи и мягких тканей показали высокую клиническую и бактериологическую эффективность нового препарата.

На клиническую эффективность мази Офломелид указывает динамика уменьшения площади ран, очищения ран от некротических тканей, купирования местной воспалительной реакции, формирования грануляций в ране и стимуляции процессов эпителизации.

Дополнительным доказательством активного протективного действия на раневой процесс мази Офломелид в сравнении с мазью левомеколь являются результаты цитологического анализа, демонстрирующие



Рис. 8. Клинический пример лечения гнойной раны голени у больного хроническим посттравматическим остеомиелитом костей голени



- Сохранение роста микрофлоры
- Отсутствие роста микрофлоры на 9-е сутки после лечения
- Отсутствие роста микрофлоры на 10-е сутки после лечения
- Отсутствие роста микрофлоры на 11-е сутки после лечения
- Отсутствие роста микрофлоры на 12-е сутки после лечения
- Отсутствие роста микрофлоры на 13-е сутки после лечения
- Отсутствие роста микрофлоры на 14-е сутки после лечения

Рис. 9. Динамика роста микрофлоры при лечении гнойных заболеваний кожи и мягких тканей с применением мази Офломелид



- Сохранение роста микрофлоры
- Отсутствие роста микрофлоры на 9-е сутки после лечения
- Отсутствие роста микрофлоры на 10-е сутки после лечения
- Отсутствие роста микрофлоры на 11-е сутки после лечения
- Отсутствие роста микрофлоры на 12-е сутки после лечения
- Отсутствие роста микрофлоры на 13-е сутки после лечения
- Отсутствие роста микрофлоры на 14-е сутки после лечения

Рис. 10. Динамика роста микрофлоры при лечении гнойных заболеваний кожи и мягких тканей с применением мази Левосин

преимущество динамики снижения количества нейтрофилов в раневой поверхности при курсовых аппликациях изучаемого средства. Именно в группе пациентов, пролеченных мазью Офломелид, зарегистрировано более раннее и выраженное появление в ране лимфо-

цитов. Судя по полученным данным, применение мази Офломелид обеспечивает также более ранний и устойчивый рост в ране макрофагов.

Применение мази Офломелид обеспечивает более выраженную стимуляцию регенераторных процессов,

характеризующуюся более ранним появлением в раневой ткани фибробластов с максимумом на 14-е сутки лечения.

В основной группе отмечено более раннее купирование системных воспалительных процессов, что проявлялось в снижении лейкоцитоза и нормализации лейкоцитарной формулы. Не отмечено существенного влияния исследуемого препарата на динамику биохимических показателей крови пациентов соответственно на показатели белкового и углеводного обменов.

Во всех исследованиях отмечена возможность значительного сокращения длительности применения системных антибактериальных препаратов за счет широкого спектра антимикробной активности мази Офломелид, обеспечивающей выраженное локальное антимикробное действие.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей. Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченка. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1990. 592 с. [Wounds and wound infections: Manual for physicians. M.I. Kuzin, B.M. Kostyuchyonok (eds.). 2<sup>nd</sup> ed., amended and supplemented. Moscow: Medicine, 1990. 592 p. (In Russ.)].
2. Можаяев Д.А. Отчет. Результаты пострегистрационного клинического применения мази Офломелид при лечении больных с трофическими язвами венозной этиологии. Самара, 2013. 14 с. [Mozhayev D.A. Report. Results of post-marketing clinical application of the Oflomelid ointment for treatment of patients with trophic ulcers of the venous etiology. Samara, 2013. 14 p. (In Russ.)].
3. Ляпунов Н.А., Даценко Б.М., Мохерт Н.А. и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран (Проблемы лекарственной терапии). Киев, 1995. 190 с. [Lyapunov N.A., Datsenko B.M., Mokher N.A. et al. Theory and practice of local treatment of purulent wounds (Problems of drug therapy). Kiev, 1995. 190 p. (In Russ.)].
4. Блатун Л.А., Терехова Р.П. Мазь офломелид: активность в отношении госпитальных штаммов микроорганизмов. Антибиотики и химиотерапия 2014;59(1–2):15–9. [Blatun L.A., Terekhova R.P. Oflomelid ointment: activity regarding hospital strains of microorganisms. Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy 2014;59(1–2):15–9. (In Russ.)].
5. Блатун Л.А., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С. и др. Отчет о клинико-лабораторном открытом сравнительном исследовании в параллельных группах по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Офломелид ОАО «Синтез» (Россия) у пациентов с гнойными заболеваниями кожи и мягких тканей. М., 2013. 16 с. [Blatun L.A., Mitish V.A., Paskhalova Yu.S. et al. Report of the clinical and laboratory open comparative study in parallel groups for assessment of efficiency, safety, and tolerability of the Oflomelid drug manufactured by Sintez JSC (Russia) in patients with purulent diseases of the skin and soft tissues. Moscow, 16 p. (In Russ.)].
6. Спиридонов В.И., Кукош М.В., Гомозов Г.И. Отчет. Результаты пострегистрационного клинического применения мази Офломелид. Нижний Новгород, 2013. 14 с. [Spiridonov V.I., Kukosh M.V., Gomozev G.I. Report. Results of post-marketing clinical application of the Oflomelid ointment. Nizhny Novgorod, 2013. 14 p. (In Russ.)].
7. Хасанов Р.Ш. Отчет. Результаты пострегистрационного клинического применения мази Офломелид. Казань, 2013. 22 с. [Khasanov R.Sh. Report. Results of post-marketing clinical application of the Oflomelid ointment. Kazan, 2013. 22 p. (In Russ.)].
8. Галстян Г.Р., Доронина Л.П., Зайцева Е.Л. Синдром диабетической стопы в практике амбулаторного врача. Consilium Medicum. Приложение Хирургия 2013;1:29–36. [Galstyan G.R., Doronina L.P., Zaitseva E.L. Diabetic foot syndrome in the ambulatory doctor's practice. Consilium Medicum. Consilium. Prilozhenie Khirurgiya = Medicum. Surgery Appendix 2013;1:29–36. (In Russ.)].
9. Блатун Л.А., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С. и др. Инфекция кожи и мягких тканей. Местное медикаментозное лечение ран. Сборник тезисов Международного научно-практического конгресса, посвященного 40-летию со дня основания в Институте хирургии им. А.В. Вишневского отдела ран и раневых инфекций. М., 2013. С. 23. [Blatun L.A., Mitish V.A., Paskhalova Yu.S. et al. Skin and soft tissue infections. local drug therapy of wounds. Code of theses of the International Research and Practical Congress devoted to the 40<sup>th</sup> anniversary of the foundation of the wounds and wound infections department with the A.V. Vishnevskiy Institute of Surgery. Moscow, 2013. P. 23. (In Russ.)].
10. Седов В.М., Богомолов М.Г., Слободянюк В.В. Отчет. Лечение трофических язв с применением мази Офломелид. СПб., 2013. 11 с. [Sedov V.M., Bogomolov M.G., Slobodyanyuk V.V. Report. Treatment of trophic ulcers with the application of the Oflomelid ointment. St. Petersburg, 2013. 11 p. (In Russ.)].
11. Алексеев А.А., Попов С.В., Кузнецов В.А. Современные принципы и методы местного лечения ожогов. Комбустиология 2004;(18):12–4. [Alexeyev A.A., Popov S.V., Kuznetsov V.A. Modern principles and methods of local treatment of burns. Combustiology = Burn Injury Medicine 2004;(18):12–4. (In Russ.)].
12. Yang J.Y., Huang C.Y., Chuang S.S., Chen C.C. Burns 2007;33(6):793–7.
13. Смирнов С.В., Логинов Л.П. Заключительный отчет о клинических испытаниях мази Офломелид, производства ОАО «Синтез» у больных с термическими ожогами. М., 2013. 7 с. [Smirnov S.V., Loginov L.P. Final report of clinical trials of the Oflomelid drug manufactured by Sintez JSC (Russia) in patients with thermal burns. Moscow, 2013. 7 p. (In Russ.)].
14. Багин В.А., Шуварин Д.В. Отчет. Госпитальные инфекции в отделении ожоговой травмы и возможности их терапии (результаты пострегистрационного клинического применения мази Офломелид). Екатеринбург, 2013. 16 с. [Bagin V.A., Shuvarin D.V. Report. Hospital infections in the burn injury department and opportunities of their therapy (results of post-marketing clinical application of the Oflomelid ointment). Ekaterinburg, 2013. 16 p. (In Russ.)].
15. Скальский С.В., Ковалевский А.А. Отчет. Результаты пострегистрационного клинического применения мази Офломелид у больных с термическими поражениями кожи. Омск, 2013. 13 с. [Skalskiy S.V., Kovalevskiy A.A. Report. Results of post-marketing clinical application of the Oflomelid ointment in patients with thermal skin lesions. Omsk, 2013. 13 p. (In Russ.)].
16. Флебология. Руководство для врачей. Под ред. В.С. Савельева. М., 2001. 332 с. [Phlebology. Manual for physicians. V.S. Savelyev (ed.). Moscow, 2001. 332 p. (In Russ.)].
17. Шмырин А.А., Горбунова Н.В., Бондаренко Н.В., Доставалова А.И. Отчет. Пострегистрационное клинико-лабораторное исследование эффективности и переносимости мази Офломелид у больных с инфекцией кожи и мягких тканей. Новосибирск, 2013. 36 с. [Shmyrin A.A., Gorbunova N.V., Bondarenko N.V., Dostavalova A.I. Report. Post-marketing clinical and laboratory study of efficiency and tolerability of the Oflomelid ointment by patients with the skin and soft tissues infections. Novosibirsk, 2013. 36 p. (In Russ.)].

## Случай успешного хирургического лечения пациента с полным травматическим отрывом мошонки и кожных покровов полового члена в условиях Центральной районной больницы

А.М. Шестаков<sup>1</sup>, Р.В. Кошкин<sup>1</sup>, О.Л. Дегтярёв<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МБУЗ «Центральная районная больница» Веселовского района Ростовской области;

Россия, 347780, Ростовская область, Веселовский р-н, пос. Веселый, ул. Ленинская, 158;

<sup>2</sup>кафедра хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

**Контакты:** Алексей Михайлович Шестаков totalsurgeon@ya.ru

В статье представлен опыт успешного хирургического лечения травматического отрыва мошонки и обширной скальпированной раны полового члена. Пациент 28 лет с сельскохозяйственной травмой доставлен в центральную районную больницу, где были выполнены 3 этапа операции по Б.А. Вицину: первичная хирургическая обработка раны, восстановление кожных покровов полового члена и скротопластика. Подобная травма крайне редка, и в литературе и медиаресурсах представлены главным образом общие сведения о проблеме, конкретные случаи единичны, а в отечественных источниках подобных сообщений мы не нашли вовсе. Некоторые сообщения посвящены восстановлению кожного дефекта мошонки, возникшего в результате лечения новообразований или в результате флегмоны Фурнье, но и эти сообщения немногочисленны. Наш случай показывает, что этапное лечение подобных дефектов, в частности этапная скротопластика, может быть легко выполнимо в условиях общехирургического стационара даже районной больницы.

**Ключевые слова:** травматический отрыв мошонки, скальпированная рана полового члена, хирургическое лечение, операция Б.А. Вицина, восстановление кожных покровов полового члена, скротопластика

DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-1-42-47

### A case of successful surgical treatment in a patient with complete traumatic avulsion of the scrotum and penile skin at a central district hospital

A. M. Shestakov<sup>1</sup>, R. V. Koshkin<sup>1</sup>, O. L. Degtyarev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central District Hospital, Veselovsky District, Rostov Region; 158 Leninskaya St., Veselovsky District, Rostov Region, 347780, Russia;

<sup>2</sup>Department of Surgery, Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

The paper gives the experience with successful surgical treatment for scrotal traumatic avulsion and extensive penile scalping wound. A 28-year-old patient with an agricultural injury was taken to the central district hospital that performed three steps of Vitsin's operation: primary surgical debridement, penile skin restoration, and scrotoplasty. This injury is extremely rare and the literature and media resources mainly report general information on the problem, the specific cases are sporadic; and this information has not been found in the Russian sources. Some reports deal with restoration of scrotal skin defect resulting from cancer treatment or Fournier's phlegmon, but these communications are few. Our case shows that stepwise treatment for such defects, stepwise scrotoplasty in particular, may be easily feasible at a general surgery hospital, even at a district hospital.

**Key words:** scrotal traumatic avulsion, penile scalping wound, surgical treatment, Vitsin's operation, penile skin restoration, scrotoplasty

#### Введение

Центральная районная больница Веселовского района Ростовской области представляет собой типовую районную больницу, в структуре которой имеется отделение общей хирургии и гинекологии на 35 коек. Здесь работают два хирурга. В отделении оказывается весь объем экстренной помощи хирургического профиля, в том числе и больным с урологической патоло-

гией. Оперативная урология в районе сведена к минимуму технически несложных операций, выполняемых при гидро- и варикоцеле, фимозах и парафимозах, а также при острых гнойных процессах или острой задержке мочи. Так что случай обращения пациента с травматическим отрывом мошонки и скальпированной раной полового члена для нас событие экстраординарное. К слову сказать, вообще эта травма крайне



редка. Чаще урологи сталкиваются со скелетированием органов мошонки, промежности и полового члена в результате флегмоны Фурнье и выполнением пластических операций по ликвидации обширных дефектов, полученных при лечении гнилостного процесса. Но и эта патология, как известно, встречается нечасто. Так, например, за 10 лет наблюдений в Souza Aguiar Municipal Hospital (Rio de Janeiro, Brazil) было отмечено лишь 80 случаев флегмоны Фурнье, при этом пластика полнослойными кожными трансплантатами выполнена 20 пациентам, а комбинированная пластика кожным трансплантатом и стебельчатым лоскутом на временной питающей ножке — 1 больному [1]. Хирургический центр медицинского факультета Каирского университета сообщает о наблюдении 8 пациентов с различными дефектами мошонки с 2002 по 2005 г. Из них только в 3 случаях дефект был обусловлен травмой [2]. Сообщений о лечении травматических отрывов мошонки в англоязычных источниках немного, и содержат они лишь общие рекомендации [3]. Проблема создания неоскротума обсуждается также специалистами, занимающимися вопросами смены пола, однако эти исследования выходят за пределы интересов хирургии ран [4].

#### Клиническое наблюдение

**Больной Ш., 28 лет,** был доставлен в хирургическое отделение МБУЗ ЦРБ пос. Веселый с поля спустя полчаса после получения травмы. Обстоятельства травмы: при попытке прочистить механическую картофелекопалку пациент полез через работающий агрегат, штанину его шорт затянуло в установку, произошла травма (рис. 1). При поступлении состояние больного расценено как тяжелое, обусловленное травматическим шоком I степени.

Больной срочно взят в операционную, где под эндотрахеальным наркозом произведен тщательный туалет раны и прилежащих кожных покровов, оценен объем и характер раневого дефекта. Отмечался полный отрыв кожи мошонки так, что определялись скелетированные яички с придатками, семенными канатиками и сопровождающими их сосудами; скальпированная рана полового члена — полный отрыв кожи с сохранением узкой полоски до 2 мм шириной на уровне препуциальной борозды. Раневой край рваного характера практически правильной овоидной формы проходит по переходной складке промежности и корня мошонки, лобковой области и корню полового члена. По линии санавиации о пациенте доложено урологу областного лечебно-профилактического учреждения, рекомендовано выполнить первичную пластику раневого дефекта, однако уточнить технику оперативного вмешательства оказалось затруднительно. Принято решение осуществить оперативное пособие, описанное в атласе операций на мочеполовой системе Д.П. Чухриенко, А.В. Лялюко, а именно — 1-й этап операции Б.А. Вицина (рис. 2) [5].



Рис. 1. Вид травмы при поступлении

Выполнены тоннели по внутренним поверхностям обеих бедер в подкожно-жировой клетчатке (ПЖК) в верхней трети, куда уложены яички с придатками, а половой член укрыт в ПЖК гипогастриальной области так, что головка члена выведена наружу на 10 см выше лонного сочленения. Рваная рана обработана, ушита в продольном направлении, установлены резиновые дренажи (рис. 3).

Послеоперационный период протекал гладко, на фоне антибактериальной терапии (цефалоспорины III поколения, фторхинолоны и метронидазол) удалось избежать инфекционных осложнений, добиться заживления ран первичным натяжением. На 5-е сутки удален уретральный катетер Фоллея, самостоятельное мочеиспускание восстановлено. На 12-е сутки больной был выписан на амбулаторное лечение.

Через 2 мес после травмы больной явился на амбулаторный прием в поликлинику ЦРБ пос. Веселый, изъясил

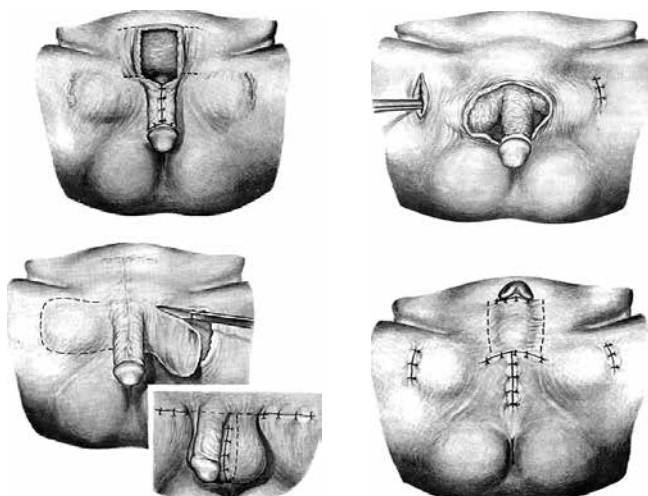


Рис. 2. Схема операции



Рис. 3. Результат первичной хирургической обработки

желание оперироваться здесь же. Был госпитализирован в хирургическое отделение (рис. 4).

После проведения предоперационной подготовки был выполнен 2-й этап реконструктивной операции — восстановлен половой член. Операция выполнена в условиях спинномозговой анестезии, ее продолжительность составила около 2 ч. Заранее был отмечен маркером кожный лоскут, который было необходимо выкроить для формирования полового члена. Размер лоскута определили эмпирическим путем, руководствуясь общеизвестной формулой из курса школьной геометрии. Диаметр полового члена пациента составлял примерно 4 см, таким образом, необходимо было выкроить лоскут 13 см длиной (рис. 5).

Выделен лоскут кожи с прилежащим к нему телом полового члена. Осуществлен электрогемостаз донорского ложа и краев лоскута, последний ушит вокруг полового члена отдельными узловыми швами, выполнен ряд



Рис. 4. Состояние перед 2-м этапом

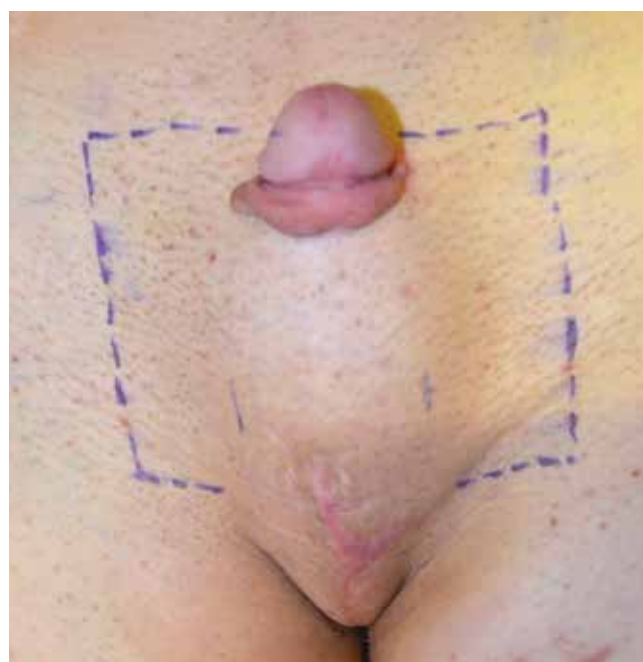


Рис. 5. Маркировка лоскута

швов между дистальным верхним краем лоскута и препуциальной тканью. Таким образом, были восстановлены полноценные кожные покровы полового члена, кожный лоскут, которым сформировали его поверхность, от ПЖК освобожден не был. Далее выполнялась пластика донорского дефекта гипогастрия. Сложность этого этапа была обусловлена конституциональной особенно-



стью пациента, а именно астеническим телосложением. Отсутствие излишков кожи внизу живота, жирового фартука, способствующего мобильности прилежащих кожных краев, создало определенные трудности. Оказалось технически невозможным закрыть дефект гипогастрия с помощью встречных лоскутов, так как не оказалось достаточного запаса растяжимых тканей. Пришлось опустить после мобилизации кожно-жировой лоскут из мезогастрия книзу (от пупочного кольца к основанию полового члена). В ходе этого этапа отмечалось значительное избыточное натяжение латеральных лоскутов, которое частично устранено нанесением перфораций, а также оставлением диастаза между лоскутами по средней линии в гипогастрии тотчас над половым членом до 2,0 см шириной и 3,0 см длиной (рис. 6).

Предположение о том, что оставленный небольшой дефект заживет вторичным натяжением, оправдалось. Послеоперационный период протекал гладко, первые 3 дня диурез по уретральному катетеру, на 4-й день катетер удален, мочеиспускание самостоятельное, свободное. Регулярные перевязки с мазью левомеколь. Проводилась антибактериальная терапия — метронидазол, фторхинолоны и цефалоспорины III поколения; адекватное обезболивание первые 3 дня после операции — трамадол, противовоспалительная терапия. Особенный акцент делался на применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию, для профилактики некрозов лоскутов. Применялся гепарин 5000 ЕД 3 раза в день подкожно, реополиглюкин 400,0 мл внутривенно капельно, пентоксифиллин 5,0 мл внутривенно капельно. На фоне проводимых мероприятий процесс заживления операционной раны прошел без осложнений. Швы были сняты на 11–12-й дни, а участок донорского ложа, оставленный не укрытым, заживал вторичным натяжением удовлетворительными темпами (рис. 7).

Больной был выписан на 14-й день в удовлетворительном состоянии. В дальнейшем наблюдался амбулаторно, регулярно посещал хирурга. Выполнялись перевяз-



Рис. 6. Результат 2-го этапа



Рис. 7. Состояние раны в день выписки после 2-го этапа

ки с мазью левомеколь. Раны зажили без осложнений, раневой дефект на месте донорского ложа в гипогастрии заживал вторичным натяжением удовлетворительными темпами.

Еще через 2 мес больной госпитализирован в ЦРБ пос. Веселый для выполнения 3-го этапа операции — скротопластики. Проведена необходимая предоперационная подготовка, обследование. Под спинномозговой анестезией произведена операция — скротопластика по А. Б. Вицину лоскутами с медиальных поверхностей бедер (рис. 8). Был промаркирован участок кожи бобовидной формы 20 × 10 см, расположенный таким образом, что его полюса покрывали яички с придатками, а выпуклая сторона открыта к корню полового члена — она формирует питательную ножку (рис. 9).

Тупым и острым способом выделен лоскут, подлежащие яички с придатками и элементами, произведен гемостаз путем лигирования, би- и монополярной коагуляции. Отдельными капроновыми узловыми швами сформирован неоскротум, куда были погружены яички. Донорское ложе ушито с умеренным натяжением в медиальных третях с обеих сторон, по ходу наибольшего натяжения выполнено несколько послабляющих разрезов. К корню неоскротума билатерально подведена пара перчаточных выпускников. Наложена асептическая повязка. Установлен уретральный катетер (рис. 10).

Послеоперационная консервативная терапия, как и ранее, включала сосудистую, противовоспалительную, антибактериальную терапию, регулярные перевязки. Заживление первичным натяжением удовлетворительными темпами (рис. 11).

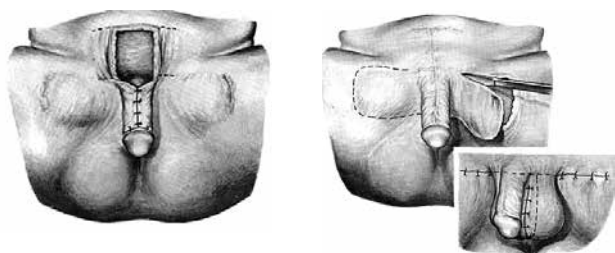


Рис. 8. Схема операции по Б.А. Вицину. Реконструктивный этап



Рис. 9. Маркировка лоскута неоскротума

### Выводы

Анализируя проведенную работу, отметим наиболее сложные этапы лечения. Во-первых, правильная маркировка и выкраивание лоскутов. На этапе фаллопластики при выкраивании фрагмента из гипогастрия мы получили широкий дефект донорского ложа, укрыть который у нашего пациента встречными лоскутами, как рекомендовано автором операции, не удалось ввиду худобы пациента. Была выполнена Y-пластика дефекта за счет опускания гипоумбиликального лоскута. Таким образом, видимо, необходимо в каждом конкретном случае индивидуально решать вопрос укрытия донорского ложа, может быть, в каких-то случаях закрывать остаточный дефект аутодермотрансплантатами. Во-вторых, формируя покров полового члена, мы не освободили лоскут от ПЖК, посчитав эту манипуляцию опасной в плане нарушения питания стебля. В последующем, когда операционные раны зажили, осталось некоторое утолщение



Рис. 10. Результат скротопластики



Рис. 11. Отдаленный результат

полового члена за счет ПЖК. Если пациента в последующем будет это беспокоить, можно выполнить технически несложную манипуляцию — удаление избытка ПЖК. Необходимо также решить проблему роста волос на сформированном члене.

При выполнении скротопластики стоит обратить внимание на следующие моменты: формируемый лоскут должен быть достаточных размеров, в то же время необходимо учитывать необходимость укрытия донорских участков. Так, большим лоскутом легко сформировать неоскротум, но дефекты на месте его выкраивания труднее закрыть. Сравнивая результаты нашей операции и скротопластик, выполненных в Division of Urology, Souza Aguiar Municipal Hospital (Rio de Janeiro, Brazil) или в Хирургическом центре медицинского факультета Каирского университета (фотографии операций зарубежных коллег можно найти в интернет-поисковике — материалы в свободном доступе), видим, что зарубежным коллегам пришлось непросто. Мы сформировали лоскут бобовидной формы, точнее, он даже походил на сердечко, полюса лоскута сходятся в промежности под острым углом, вершина кото-



рого направлена к корню полового члена. Поэтому на сформированной мошонке по ходу шва нет карманов, а треугольный островок, оставленный в промежути, потом без натяжения участвовал в формировании задней стенки мошонки. Еще один момент, о котором стоит упомянуть, — сформировав мошонку и погрузив в нее яички, мы отмечали сохранение их подвижности. Возник вопрос, не мигрируют ли они в бедренные каналы, была мысль фиксировать их швами в мошонке. Однако после ушивания донорского участка на бедрах и формирования боковых стенок неоскротума стало видно, что перемещение яичек на бедро невозможно.

### Заключение

Операция Б.А. Вицина в полной мере соответствует негласному закону экстренной хирургии, а именно — неотложная операция должна быть технически проста и быстро выполнима. Первый этап операции может быть выполнен в условиях любой больницы, где есть хирургический стационар. Да, в общем-то, и реконструктивные этапы не представляют ничего сверхъестественного. Возможно, что и в плановой хирургии, столкнувшись с проблемой выполнения скротопластики, не стоит пытаться выполнить операцию в один этап, используя широкие лоскуты и получая трудно-закрываемые донорские дефекты.

### Комментарий главного редактора

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует выбор авторами верной стратегии комплексного хирургического лечения пострадавшего пациента. Безусловно, только этапное хирургическое лечение подобных травм должно использоваться в настоящее время в условиях ЦРБ. Также хочется поздравить коллег с полученным хорошим результатом лечения и пожелать дальнейших успехов. Вместе с тем считаю важным обратить внимание читателей на возможные пути

преодоления тех трудностей, с которыми столкнулись наши коллеги. Проблема закрытия донорской раны — нанесение насечек на кожные покровы, окружающие ее, является порочной практикой, во многих ситуациях не позволяет существенно уменьшить натяжение краев раны и устранить краевую ишемию тканей. Кроме того, формирующиеся многочисленные мелкие рубцы приводят впоследствии к косметическим дефектам оперируемой области. Проблема решается еще большей мобилизацией перемещаемых лоскутов и применением пластики раны местными тканями методом дозированного растяжения вместо кожных насечек. При более широкой мобилизации не следует бояться ишемических осложнений в послеоперационном периоде, если операция выполняется с максимально бережным отношением к тканям, а препарирование производится анатомично (в слое). Для профилактики нагноения послеоперационных ран так или иначе назначается системная антибактериальная терапия.

Безусловно, в условиях ЦРБ восстановление кожных покровов полового члена за счет окружающих дефект тканей абсолютно оправданно. Однако в крупных многопрофильных стационарах необходимо стремиться к лучшим функциональным (нормальная эректильная функция) и косметическим (отсутствие роста волос, приближение к физиологическим размерам органа) результатам, что возможно путем перемещения свободных кровоснабжаемых комплексов тканей на микрососудистых анастомозах.

Все перечисленные замечания несут лишь просветительскую функцию, так как наша читательская аудитория включает практикующих врачей не только ЦРБ, но и крупных больниц и научно-исследовательских институтов. В данном примере раны зажили на большей площади первичным натяжением и рубцы от насечек почти незаметны за волосным покровом, а потому еще раз хочу поздравить авторов статьи с хорошими результатами лечения больного и выбором правильной стратегии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Carvalho J.P., Hazan A., Cavalcanti A.G., Favorito L.A. Relation between the area affected by Fournier's gangrene and the type of reconstructive surgery used. A study with 80 patients. *Int Braz J Urol* 2007;33(4):510–4.
2. El-Mageed M. Evaluation of the anteromedial thigh fasciocutaneous flap for scrotal reconstruction. *J Plast Reconstr Surg* 2007;31(2):149–55.
3. Tran N.V. Scrotal and perineal reconstruction. *Semin Plast Surg* 2011;25(3):213–20.
4. Selvaggi G., Hoebeke P., Ceulemans P., Hamdi M. et al. Scrotal reconstruction in female-to-male transsexuals: a novel scrotoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2009;123(6):1710–8.
5. Чухриенко Д.П., Люлько А.В. Атлас операций на органах мочеполовой системы. М., 1972. 377 с. [Chukhrienko D.P., Lyulko A.V. Atlas of surgeries on the organs of the urogenital system. Moscow, 1972. 377 p. (In Russ.)].



## Гидрохирургическая система VERSAJET II

Гидрохирургическая система **VERSAJET II** предназначена для хирургической обработки ран (острых и хронических ран, а также мягких тканей и очистки хирургических ран в ситуациях, которые, по мнению врача, требуют инструментальной хирургической обработки и обработки пульсирующей струей

### Система **VERSAJET II** состоит из 3 основных элементов:

- Консоль (блок управления) с ножным переключателем
- Рукоятка (манипулятор однократного применения)
- Кабель питания

## Аппараты для лечения ран отрицательным давлением RENASYS

Предназначены для пациентов, которым показаны аспигирующие устройства (локальное отрицательное давление), способствующие заживлению ран путем удаления жидкостей, включая промывающие и тканевые жидкости, раневой экссудат и инфицированное отделяемое

### Виды ран, для которых это целесообразно:

- Хронические раны
- Острые раны
- Травматические повреждения
- Подострые и вскрывшиеся раны
- Язвы (такие как диабетические или в результате давления)
- Непроницающие ожоги
- Лоскуты и трансплантаты



## Одноразовая система для лечения ран отрицательным давлением PICO

Представляет собой одноразовую систему для лечения ран отрицательным давлением, состоящую из небольшого насоса, 2 литиевых батареек, 2 повязок и 10 фиксирующих полосок. Система **PICO** способна создавать в области раневой поверхности отрицательное давление 80 мм Нг и удалять низкие и умеренные объемы раневого экссудата

**Одноразовую систему PICO можно использовать как в стационаре, так и в домашних условиях для лечения следующих типов ран:**

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| • Острые                  | • Неполнослойные ожоги                           |
| • Хронические             | • Подострые и зияющие раны                       |
| • Лоскуты и трансплантаты | • Травматические повреждения                     |
| • Хирургические разрезы   | • Язвы (например, диабетические или пролежневые) |

## Простой экспресс-метод диагностики гемостаза

С.В. Сокологорский

Отдел ран и раневых инфекций ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России;  
Россия, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Контакты: Сергей Васильевич Сокологорский doksvs@mail.ru

В статье представлен метод экспресс-диагностики системы гемостаз—фибринолиз, основанный на методе Ли—Уайта в модификации Е.П. Иванова. Способ не требует применения сложного лабораторно-диагностического оборудования, дает наглядное представление о состоянии гемостаза непосредственно у постели больного и позволяет определить вектор терапевтической коррекции системы гемостаз—фибринолиз.

**Ключевые слова:** массивное кровотечение, экспресс-диагностика состояния гемостаза, метод Ли—Уайта, модификация Е.П. Иванова, реаниматология, хирургия

DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-1-49-52

### A simple rapid diagnosing method for hemostasis

S. V. Sokolgorisky

Department of Wounds and Wound Infections, A. V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia;  
27 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

The paper describes a rapid method to diagnose the hemostatic and fibrinolytic system, which is based on the Lee—White method modified by E. P. Ivanov. The procedure does not require complex laboratory and diagnostic equipment; it gives a pictorial view of the hemostasis at the bedside and can define a therapy vector to correct the hemostatic and fibrinolytic system.

**Key words:** massive bleeding, rapid diagnosis of the hemostasis, Lee—White method, modification by E. P. Ivanov, resuscitation science, surgery

Одним из наиболее грозных жизнеугрожающих состояний является массивное кровотечение. Чем выше скорость кровопотери и больше ее предполагаемый объем, тем более сложная задача, состоящая из остановки кровотечения, стабилизации гемодинамики и нормализации гемостаза и гомеостаза, стоит перед хирургами и анестезиологами. К тому же эти задачи приходится решать в условиях жесткого дефицита времени.

Помимо основной задачи — скорейшего восполнения объема циркулирующей жидкости и стабилизации гемодинамики, необходимо выполнить коррекцию свертывающей системы крови с учетом продолжающейся потери факторов свертывания, плазменных белков и фибринолитической активности. При этом необходимо учитывать высокую скорость изменения параметров как первичного гемостаза, так и системы фибринолиза. К настоящему времени разработано достаточное количество диагностических методов для динамической оценки указанных параметров. И, казалось бы, такая оценка не должна представлять проблему для практического врача. Однако если рассмотреть большинство имеющихся методов, то оказывается, что почти все они проводятся в лабораторных

условиях, требуют соответствующего, порой дорогостоящего оборудования и реактивов, а также квалифицированных лабораторных кадров. Что немаловажно, требуется значительное время на подготовительный период (транспортировка пробы в лабораторию, подготовка аппаратуры, получение результата лечащим врачом).

Даже если метод может быть применен непосредственно у постели больного либо в операционной, он также требует дорогостоящей аппаратуры, реактивов и подготовки персонала. Если к тому же учесть дефицит персонала в момент продолжающегося массивного кровотечения, становится понятно, что периодическое отвлечение одного из членов бригады на выполнение диагностических процедур может значительно осложнить задачу лечения пациента.

Помимо этого есть и другие факторы, осложняющие правильную и своевременную оценку системы гемостаз—фибринолиз. Прежде всего это касается вопроса времени. Понятно, что, для того чтобы получить результат лабораторного анализа, необходимо как минимум забрать у больного биологическую пробу, доставить ее в лабораторию, включить прибор, дождаться его работоспособности и откалибровать, затем

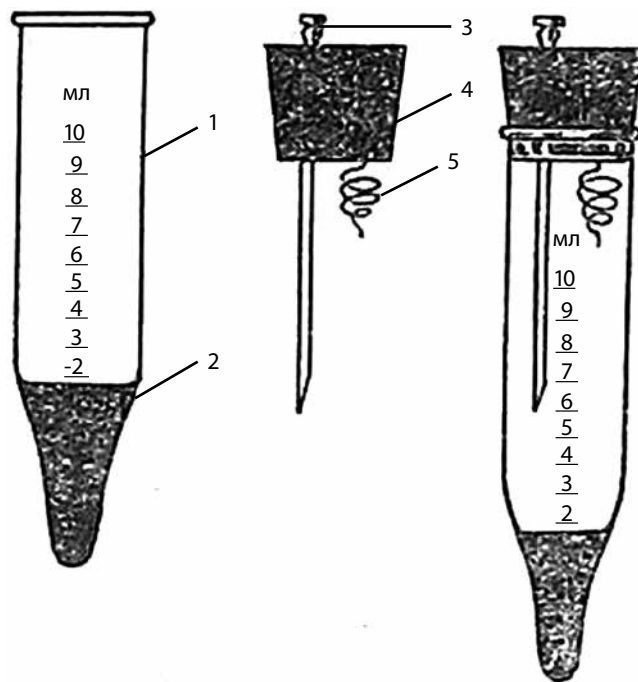
выполнить анализ, вывести его на бумажный носитель и доставить к постели больного.

Описанная выше логистика, безусловно, весьма приближительна и зависит от конкретного лечебного учреждения, тем не менее можно сделать вывод, что, даже если лаборатория расположена в соседнем помещении с операционной или палатой интенсивной терапии, на выполнение всего указанного требуется немалое количество времени. Учитывая скорость изменения состояния гемостаза и фибринолиза у пациента в момент массивного кровотечения, понятно, что клиницист получает «вести вчерашнего дня», отражающие картину не непосредственно в момент получения результата, а устаревшие данные. Сюда же следует отнести возможные приборные неточности измерений и ошибки персонала при их выполнении. К тому же большинство клинически трудных, если не трагических, ситуаций возникает в ночное время, при отсутствии в клинике ключевых сотрудников и невозможности осуществления диагностических процедур в полном объеме. В менее оснащенных клиниках анестезиолог-реаниматолог порой бывает лишен и этого арсенала диагностических средств вне зависимости от времени суток.

Таким образом, при возникновении критической ситуации во время дежурства практический врач порой вынужден для принятия решения о выборе метода терапии руководствоваться устаревшей, а значит, недостоверной лабораторной информацией. Наличие экспресс-методики оценки системы гемостаз—фибринолиз могло бы значительно облегчить ситуацию. Еще 30 лет назад Е.П. Иванов в своей монографии «Диагностика нарушений гемостаза. Практическое пособие для врачей» (Минск, 1983) описал простой и доступный в любом лечебном учреждении метод экспресс-диагностики состояния системы гемостаз—фибринолиз, основанный на модификации известной методики Ли—Уайта. В 70—80-е годы прошлого столетия при отсутствии появившихся позднее современных методов лабораторной диагностики этот метод был весьма популярен у практических врачей бывшего СССР и широко применялся, особенно в urgentных ситуациях.

#### Оборудование

Принципиальное отличие указанного способа от оригинальной методики Ли—Уайта заключается в использовании пробирки с герметично закрывающейся пробкой. Кроме того, ко дну пробки прочно прикрепляется якорь из нержавеющей стали или пластика (рисунок). Для выполнения методики используется стандартная отечественная стеклянная пробирка (10 мл) со шкалой (цена деления 0,2 мл) (ГОСТ 1770—74). Пробку необходимо подобрать из плотной толстой черной резины. Якорь изготавливается вруч-



Оборудование для экспресс-оценки гемостаза (из монографии Е.П. Иванова): 1 — пробирка стеклянная лабораторная (ГОСТ 1770—74); 2 — кровь; 3 — игла; 4 — пробка резиновая; 5 — якорь из нержавеющей стали или пластика

ную в виде улитки из нержавеющей стали. В качестве материала могут использоваться стальные канцелярские скрепки в полимерной оболочке. В этом случае после изготовления спирали необходимо убедиться в отсутствии повреждений полимерного покрытия. Якорь должен быть надежно зафиксирован в пробке. Е.П. Иванов предложил также пройти пробку насквозь толстой иглой параллельно оси пробирки для выравнивания давления в ней с атмосферным.

#### Методика анализа

В пробирку самотеком набирают 5,0 мл венозной крови из периферической вены. При этом первые 0,5—1,0 мл крови желательно не собирать в пробирку, так как в этой порции крови содержится большое количество тканевого фактора из стенки сосуда, попадающего в просвет пункционной иглы при прохождении ею сосудистой стенки. Наличие этих факторов в пробе может существенно исказить результаты анализа. Взятие проб из центральных вен нежелательно, учитывая возможную гемодилюцию, неизбежно возникающую при проведении массивной инфузионной терапии, которая может исказить результаты анализа. После забора крови пробирку необходимо плотно закрыть пробкой, перевернуть вверх дном, согреть в ладони руки и слегка покачать.

Эмпирически принято, что на забор крови, закрытие пробирки и ее переворачивание уходит 1 мин. Поэтому хронометраж дальнейших преобразований кро-



ви и сгустка начинается не с нулевой отметки, а с 1 мин. Далее, медленно покачивая (не встряхивая!) пробирку, наблюдают за изменениями в состоянии крови.

Через некоторое время кровь принимает консистенцию сметаны. Заметив это, делают первую временную отметку. Это время активации свертывания. Нормальные значения колеблются от 2,5 до 3,5 мин.

Продолжая согреть и медленно покачивать пробирку, дожидаются полного свертывания крови в ней и замечают время. Это время свертывания. В норме оно находится в пределах 4,5–6 мин.

На этом информативность стандартной пробы по Ли–Уайту исчерпывается. Модификация по Е.П. Иванову позволяет получить значительно больше информации не только о свертывающей, но и о противосвертывающей системе крови.

Для этого после образования в пробирке кровяного сгустка ее переворачивают вниз дном; не вынимая пробку, слегка проворачивают ее вдоль своей оси для отделения сгустка от стенок пробирки и ставят в штатив. После того как сыворотка отделилась от сгустка и стекла на дно, отмечают ее количество, используя мерные деления пробирки. Как правило, количество сыворотки находится в пределах 1,6–2,2 мл.

Продолжая наблюдать за сгустком, можно заметить, что в какой-то момент времени количество сыворотки начинает увеличиваться, а объем сгустка начинает уменьшаться, это начало спонтанного фибринолиза. Время начала спонтанного фибринолиза в норме составляет 15–25 мин. Таким образом, у нас появляется еще один хронометрический показатель, характеризующий степень активности фибринолитической системы. После окончания лизиса сгустка необходимо отметить количество прибавившейся сыворотки.

Теперь можно рассчитать процент фибринолиза. Мы забрали в пробирку 5,0 мл крови, при этом цена деления пробирки — 0,2 мл, следовательно, в процентном отношении к 5,0 мл одно деление составляет 4 %. Исходя из этого и зная, на какую величину вырос объем сыворотки после окончания лизиса, можно определить процент первичного фибринолиза. Это дает возможность экспресс-оценки активности фибринолиза.

Таким образом, в отличие от классической пробы Ли–Уайта, модифицированная методика Е.П. Иванова дает возможность оперативно оценить не только свертывающую, но и противосвертывающую систему. Кроме того, врач может «на глаз» оценить качество сгустка, провести хронометрические тесты и, что очень важно, воочию увидеть скорость и степень фибринолиза.

### Обсуждение

В клинической практике решение задачи нормализации коагуляционного потенциала крови невозможно

без своевременного и точного знания сиюминутного состояния первичного гемостаза и фибринолиза. Определение стратегии медикаментозной и трансфузионной коррекции коагулопатии подразумевает не только глубокое понимание клиницистом физиологических и патогенетических механизмов коагуляции и фибринолиза, но и возможность множественной динамической оценки результатов проводимой терапии. При этом становится очевидной необходимость наличия в распоряжении клинициста лаборатории, позволяющей в любой момент (желательно мгновенно) предоставить лабораторную картину гемостаза пациента. К сожалению, кровотечения случаются не только там, где имеются мощные лаборатории, способные круглосуточно производить соответствующие исследования, а повсеместно и в любое время суток.

Опыт многолетней работы автора в центральном федеральном учреждении высшего уровня, располагавшем самым современным лабораторным оборудованием и методиками оценки системы гемостаз–фибринолиз, позволяет говорить о том, что даже в этом случае у клинициста не всегда бывает возможность пользоваться всеми лабораторными методами круглосуточно. Помимо этого, вне зависимости от степени обеспеченности учреждения и квалификации персонала возникают проблемы, связанные с транспортировкой биологического материала в лабораторию и доставкой результатов анализов, что требует отвлечения медперсонала, нехватка которого особенно остро ощущается в urgentных ситуациях.

Следует отметить, что многое зависит и от человеческого фактора — степени добросовестности и соблюдения технологической дисциплины при выполнении лабораторных анализов. Качество реактивов и степень изношенности оборудования также могут существенно сказаться на результатах анализов.

Но главный недостаток лабораторных методов — удаленность от постели больного и длительное время подготовительного и основного этапов. За это время при высокой скорости кровопотери система гемостаз–фибринолиз может претерпеть столь значительные изменения, что результаты лабораторных тестов будут абсолютно не соответствовать реальному состоянию гемостаза пациента.

Описанная экспресс-методика оценки системы гемостаз–фибринолиз представляется достойной внимания по следующим соображениям.

Методика не требует приобретения и использования дорогостоящей аппаратуры и расходных материалов. Она может использоваться в лечебно-профилактических и родовспомогательных учреждениях любого уровня — от районной больницы до федерального центра. Простота метода гарантирует быстрое освоение ее как врачом, так и средним медперсоналом. Результаты экспресс-методики наглядны и убедительны, так как все происходит на глазах анестези-

ологической бригады и зависит только от степени аккуратности и добросовестности ее членов. Помимо этого, результаты исследования становятся доступны сразу же, без необходимости отвлечения персонала на получение информации из лаборатории.

Возможность оперативно оценить результаты проводимой терапии позволяет избежать неоправданно завышенных дозировок используемых препаратов и в то же время не допустить недооценки ситуации. Это особенно важно для оценки фибринолитической активности, так как количественная и качественная оценки фибринолиза в ургентной клинической практике практически не производятся, блокаторы фибринолиза (транексамовая кислота) применяются не исходя из клинической потребности, а в соответствии с рекомендованными дозировками.

Наличие рыхлого скудного сгустка будет являться свидетельством необходимости восполнения факторов свертывания либо трансфузией свежзамороженной плазмы, либо инфузией препаратов протромбинового комплекса.

Привлекает и то, что при необходимости анализ может быть проведен многократно в течение периода лечения без его удорожания, что очень важно в современной экономической ситуации. Для динамической экспресс-оценки гемостаза при проведении его коррекции в острый период целесообразно последовательно использовать серию пробирок с интервалом 10–15 мин между пробами. Это делает возможным проведение мониторинга гемостаза во время терапии.

Тридцатилетний опыт использования автором и его коллегами обсуждаемой экспресс-методики в клинике при лечении массивных кровотечений, в том числе и акушерских, позволяет сделать вывод о достаточной информативности метода при использовании его в повседневной и особенно ургентной практике. Личный опыт позволяет также свидетельствовать, что часто врачи при выборе способа экстренной коррекции гемостаза пользуются данным методом, как наиболее оперативным при параллельном выполнении лабораторных тестов.

Методика Е.П. Иванова дает наглядное представление о состоянии гемостаза непосредственно у постели больного и позволяет определить вектор терапевтической коррекции системы гемостаз–фибринолиз.

С момента выхода монографии Е.П. Иванова прошло более 30 лет. Наши представления о свертывающей системе крови изменились неузнаваемо. Многое описанное Е.П. Ивановым с высоты сегодняшних знаний представляется наивным. Некоторые из представленных в монографии суждений были опровергнуты последующим развитием научной мысли. Но приведенная экспресс-методика применима даже в современной клинике при наличии различных лабораторных тестов, так как дает наглядное достоверное и оперативное представление о гемостазе непосредственно у постели больного. Она, возможно, и является мощным диагностическим инструментом, позволяющим клиницисту с успехом выходить из крайне сложных клинических ситуаций.

С разрешения  
Ассоциации специалистов  
и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»

# **Использование биомаркера пресепсин для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Разработчик:** Василий Васильевич Вельков

**Контакты:** vv@diakonlab.ru

**Информация на сайте:** www.presepsintest.ru

Одобрены на VI Всероссийской научно-практической междисциплинарной конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний микробной этиологии» в г. Железноводске, 4–5 декабря 2014 г.

*Клинические рекомендации касаются диагностического потенциала нового биомаркера сепсиса — пресепсина (ПСП). Приводятся и анализируются опубликованные данные, свидетельствующие о том, что:*

- ПСП — это принципиально новый маркер бактериальных и грибковых системных инфекций;
- механизм продукции ПСП при индукции сепсиса и его течении отличается от такового, характерного для конвенциональных маркеров сепсиса, таких как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-10, прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок, и связан преимущественно с активацией фагоцитоза;
- при развитии системных инфекций ПСП повышается раньше, чем другие маркеры сепсиса, независимо от их повышения или снижения;
- ПСП со 100 % надежностью, подтверждаемой впоследствии гемокультурами:
  - а) диагностирует сепсис до манифестации его клинических симптомов, что позволяет своевременно начинать терапию;
  - б) прогнозирует благоприятные и неблагоприятные исходы.

*При мониторинге сепсиса ПСП в отличие от других маркеров надежно отражает реальную динамику его тяжести, быстро и адекватно изменяется в зависимости от эффективности терапии, прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда его клинические признаки и уровни ПКТ нормализуются.*

*При хирургии, травмах и ожогах в отсутствие присоединения инфекции ПСП не повышается.*

*Имеющиеся результаты международных и отечественных исследований позволяют считать, что ПСП является эффективным маркером для ранней диагностики и мониторинга системных инфекций.*

**Ключевые слова:** системная инфекция, синдром системного воспалительного ответа, сепсис, ранняя диагностика, предикторы прогноза течения сепсиса, маркеры, пресепсин, прокальцитонин, С-реактивный белок, лабораторный мониторинг системных инфекций

*The review of the diagnostic potential of new biomarker of sepsis — presepsin (PSP). The corresponding published data are described and discussed. The main data dealing with PCP are the following:*

- PSP is the principally new biomarker of bacterial and fungi systemic infections;
- the mechanism of PSP production during sepsis induction and development is differing form that of such conventional markers of sepsis as tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein the mechanism of PSP production and is associated mainly with activation of phagocytosis;
- during development of systemic infections, presepsin grows earlier than the other sepsis markers, without regard to their growth or reduction;
- PSP is diagnosing sepsis before its clinical manifestation with 100 % reliability (confirmed later with hemocultures) and provide the opportunity to initiate a therapy of sepsis before its clinical manifestation and predicts the outcomes.

*During the monitoring of sepsis PSP (in contrast to other markers) reflects reliably its real dynamics and rapidly changes dependently of an efficiency of therapy and predict relapses of sepsis after its remission when clinical symptoms and values of PCT are normalizing;*

*PSP is not increasing in the absence of infectious complications in surgery, burns and traumas.*

*The results of international and Russian studies demonstrated that PSP is highly efficient marker for early diagnostics and monitoring of systemic infections.*

**Key words:** systemic infection, systemic inflammation response syndrome, sepsis, early diagnostics, predictors of sepsis course forecast, markers, presepsin, procalcitonin, C-reactive protein, laboratory monitoring of systemic infections



## Оглавление

Актуальность проблемы сепсиса . . . . .	56
Пресепсин — новый биомаркер сепсиса . . . . .	57
Механизм образования пресепсина . . . . .	58
Специфичность повышения пресепсина: бактерии, грибки, но не вирусы. . . . .	58
Чем тяжелее сепсис — тем выше пресепсин . . . . .	61
Связь между уровнями пресепсина и показателями тяжести критических пациентов согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS . . . . .	62
Пресепсин при поступлении в отделение неотложной терапии. . . . .	63
Прогностическое значение пресепсина. . . . .	64
Пресепсин в мониторинге терапии сепсиса . . . . .	64
Пресепсин в мониторинге инфекционных осложнений, связанных с искусственной вентиляцией легких . . . . .	67
Пресепсин при кардиохирургии. . . . .	68
Кинетика пресепсина при ожогах. . . . .	69
Пресепсин и протеин С — оценка риска развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, индуцированного сепсисом . . . . .	70
Пресепсин в диагностике сепсиса у пациентов с лейкопенией . . . . .	71
Пресепсин при неонатальном и педиатрическом сепсисе. . . . .	71
Пресепсин и оценка риска преждевременных родов . . . . .	74
Пресепсин — маркер инфекционного ревматоидного артрита . . . . .	74
Пресепсин в ранней диагностике инфекционных осложнений цирроза печени . . . . .	74
Пресепсин — маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита . . . . .	75
Диагностическая роль пресепсина при сепсисе и остром повреждении почек . . . . .	75
Пресепсин: информативность для назначения и мониторинга гемофильтрации . . . . .	76
Пресепсин при пульмонарных инфекционных патологиях . . . . .	77
Пресепсин при сердечной недостаточности и остром коронарном синдроме . . . . .	78
Заключение . . . . .	78
Литература . . . . .	79

**Актуальность проблемы сепсиса**

**Эпидемия сепсиса.** В США сепсис и септический шок диагностируются в 10 раз чаще, чем миокардиальная ишемия или эмболия легких [1]. Количество госпитализаций по поводу сепсиса в расчете на 100 000 человек возросло со 143 в 2000 г. до 343 в 2007 г. [2]. В абсолютных цифрах количество случаев сепсиса в 2000 г. составляло 414 280, в 2003 г. — 711 763 (рост на 71 %). Общие затраты на лечение сепсиса в 2003 г. составили 15,4 млрд долларов, в 2007 г. — 24,3 млрд долларов (рост на 57 %) [3]. Прогноз до 2020 г. — ежегодное повышение на 1,5 % [4].

**Сепсис в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и отделениях неотложной терапии (ОНТ).** В США сепсис — основная причина смертности в некоронарных ОНТ и десятая — в целом [5]. За 4 года (с 2007 по 2010 г.) зарегистрировано 372 844 465 случаев поступления в ОНТ. За этот период количество выявленных в ОНТ случаев синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) выросло с 17,8 до 26 % (с 16,6 до 24,2 млн), при этом инфекции были выявлены у 26 % пациентов ОНТ [6]. Каждый четвертый септический пациент ОНТ погибает. Смертность от септического шока составляет примерно 50 % [5].

**Хирургический сепсис.** Хирургический сепсис составляет 30 % всех случаев сепсиса [7] и является основной причиной смертности в хирургических ОИТ [1, 8]. При плановой хирургии развитие септического шока связано с 30 % смертностью, при неотложной — с 39 % [8].

**Неонатальный и педиатрический сепсис.** Анализ статистики педиатрического и неонатального сепсиса (дети в возрасте от 0 до 19 лет) в 7 американских штатах за 1995, 2000 и 2005 гг. показал, что с 1995 по 2000 г. число случаев тяжелого педиатрического сепсиса возросло на 81 %, а с 2000 по 2005 г. — на 45 %. Между 1995 и 2005 гг. число случаев тяжелого сепсиса у новорожденных возросло с 4,5 до 9,7 случая на 1000 рождений [9].

**Экономика терапии сепсиса.** В США ежегодные затраты на терапию сепсиса составляют 14 млрд долларов [5].

**Ранняя диагностика сепсиса. «Золотое терапевтическое окно»: чем уже — тем лучше**

Применение эффективной антибиотикотерапии (АБТ) в течение первого часа после развития гипотензии связано с выживаемостью в 79,9 % случаев. Каждый час задержки такой терапии в течение первых 6 ч снижает выживаемость на 7,6 %. Согласно статистическому анализу, именно время начала эффективной АБТ — самый сильный предиктор исходов. Медиана для начала эффективной терапии — 6 ч (25–75-я процентиль 2–15 ч). В США только 50 % пациентов с септическим шоком получают эффективную АБТ в те-

чение первых часов после его документирования (данные на 2006 г.) [10].

Анализ 5715 случаев сепсиса, проведенный в 3 странах, показал, что эффективная антибиотикотерапия была начата в 80,1 % случаев, общая выживаемость составила 43,7 %. При этом в случаях адекватной терапии выживаемость составляла 52,0 %, при неадекватной — 10,3 %. В случае пневмококковой инфекции начальная неадекватная терапия снижала выживаемость в 2–3 раза; а при первичной бактериемии — в 17,6 раза. После статистической обработки с необходимыми поправками было установлено, что несвоевременное начало эффективной антимикробной терапии связано с риском смертности, составляющим 8,99 (6,60–12,23). В целом начальная неэффективная антимикробная терапия имела место у 20 % септических пациентов и была связана с 5-кратным снижением выживаемости [11]. Если пациентам (несмотря на агрессивную терапию) «будет позволено» прогрессировать к септическому шоку, смертность будет непозволительно высокой — более 30 % [8].

**Проблемы диагностики сепсиса: если быстро, то не специфично, если специфично, то поздно**

Широко применяемые биомаркеры сепсиса — это цитокины, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ). Многочисленные исследования показали, что самое раннее повышение как при развитии системных инфекций, так и при «стерильных» воспалениях демонстрируют такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-10, уровни которых достигают пика через 2–4 ч [12–14]. После этого начинает повышаться ПКТ, который достигает максимума через 8–12 ч и затем, если воспаление «стерильное», снижается, а если развивается системное инфекционное воспаление, повышается, далее в зависимости от динамики развития сепсиса повышается или снижается [15]. После этого начинает повышаться главный ранний маркер острой фазы воспаления — как «стерильного», так и инфекционного — СРБ, который достигает пика через 12–24 ч [16, 17].

Именно ПКТ считается наиболее специфическим маркером сепсиса. К проблемам, связанным с ПКТ, относятся:

1) большая «серая зона» неопределенности, в которой уровни ПКТ составляют:

- а) при ССВО без инфекции — ниже 1,0 нг/мл;
- б) при локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений — 0,3–1,5 нг/мл;
- в) при тяжелых вирусных инфекциях — 0,5–2,0 нг/мл (во всех этих случаях диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя, рекомендуется повторить измерения через 6–24 ч);

2) неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ в течение 24–48 ч при состояниях, связанных с массовым повреждением тканей: хирургия, ожоги, травмы;

3) неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ у новорожденных в первые 48 ч жизни;

4) большое время полужизни — 25–30 ч, что затрудняет оперативный мониторинг течения сепсиса.

Список состояний, связанных с «неинфекционным» повышением ПКТ, приведен в обзорах литературы [17–22].

Название одного из недавних обзоров, посвященных ПКТ, можно приблизительно перевести на русский язык так: «Эффективность ПКТ как маркера при терапии сепсиса: убить дракона или сражаться с ветряными мельницами» [23]. В этом обзоре проанализированы результаты исследований, опубликованных в 1996–2011 гг. и посвященных эффективности ПКТ для диагностики и мониторинга сепсиса. Согласно проведенному анализу:

- с 1996 по 2011 г. для изучения эффективности ПКТ для диагностики сепсиса было проведено 46 исследований, 39 дали положительные результаты, 7 — отрицательные;

- для оценки прогностических характеристик ПКТ проведено 17 исследований, 12 дали положительные результаты, 5 — отрицательные или двусмысленные;

- для оценки специфичности ПКТ для выявления инфекционной этиологии системного воспаления проведено 14 исследований, 13 дали положительный результат, 1 — отрицательный.

В самом масштабном из этих исследований ( $n = 400$ ) показано, что послеоперационные уровни ПКТ при инфекции остаются повышенными до 4 дней, а затем при присоединении инфекции на 4–6-й день происходит вторичное повышение ПКТ; при отсутствии инфекции исходно повышенный ПКТ начинает снижаться на 2-й послеоперационный день.

Для оценки эффективности мониторинга ПКТ в целях повышения интенсивности АБТ проведено одно большое исследование ( $n = 1200$ ), которое дало отрицательный результат. Повышение интенсивности АБТ на основании мониторинга ПКТ (по сравнению со стандартной терапией) не приводило к улучшению исходов, но увеличивало время пребывания в ОИТ, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и снижало скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Для оценки эффективности мониторинга ПКТ в целях снижения интенсивности АБТ проведено 1 исследование ( $n = 621$ ). Снижение интенсивности АБТ на основании мониторинга ПКТ (по сравнению со стандартной терапией) приводило к уменьшению длительности антимикробной терапии на 4 дня без повышения смертности.

Авторы сделали вывод, что «диагностические уровни ПКТ для дифференциации между ССВО, сепсисом и тяжелым сепсисом все еще должны быть установлены (remains to be established)» [23].

Хотя высокие уровни ПКТ свидетельствуют о системной бактериальной инфекции (в отличие от вирусной, грибковой или воспалительной этиологии сепсиса), сывороточные уровни ПКТ не коррелируют с тяжестью сепсиса или со смертностью.

В настоящее время сывороточные уровни ПКТ, применяемые для оценки эффективности АБТ и формулировки решения о целесообразности повышения/снижения ее интенсивности, имеют только исследовательское применение.

Тем не менее сывороточные концентрации ПКТ имеют установленную пригодность:

- а) для мониторинга клинических последствий медицинской и хирургической терапии сепсиса;

- б) для наблюдения развития сепсиса у ожоговых пациентов и пациентов ОИТ;

- в) могут играть роль для снижения интенсивности АБТ [23].

В целом основная проблема, связанная с ПКТ, — его диагностическая неопределенность в первые несколько суток, когда может происходить его «неинфекционное» повышение. ПКТ имеет пониженное диагностическое значение именно тогда, когда он имеет наивысший показатель.

### Пресепсин — новый биомаркер сепсиса

Пресепсин (ПСП) — это циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока. Впервые был описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ (Япония) [24].

Дальнейшие международные исследования, в том числе и многоцентровые, показали, что:

- 1) механизм повышения уровней ПСП принципиально отличен от механизма повышения таких провоспалительных маркеров, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ, СРБ;

- 2) при индукции системных воспалений повышение ПСП происходит:

- а) до повышения указанных маркеров;

- б) быстрее, чем повышение других маркеров сепсиса.

Уровни ПСП четко отражают тяжесть сепсиса и соответствуют показателям степени тяжести критических пациентов, определяемым согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS; при мониторинге терапии сепсиса ПСП быстро (в течение нескольких часов) снижается или повышается и в отличие от других маркеров:

- а) отражает реальную динамику сепсиса;

- б) прогнозирует исходы;
- в) даже при снижении тяжести клинических симптомов сепсиса (ремиссии) прогнозирует его рецидивы [25–31].

### Механизм образования пресепсина

Ключевую роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14 (m — membrane). mCD14 — это мембранный гликопротеин с молекулярной массой 55 кДа. В норме mCD14 экспрессируется на поверхности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, хондроцитов, В-клеток, дендритных и других зрелых миелоидных клеток [32, 33]. mCD14 — это рецептор, который «узнает» сигнал о наличии инфицирующих бактерий и «включает» систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс.

**mCD14 и бактериальные эндотоксины.** Рецептор mCD14 связывается с различными бактериальными лигандами, в числе которых: а) компоненты грамотрицательных бактерий, основной из них — липополисахарид (ЛПС; эндотоксин, один из основных компонентов клеточной стенки); б) компоненты грамположительных бактерий; в) компоненты грибов [33–37]. Рецептор mCD14 может самостоятельно связываться с ЛПС и «включать» сигнал активации макрофагов, однако специальный ЛПС-связывающий белок (ЛСБ; lipopolysaccharide binding protein) повышает эффективность такого связывания в 100–1000 раз. *In vivo* при низком уровне ЛПС (малом количестве бактерий, которое может быстро возрасть) ЛСБ заблаговременно «усиливает» сигнал для активации воспалительного ответа [38]. Кроме эндотоксина грамотрицательных бактерий ЛСБ специфически связывается с компонентами клеточной стенки: а) грамположительных бактерий — липотейхоевыми кислотами, пептидогликанами [36, 39]; б) микобактерий — липопротеинами, липоманнанами [33]; в) микоплазм — липопептидами [40]; г) спирохет — гликолипидами и липопротеинами [35]; д) грибов [37].

Таким образом, спектр микроорганизмов, активирующих моноциты/макрофаги путем взаимодействия с mCD14, весьма широк, что теоретически может указывать на специфичность индукции образования ПСП по отношению к различным типам инфекций.

**Индукция образования ПСП.** Рецептор mCD14, связавшийся с комплексом ЛСБ–ЛПС, активируется и передает сигнал корецептору TLR4, находящемуся рядом на мембране и относящемуся к так называемым толл-подобным рецепторам (toll-like receptor), которые активируют неспецифический иммунитет.

После активации макрофагов mCD14 отсоединяется от мембраны, выходит в циркуляцию и становится растворимым sCD14 (s — soluble). sCD14 индуцирует

воспаление в эндотелиальных и других клетках, не имеющих mCD14 и не реагирующих на эндотоксины.

Полагается, что циркулирующий sCD14 — маркер ответа моноцитов на действие ЛПС; повышение уровня sCD14 в крови связано с тяжестью воспаления и развитием септического шока [41].

**Образование ПСП.** Следующий этап воспалительного процесса — активация фагоцитоза с помощью лизосомальных протеиназ (катепсин D и др.), которые, выполняя свою основную функцию, также и в строго определенной точке белковой молекулы специфически расщепляют циркулирующий sCD14 с образованием его специфического фрагмента (субтипа) sCD14-ST, который позднее был назван ПСП (рис. 1) [24, 31, 42].

Таким образом, образование ПСП и его циркулирующие концентрации отражают факт активации фагоцитоза и его интенсивность. Хотя для активации mCD14 *in vivo* требуется присутствие ЛПС (и, очевидно, компонентов грамположительных и грибковых инфицирующих агентов), инъекция лабораторным животным стерильных препаратов ЛПС к синтезу ПСП не приводит. А инфекция, индуцированная с помощью перевязки и пункции слепой кишки, резко повышает уровни ПСП. Это свидетельствует о том, что активации лейкоцитов эндотоксином для образования ПСП не достаточно, для образования ПСП необходим фагоцитоз жизнеспособных бактерий [42].

Отметим, что в отличие от ПСП инъекция препарата ЛПС здоровым добровольцам стимулирует синтез ПКТ, при этом через 1 ч после инъекции начинает возрастать синтез ФНО-α (пик через 90 мин), затем ИЛ-6 (пик через 3 ч) и ПКТ (пик через 6 ч) [43].

Специальное исследование показало, что уровни ПСП резко возрастают до повышения концентраций ФНО-α, провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, ПКТ и СРБ (рис. 2) [42].

Каковы же диагностические и прогностические характеристики этого нового маркера, проверенные на практике? Рассмотрим кратко результаты специальных исследований.

### Специфичность повышения пресепсина: бактерии, грибки, но не вирусы

Первый вопрос: на какие именно типы инфекций отвечает ПСП?

Специальные исследования показали, что ПСП повышается при грамположительных, грамотрицательных и грибковых инфекциях, но практически не повышается при вирусных.

Так, в многоцентровом исследовании пациентов ( $n = 207$ ), поступивших с подозрением на сепсис, было обнаружено, что значения AUC ROC (ROC-кривая, или кривая ошибок. Количественную интерпретацию ROC дает показатель AUC — площадь, ограниченная



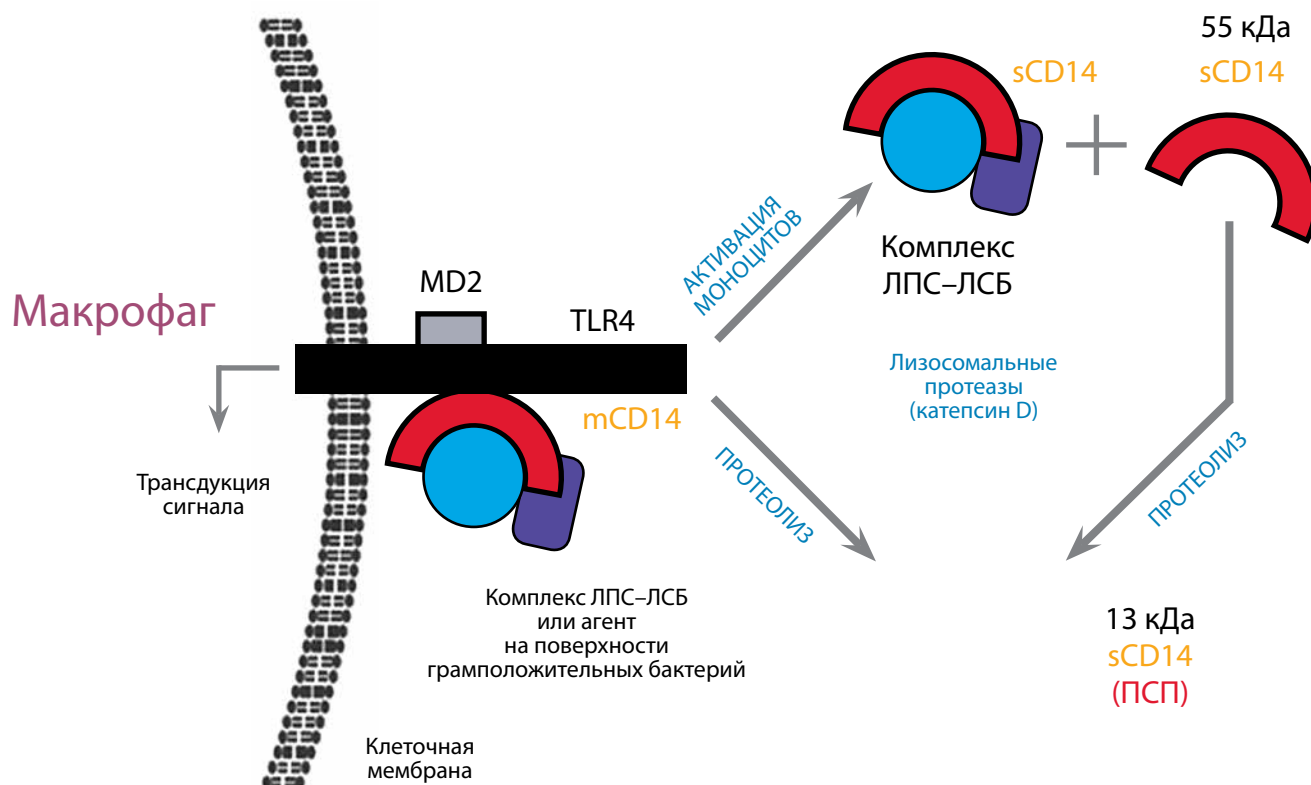


Рис. 1. Схема образования пресепсина [31]

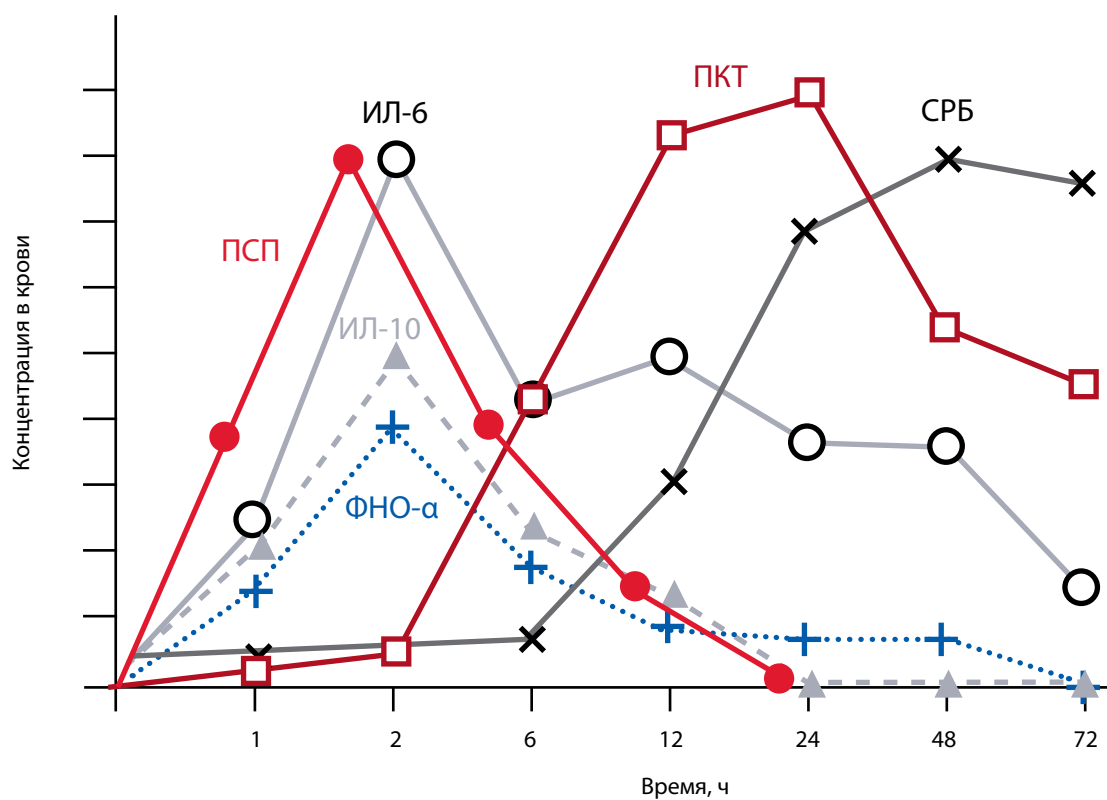


Рис. 2. Кинетика концентраций ПСП, ФНО-α, ИЛ-10, ИЛ-6, ПКТ и СРБ при индукции у лабораторных животных системного воспаления [42]

Таблица 1. Специфичность повышения ПСП при разных типах инфекции

Тип инфекции	ПСП, 600 пг/мл		ПКТ, 0,5 нг/мл		ИЛ-6, 100 пг/мл	
	%	n	%	n	%	n
Грамположительная	95,5	21/22	95,5	21/22	100	22/22
Грамотрицательная	77,8	28/36	86,1	31/36	88,9	32/36
Смешанная (грамположительная + грамотрицательная)	94,7	18/19	94,7	18/19	89,5	17/19
Смешанная – бактериально-грибковая	100	1/1	100	1/1	100	1/1
Неизвестная этиология	89,2	33/37	75,7	28/37	67,6	25/37
Всего	87,8	101/115	86,1	99/115	84,3	97/115
Характеристика			Грамположительная инфекция		Грамотрицательная инфекция	
Уровни ПСП, пг/мл			2881 ± 4374		2641 ± 3709	
Чувствительность ПСП, %			95,5		77,8	

ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор) для диагностики сепсиса составляли: для ПСП – 0,908; ПКТ – 0,905; ИЛ-6 – 0,825. Оптимальный пограничный уровень для выявления сепсиса для ПСП составлял 600 пг/мл, клиническая специфичность – 87,8 %.

При этом ПСП не дискриминировал между грамположительным и грамотрицательным сепсисом. Чувствительность гемокультур составляла 35,4 %, а чувствительность ПСП – 91,4 % (табл. 1). Авторы заключили, что «ПСП применим для диагностики сепсиса, и его диагностические характеристики превосходят таковые для конвенциональных маркеров сепсиса и для гемокультур» [44].

В табл. 1 указан процент совпадения случаев повышения биомаркера с положительными гемокультурами [44].

Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании при наблюдении пациентов ( $n = 43$ ), среди которых 19 имели грамотрицательные инфекции, 20 – грамположительные и 4 – грибковые [45].

Таблица 2. Специфичность повышения ПСП при разных типах инфекции [45]

Тип инфекции	ПСП > 600 пг/мл		ПКТ > 0,5 нг/мл	
	%	n	%	n
Грамотрицательная	100	19/19	68,4	13/19
Грамположительная	95,0	19/20	50,0	10/20
Грибковая	100	4/4	50,0	2/4
Всего	97,6	42/43	58,1	25/43

Как следует из табл. 2, уровни ПСП повышались при бактериальном и грибковом сепсисе. При этом совпадение повышенных уровней ПСП с данными гемокультурами было значительно выше такового для ПКТ (см. табл. 2). Более того, повышение ПСП в большей степени, чем повышенные уровни ПКТ, отражало степень тяжести сепсиса. Уровни ПСП и ПКТ при разных типах инфекции приведены на рис. 3.

В табл. 3 и на рис. 3 указан процент совпадения повышения биомаркера с положительными гемокультурами и степень повышения маркеров в зависимости от типа инфекции [45].

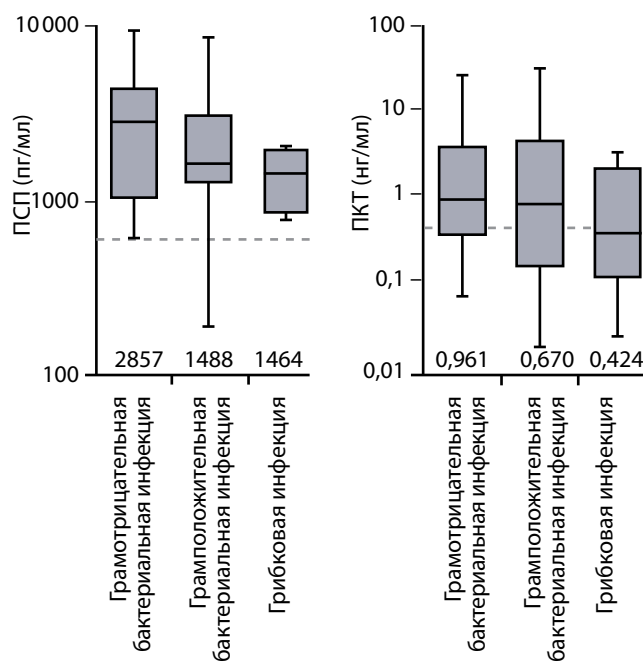


Рис. 3. Степень повышения маркеров в зависимости от типа инфекции

**Чем тяжелее сепсис – тем выше пресепсин**

Следующий вопрос – как сильно и как быстро реагирует ПСП на тяжесть системной инфекции?

В специальном исследовании было установлено, что средний уровень ПСП у здоровых индивидов ( $n = 128$ ) составлял 190 пг/мл. При наблюдении пациентов ( $n = 41$ ), поступивших с наличием по крайней мере 2 критериев ССВО, были установлены следующие уровни ПСП:

- норма –  $294,2 \pm 121,4$  пг/мл;
- ССВО –  $333,5 \pm 130,6$  пг/мл;
- локальная инфекция –  $721,0 \pm 611,3$  пг/мл;
- сепсис –  $817,9 \pm 572,7$  пг/мл;
- тяжелый сепсис –  $1992,9 \pm 1509,2$  пг/мл (рис. 4) [46].

Пациенты с локальными инфекциями имели уровень ПСП, достоверно повышенный по сравнению с пациентами, не имевшими инфекций. При сравнении с другими маркерами оказалось, что значения AUC ROC для ПСП составили 0,845; для ПКТ – 0,652; для СРБ – 0,815 и для ИЛ-6 – 0,672 [46].

В уже упоминавшемся многоцентровом исследовании [44] были получены следующие результаты:

- в отсутствие инфекции ( $n = 70$ ) медианные уровни ПСП составляли 312 пг/мл;
- при локальной инфекции ( $n = 77$ ) – 1168 пг/мл;
- при системной инфекции ( $n = 38$ ) – 1579 пг/мл.

При пограничном уровне ПСП, составлявшем 600 пг/мл, чувствительность для выявления сепсиса составляла 87,8 %, специфичность – 81,4 %, положительное предиктивное значение – 88,6 %, отрицательное предиктивное значение – 80,3 %. Сделан вывод, что «пограничный уровень ПСП, составляю-

щий 600 пг/мл, – оптимальный для выявления системной инфекции» [44].

Весьма показательны результаты недавнего многоцентрового исследования [47], включавшего наблюдение пациентов ( $n = 858$ ), поступивших в ОНТ с признаками ССВО, и контрольной группы ( $n = 100$ ). Медианные уровни ПСП и ПКТ составляли: контроль – 130 пг/мл и 0,05 нг/мл; ССВО – 215 пг/мл и 0,05 нг/мл; сепсис – 325 пг/мл и 0,17 нг/мл; тяжелый сепсис – 787 пг/мл и 1,09 нг/мл; септический шок – 1084 пг/мл и 6,99 нг/мл соответственно (рис. 5).

Из приведенных результатов следует, что повышение уровней ПСП в большей степени, чем повышение уровней ПКТ, связано с увеличением степени тяжести системной инфекции. Повышение ПКТ имело место преимущественно при тяжелом сепсисе и септическом шоке.

*Для диагностики сепсиса:*

- при пограничном уровне ПСП 317 пг/мл чувствительность составляла 70,8 %, специфичность – 85,8 %, положительное предиктивное значение – 92,3 %, отрицательное – 51,5 %;
- при пограничном уровне ПКТ 0,25 нг/мл чувствительность составляла 60,0 %, специфичность – 77,7 %, положительное предиктивное значение – 92,8 %, отрицательное – 28,4 %.

Значения AUC ROC для диагностики сепсиса составляли: для ПСП – 0,820, для ПКТ – 0,724.

*Для диагностики тяжелого сепсиса:*

- при пограничном уровне ПСП 449 пг/мл чувствительность составляла 82,4 %, специфичность –

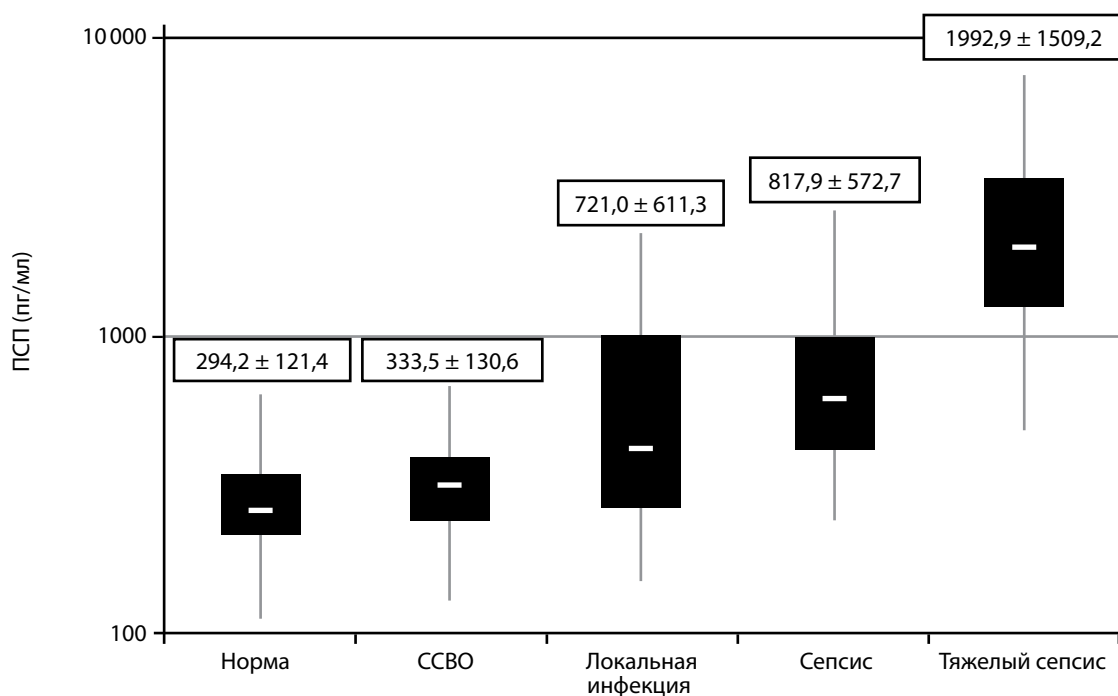


Рис. 4. Уровни ПСП в норме, при ССВО и в зависимости от тяжести сепсиса [46]

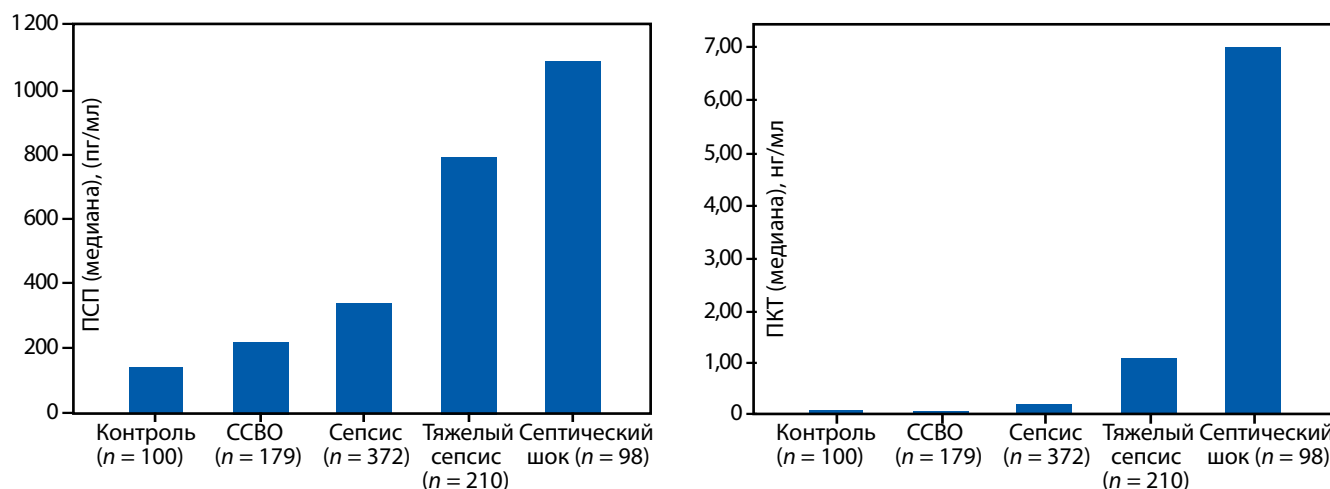


Рис. 5. Медианные уровни ПСП и ПКТ при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке [47]

72,4 %, положительное предиктивное значение — 71,3 %, отрицательное — 83,2 %;

— при пограничном уровне ПКТ 1,435 нг/мл чувствительность составляла 52,0 %, специфичность — 79,8 %, положительное предиктивное значение — 69,6 %, отрицательное — 65,1 %.

Значения AUC ROC для ПСП составляли 0,840, для ПКТ — 0,741.

Для диагностики септического шока:

— при пограничном уровне ПСП 550 пг/мл чувствительность составляла 85,7 %, специфичность — 63,6 %, положительное предиктивное значение — 28,5 %, отрицательное — 96,3 %;

— при пограничном уровне ПКТ 4,415 нг/мл чувствительность составляла 54,1 %, специфичность — 81,1 %, положительное предиктивное значение — 34,2 %, отрицательное — 90,7 %.

Значения AUC ROC для ПСП составляли 0,790, для ПКТ — 0,768, но отличия между этими показателями были статистически недостоверны.

Таким образом, «на ранних стадиях развития системной инфекции ПСП — это наиболее чувствительный и специфичный маркер сепсиса, отражающий его динамику, тяжесть состояния пациентов и прогнозирующий исход» [47].

#### Связь между уровнями пресепсина и показателями тяжести критических пациентов согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS

Связь между уровнями ПСП и баллами, оценивающими тяжесть критических пациентов, согласно шкалам APACHE II и SOFA, была обнаружена еще в ранних и предварительных исследованиях при наблюдении пациентов ( $n = 11$ ), поступивших с симптомами ССВО [48] (рис. 6).

Затем было подтверждено [49], что степень повышения уровня ПСП действительно коррелирует с тяжестью критических пациентов, оцениваемой по шка-

лам APACHE II, SOFA, MEDS. При наблюдении пациентов ( $n = 146$ ), поступивших в ОНТ с признаками ССВО, было отмечено, что повышенные уровни

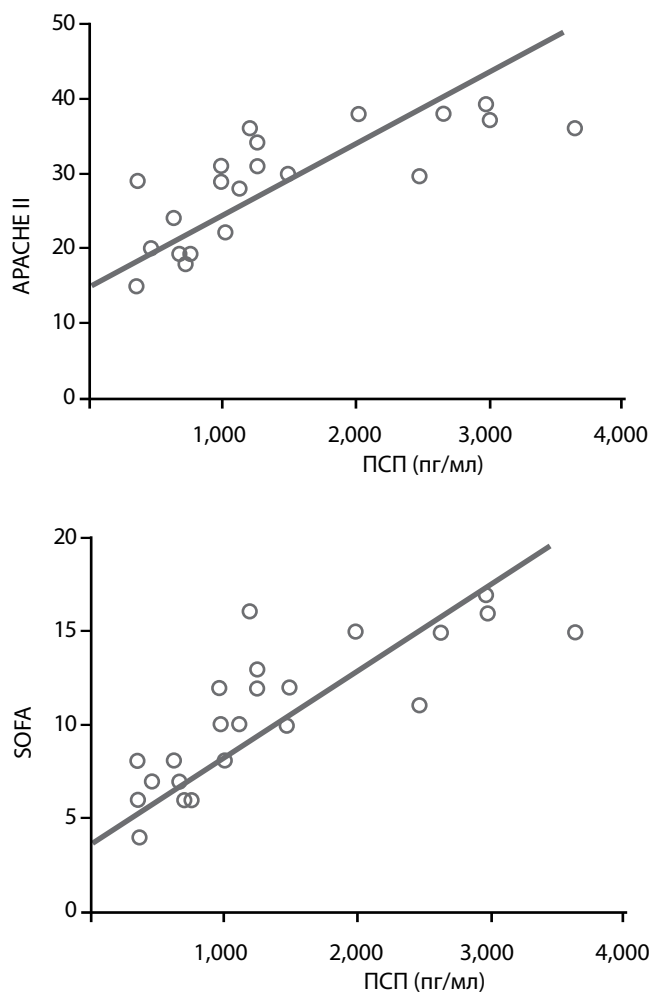


Рис. 6. Связь уровней ПСП и показателей тяжести критических пациентов согласно шкалам APACHE II и SOFA [48]



ПСП (пг/мл, медиана) коррелируют с показателями тяжести критических пациентов, определяемыми по различным клиническим шкалам. В частности:

- уровень ПСП 728 пг/мл характеризовал сепсис и был связан с 14 баллами по APACHE II, 4 баллами по SOFA, 8 баллами по MEDS;
- уровень ПСП 1407 пг/мл характеризовал тяжелый сепсис, 23 балла по APACHE II, 6 баллов по SOFA и 11 баллов по MEDS;
- уровень ПСП 1823 пг/мл характеризовал выживших, 16 баллов по APACHE II, 4 балла по SOFA, 8 баллов по MEDS;
- уровень ПСП 2124 пг/мл характеризовал не выживших, 28 баллов по APACHE II, 4 балла по SOFA, 17 баллов по MEDS [49].

В дальнейшем связь между ПСП и баллами по шкале APACHE II была подтверждена. Так, при количестве баллов 0–10 ( $n = 23$ ) уровень ПСП составлял  $430 \pm 268,9$  пг/мл; при 11–20 ( $n = 59$ ) –  $866,1 \pm 823,4$  пг/мл, при  $> 21$  ( $n = 22$ ) –  $1322,4 \pm 1286,8$  пг/мл [46].

В уже упоминавшемся многоцентровом исследовании пациентов ( $n = 858$ ), поступивших с признаками ССВО [47], также была показана четкая корреляция между уровнями ПСП и показателями по шкалам MEDS и APACHE II.

Более того, оказалось, что определение тяжести пациентов согласно шкалам MEDS и APACHE II и одновременное измерение уровней ПСП значительно улучшает диагностику тяжелого сепсиса по сравнению с тем, как это делает каждый из этих показателей по отдельности. Так, для диагностики:

- тяжелого сепсиса значения AUC ROC составляли: для ПСП – 0,840; MEDS – 0,818; APACHE II – 0,744; MEDS + ПСП – 0,875; APACHE II + ПСП – 0,859;
- септического шока: ПСП – 0,790; ПКТ – 0,768; MEDS – 0,904; APACHE II – 0,820, MEDS + ПСП – 0,924; APACHE II + ПСП – 0,869.

Таким образом, определение тяжести критических пациентов с помощью соответствующих шкал с одновременным измерением уровней ПСП значительно улучшает стратификацию критических пациентов и точнее выявляет наиболее тяжелых больных, нуждающихся в неотложном проведении более агрессивной терапии [47].

#### **Пресепсин при поступлении в отделение неотложной терапии**

Следующий вопрос: насколько надежно первое измерение ПСП при поступлении с подозрением на сепсис, нужно ли ждать второго?

В предварительном исследовании ( $n = 146$ ) было показано, что для выявления сепсиса в день поступления в ОНТ с признаками ССВО значения AUC ROC составляли: для ПСП – 0,878; ПКТ – 0,668 и APACHE II – 0,815 [50].

Для стратификации пациентов, поступающих в ОНТ, были предложены следующие пограничные значения исходных уровней ПСП:

- $< 200$  пг/мл – очень низкий риск развития сепсиса;
- 200–300 пг/мл – низкий риск развития сепсиса;
- 300–500 пг/мл – умеренный риск развития сепсиса;
- 500–1000 пг/мл – сепсис;
- $\geq 1000$  пг/мл – тяжелый сепсис, септический шок [50].

В многоцентровом исследовании [51] было показано, что при поступлении в ОНТ ( $n = 93$ ) пограничные уровни ПСП (медиана) и ПКТ (медиана) составляли:

- при острых симптомах ССВО: ПСП – 517 пг/мл, ПКТ – 1,0 нг/мл;
- при сепсисе: ПСП – 875 пг/мл, ПКТ – 9,0 нг/мл;
- при тяжелом сепсисе и септическом шоке: ПСП – 1460 пг/мл, ПКТ – 19,0 нг/мл.

Весьма существенно, что у пациентов с установленным диагнозом инфекции уровень ПСП был максимальным при поступлении (T0) по сравнению с таковым через 24 ч (T1) и 72 ч (T2), тогда как максимальный уровень ПКТ наблюдался через 24 ч (T1).

При этом пограничное значение ПСП для выявления сепсиса составляло 600 пг/мл, чувствительность – 78,95 %, специфичность – 61,9 %; для ПКТ – 0,18 нг/мл, чувствительность – 89,47 %, специфичность – 75,90 % [51].

В другом исследовании [52] также наблюдали пациентов ( $n = 226$ ), поступивших в ОНТ с признаками ССВО. Измерения проводились сразу при поступлении. У 37 пациентов гемокультуры впоследствии были положительными.

При этом диагностические характеристики ПСП и ПКТ составляли:

- пограничный уровень ПСП – 729 пг/мл, чувствительность – 81,1 %, специфичность – 63,0 %, положительное предиктивное значение – 30,0 %, отрицательное – 94,4 %, AUC ROC – 0,750;
- пограничный уровень ПКТ – 0,45 нг/мл, чувствительность – 75,7 %, специфичность – 64,0 %, положительное предиктивное значение – 29,2 %, отрицательное – 93,1 %, AUC ROC – 0,785 [52].

При наблюдении пациентов ( $n = 68$ ), поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии с клиническими признаками сепсиса, для его выявления значения AUC ROC составляли для ПСП 0,775, для ПКТ – 0,712 [53].

Пациенты, поступающие в ОНТ, представляют, как правило, весьма клинически гетерогенную группу больных, имеющих различные острые патологии и осложнения как инфекционного, так и неинфекционного характера. Каковы уровни ПСП у критических пациентов, поступающих в ОНТ и не имеющих острых инфекционных заболеваний?

При исследовании пациентов ( $n = 144$ ), поступивших в 117 различных ОНТ и не имевших острых инфекционных патологий, было установлено, что уровни ПСП у них составляли 750 пг/мл (95-я перцентиль), в том числе: у мужчин (пг/мл, медиана) — 443 (343–563) и у женщин 430 (337–561) [54]. У пациентов старше 70 лет уровни ПСП были повышены по сравнению с более молодыми пациентами и составляли (пг/мл, медиана) 470 (380–602) против 300 (201–457). Также уровни ПСП были слегка повышены у пациентов со сниженной СКФ [54].

#### Прогностическое значение пресепсина

Имеют ли прогностическое значение уровни ПСП?

При наблюдении 69 пациентов было установлено, что у 41 из них был сепсис, при этом скончались 3 (7,3 %) пациента; у 18 — тяжелый сепсис, скончались 8 (44,4 %) пациентов; у 10 — септический шок, умерли 8 (80 %) пациентов. Общая 30-дневная смертность составляла 27,5 %. Уровни ПСП с высокой достоверностью дискриминировали пациентов как с благоприятными и неблагоприятными исходами, так и с исходами различной тяжести (помещение в ОИТ, ИВЛ, диализ).

Значения AUC ROC составляли:

- для прогнозирования смертности: APACHE II — 0,835; ПСП — 0,833; ПКТ — 0,568;
- для прогнозирования тяжести исходов у выживших: APACHE II — 0,923; ПСП — 0,796; ПКТ — 0,624 [49].

В многоцентровом исследовании, включавшем наблюдение пациентов ( $n = 106$ ), поступивших в ОНТ с признаками ССВО, было показано, что повышенные при поступлении уровни ПСП достоверно прогнозировали 60-дневную выживаемость, в то время как уровни ПКТ такой прогностической способностью не обладали [51]. Так, при поступлении исходный средний уровень ПСП, составлявший 4232,4 пг/мл, был связан со смертностью, а 3451,2 пг/мл — с выживанием. Уровни ПКТ, измеренные в 1-й и 2-й дни, прогностической ценностью не обладали [51].

В другом многоцентровом исследовании пациентов ( $n = 100$ ), поступивших в ОИТ с сепсисом и септическим шоком, показано [55]:

- уровень ПСП (пг/мл, медиана), составлявший в 1-й день 2269 (1171–4300), был связан с 28-дневной смертностью, а уровень 1184 (875–2113) — с выживанием;
- уровень ПКТ (нг/мл, медиана), составлявший в 1-й день 18,5 (3,4–45,2), прогностическими характеристиками не обладал.

Прогностическая эффективность (AUC ROC) для ПСП составляла: в 1-й день — 0,69; во 2-й — 0,70; на 7-й день — 0,74; для ПКТ — 0,56; 0,55 и 0,64 соответственно. Прогностическая эффективность шкалы SOFA в указанные дни составляла: 0,69; 0,65 и 0,75 соответственно [55].

В упоминавшемся уже многоцентровом исследовании пациентов ( $n = 858$ ), поступивших в ОНТ с признаками ССВО, были получены и данные, касающиеся прогностических характеристик ПСП [47].

Для прогноза развития тяжелого сепсиса значения AUC ROC составляли:

- для ПСП — 0,840, для ПКТ — 0,741;
- для показателей MEDS + ПСП против MEDS — 0,875 против 0,818;
- для показателей APACHE II + ПСП против APACHE II — 0,858 против 0,744.

Для прогноза развития септического шока значения AUC ROC составляли:

- для ПСП — 0,790, для ПКТ — 0,768;
- для показателей MEDS — 0,924;
- для показателей APACHE II — 0,868.

Комбинации MEDS + ПСП и APACHE II + ПСП прогностических значений для тяжелого сепсиса не улучшали.

Для прогноза 28-дневной смертности септических пациентов значения AUC ROC составляли:

- для ПСП — 0,658;
- для ПКТ — 0,679;
- для показателей MEDS — 0,719;
- для APACHE II — 0,722;
- для MEDS + ПСП — 0,731;
- для APACHE II + ПСП — 0,734 [47].

В редакционной статье майского номера журнала *Clinical Biochemistry* за 2014 г. отмечается, что «у пациентов с сепсисом исходные уровни ПСП предсказывают исходы; для других биомаркеров, включая ПКТ, такая характеристика до сих пор не показана» [28].

#### Пресепсин в мониторинге терапии сепсиса

Следующий вопрос: как быстро и что отражают изменения уровней ПСП?

Определяющее значение для оперативности мониторинга сепсиса имеет время полужизни маркера. Если это время большое, концентрация маркера будет отражать не текущую тяжесть сепсиса, а ту, которая была в прошлом. При внутривенной инъекции препарата ПСП лабораторным животным и регистрации его появления в моче было установлено, что время его полужизни в циркуляции составляет от 30 мин до 1 ч (рис. 7) [56]. Напомним, что время полужизни ПКТ — 25–30 ч.

Насколько точно и быстро уровни ПСП изменяются при терапии сепсиса? В многоцентровом проспективном исследовании пациенты ( $n = 103$ ), поступившие в ОНТ, были разделены на группы: сепсис, тяжелый сепсис и септический шок [44]. Затем на основе показателей шкал SOFA и APACHE II все пациенты были разделены на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Уровни ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ измерялись на 1-й, 3-й, 5-й и 7-й дни (рис. 8).

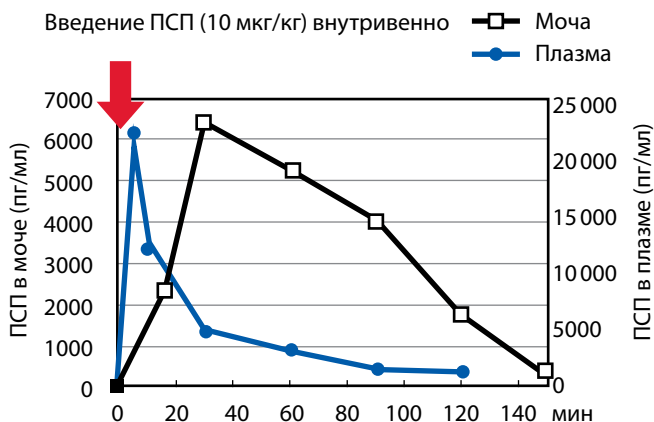


Рис. 7. Кинетика ПСП в крови и в моче после его внутривенной инъекции [56]

Действительно, оказалось, что у пациентов с благоприятным прогнозом на 3-й и 7-й дни после поступления все указанные маркеры понижались (см. рис. 8).

Однако в группе с неблагоприятным прогнозом также произошло понижение уровней ПКТ, ИЛ-6 и СРБ, но не ПСП. При этом длительность АБТ в группе с неблагоприятным прогнозом была выше, как и 28-дневная смертность.

Медианные значения уровней ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ при мониторинге сепсиса при благоприятном (SOFA – 7,0) и неблагоприятном (SOFA – 9,0) прогнозах составляли:

– ПКТ (нг/мл, медиана): благоприятный прогноз – 27,3, неблагоприятный – 16,2 (снижение на 40 %);

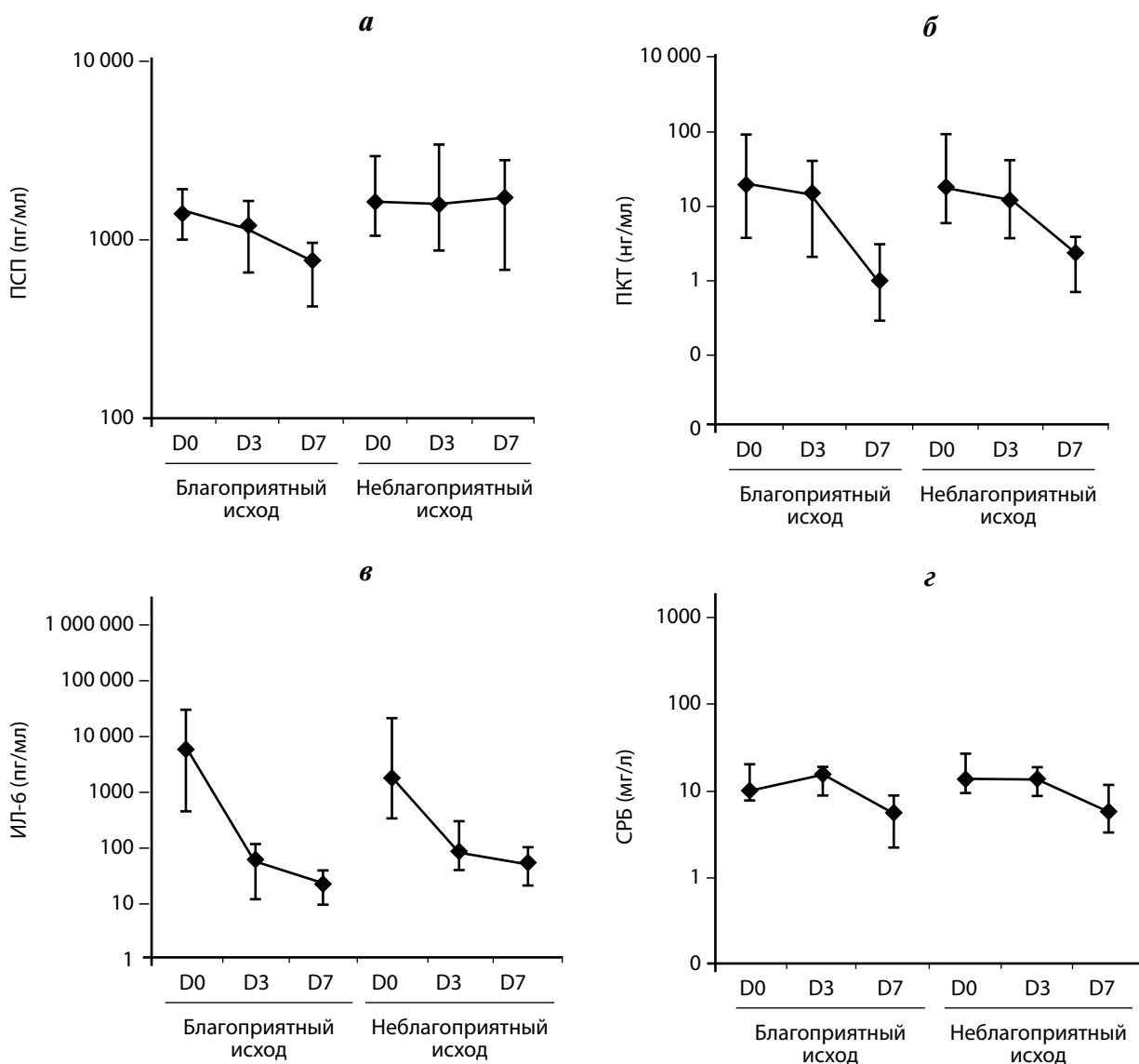


Рис. 8. Кинетика уровней ПСП (а), ПКТ (б), ИЛ-6 (в) и СРБ (г) у септических пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течения сепсиса согласно шкале SOFA, измерения при поступлении (D0), на 3-й (D3) и 7-й (D7) дни [44]

- ИЛ-6 (пг/мл): благоприятный прогноз – 1972, неблагоприятный – 1555 (снижение на 8 %);
- СРБ (мг/л): благоприятный прогноз – 137,0, неблагоприятный – 121,0 (снижение на 12 %);
- ПСП (пг/мл, медиана): благоприятный прогноз – 1512, неблагоприятный – 1539 (повышение на 2 %).

Сходные результаты были получены и в том случае, когда пациенты были стратифицированы согласно показателям по шкале АРАСНЕ II.

Чем же вызвано то, что при мониторинге сепсиса ПСП объективно отражал его динамику, а остальные маркеры – нет? Как указывалось, поскольку ПСП индуцируется при фагоцитозе бактерий независимо от ЛПС и цитокинов, механизм продукции ПСП отличается от таковых для ИЛ-6, ПКТ и СРБ. Авторы полагают, что «ПСП может в большей степени отражать тяжесть инфекции, чем тяжесть воспалительного ответа» [44].

Весьма показательны результаты многоцентрового ретроспективного исследования 50 выживших и 50 не выживших пациентов ОИТ с сепсисом и септическим шоком [55]. Измерения проводились в 1-й, 2-й и 7-й дни после поступления в ОИТ. Исходы регистрировались через 28 и 90 дней.

В день поступления:

- уровни ПСП (пг/мл, медиана) составляли: у выживших – 1184 (875–2113), у не выживших – 2269 (1171–4300) и достоверно различались;
- уровни ПКТ (нг/мл, медиана) составляли: у выживших – 10,8 (2,7–41,9), у не выживших – 18,5 (3,4–45,2) и достоверно не различались.

Также показательна кинетика ПСП и ПКТ у выживших и не выживших пациентов. У выживших ПСП снижался, у не выживших не снижался. ПКТ снижался и у тех и у других (рис. 9); 28-дневную смертность прогнозировали только уровни ПСП, но не ПКТ.

Следующий вопрос – обладают ли биомаркеры сепсиса способностью прогнозировать его рецидивы

после исчезновения клинических симптомов тяжелого воспаления?

Весьма принципиальными оказались результаты мониторинга ПСП и ПКТ у 9 пациентов, проходивших терапию по поводу нозокомиальных инфекций, у которых наблюдалась ремиссия с последующим рецидивом (рис. 10) [57].

У 7 (77,8 %) пациентов, у которых при поступлении был диагностирован тяжелый сепсис, на начальной стадии инфекции уровень ПСП составлял  $> 1000$  пг/мл и оставался все время высоким, несмотря на АБТ, исчезновение симптомов сепсиса и нормализацию уровней ПКТ (см. рис. 10).

Еще раз подчеркнем, что у пациентов, у которых имел место рецидив сепсиса, уровни ПСП оставались высокими ( $> 1000$  пг/мл), а уровни ПКТ при ремиссии снижались и затем при рецидиве сепсиса снова повышались. Существенно, что у 9 пациентов с рецидивом сепсиса и высоким ПСП в период клинической ремиссии в пробах ректального содержимого в больших количествах обнаруживалась мультирезистентная *Klebsiella pneumoniae*.

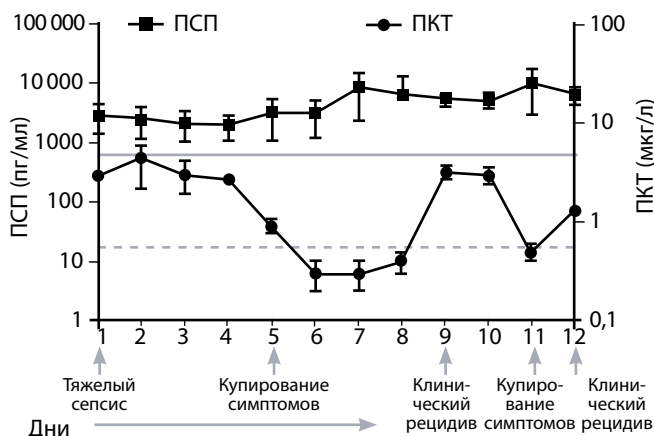


Рис. 10. Кинетика ПСП и ПКТ при ремиссии и рецидиве сепсиса [57]

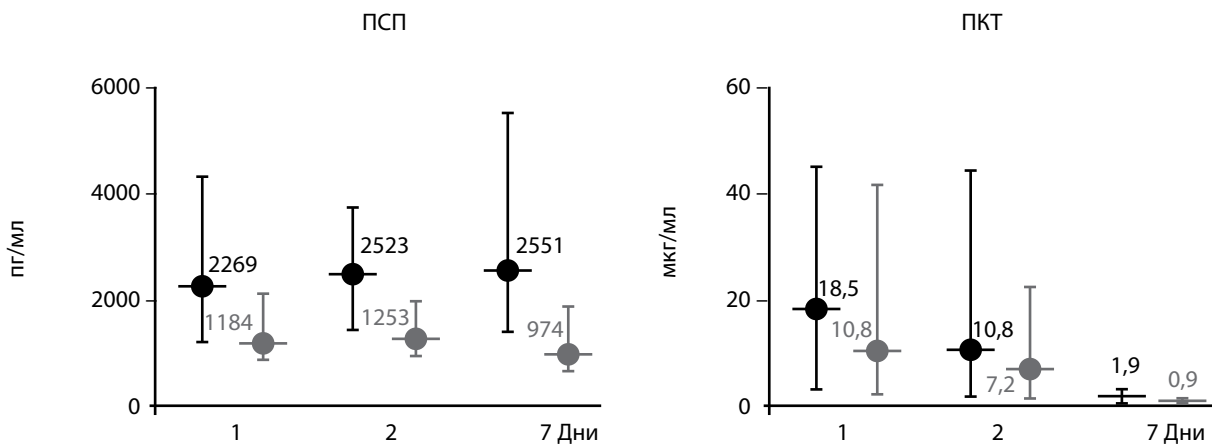


Рис. 9. Кинетика ПСП и ПКТ при терапии сепсиса и септического шока. Черные круги – не выжившие пациенты, серые – выжившие [55]



В целом авторы полагают, что «это исследование подтверждает важность мониторинга сепсиса с помощью комбинации различных маркеров для того, чтобы получать надежный диагноз. Максимальные уровни ПСП могут подать клиницисту сигнал тревоги, чтобы он не отменял АБТ и тщательно проводил мониторинг состояния здоровья септического пациента даже после исчезновения клинических симптомов и возвращения уровней ПКТ к норме» [57].

#### Пресепсин в мониторинге инфекционных осложнений, связанных с искусственной вентиляцией легких

Пациенты ОНТ и ОИТ весьма часто находятся на ИВЛ.

Наблюдались пациенты ( $n = 120$ ), поступившие в ОИТ с острыми патологиями и нуждавшиеся в ИВЛ [58]. В течение наблюдения умерли 38 (31,7 %) пациентов, у 16 (13,3 %) развился сепсис, 9 пациентов с сепсисом погибли. Измерения ПСП проводили сразу после интубации, перед включением ИВЛ, после экстубации и перед выпиской из ОНТ. Кинетика ПСП у выживших и не выживших пациентов представлена на рис. 11. Медианные значения ПСП (пг/мл) для дифференциации между асептическими и септическими пациентами составляли 1098 (886–1263) и 3185 (1734–3904) соответственно. Оптимальный пограничный уровень для выявления развития сепсиса при ИВЛ – 1965 пг/мл, чувствительность – 85,7 %, специфичность – 84,0 %. Медианные значения ПСП в течение ИВЛ показаны на рис. 11. При отсутствии развития сепсиса ПСП оставался ниже 1600 пг/мл [58].

Один из самых важных вопросов – насколько эффективен ПСП для ранней диагностики хирургического сепсиса?

**Предоперационные уровни ПСП.** Наблюдались пациенты ( $n = 60$ ), поступившие в ОНТ с признаками ССВО и с показаниями для неотложной абдоминальной хирургии. Предоперационные средние уровни ПСП составляли: в контрольной группе –  $258,7 \pm 92,5$  пг/мл; у пациентов с ССВО –  $430 \pm 141,3$  пг/мл; с сепсисом –  $1357 \pm 887,4$  пг/мл; с тяжелым сепсисом –  $1810,3 \pm 778,0$  пг/мл. Показатели по шкале АРАСНЕ II: при ССВО – 0–10 баллов; при сепсисе – 11–20 и при тяжелом сепсисе –  $> 21$ . При этом уровни ПКТ составляли в норме  $0,195 \pm 0,119$  нг/мл; при ССВО –  $0,334 \pm 0,104$  нг/мл; при сепсисе –  $4,479 \pm 6,999$  нг/мл.

Наилучшими пограничными уровнями для диагностики предоперационного абдоминального сепсиса были: для ПСП – 630 пг/мл, чувствительность – 100 %, специфичность – 98 %, AUC ROC – 0,999; для ПКТ – 0,494 нг/мл, чувствительность – 87 %, специфичность – 97 %, AUC ROC – 0,956 [59].

**Послеоперационные уровни ПСП.** Наблюдались 70 пациентов, из них 35 перенесли кадаверную трансплантацию, 35 – абдоминальные операции. Средние уровни ПСП (пг/мл) у 50 пациентов с подтвержденными впоследствии положительными гемокультурами составляли 3957,45 (225–20 000).

У пациентов после трансплантации уровни ПСП составляли  $3034,43 \pm 2280,79$  пг/мл. При этом в момент взятия крови для определения ПСП у 70 % этих пациентов не было признаков инфекции, наличие ко-

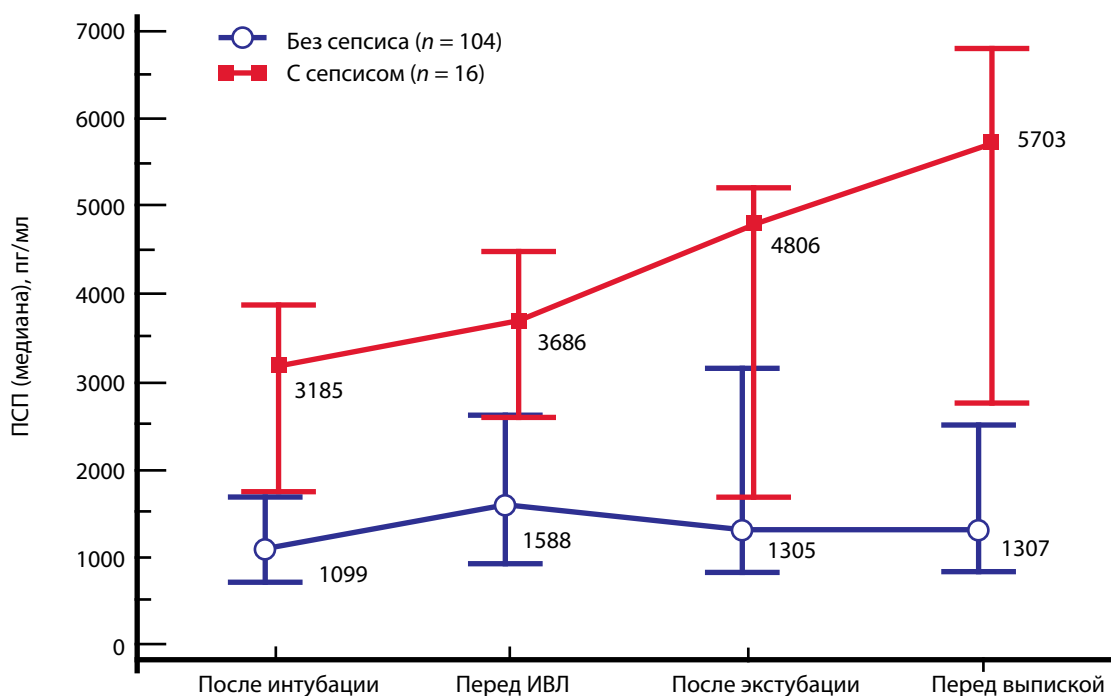


Рис. 11. Кинетика ПСП при ИВЛ [58]

торой было подтверждено гемокультурами через  $69 \pm 2,5$  ч после поступления и взятия крови. Согласованность между высокими значениями ПСП и положительными гемокультурами составляла 100 %.

У 15 пациентов, перенесших абдоминальные операции, уровни ПСП были нормальными (345 пг/мл), что через  $67 \pm 1,8$  ч было подтверждено отрицательными гемокультурами.

У 20 пациентов после абдоминальной операции уровни ПСП составляли  $2363 \pm 7988,47$  пг/мл, при этом у четверти из них в момент измерения ПСП симптомов инфекции не было. Совпадение между высоким ПСП и положительными гемокультурами было 100 %.

Авторы сделали вывод, что «ПСП — это ранний индикатор бактериальной инфекции. Через 15 мин после взятия крови измеренные уровни ПСП можно использовать как указание для начала АБТ даже при отсутствии симптомов тяжелого сепсиса. Значения ПСП перед операцией, после операции и в послеоперационный период позволяют вычислять дельту, отражающую текущую тяжесть сепсиса. ПСП имеет 100 % чувствительность к инфекции, подтверждаемой гемокультурами» [60].

Показательны исследования, проведенные в Институте хирургии им. А.В. Вишневского (Москва). При наблюдении пациентов ( $n = 50$ ) с хирургическими инфекционными осложнениями было показано, что у пациентов на ранних стадиях развития инфекции и со средним уровнем ПСП  $1544,92 \pm 1478,15$  пг/мл был более высокий риск неблагоприятного прогноза по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом, имевшими уровни ПСП  $590,75 \pm 541,74$  пг/мл.

У впоследствии умерших пациентов уровень ПСП был повышен до  $3827,5 \pm 6042,44$  пг/мл с эпизодами подъема до 20 000 пг/мл и выше (!). Наиболее высокие уровни ПСП обнаруживались у пациентов с сепсисом, оперированных по поводу онкозаболеваний органов брюшной полости. У пациентов с благоприятным исходом отмечено снижение и нормализация уровня ПСП.

Пациенты с ССВО ( $n = 11$ ) при поступлении в ОИТ имели уровни ПСП от 400 до 4516 пг/мл (при альвеококкозе — 10 207 пг/мл). При неблагоприятном исходе ( $n = 8$ ) средние значения ПСП составили  $2000,20 \pm 1566,42$  пг/мл. При благоприятном исходе все маркеры в динамике имели тенденцию к снижению. Отмечается, что при остеомиелите с неблагоприятным исходом ( $n = 2$ ) все маркеры имели наиболее высокие уровни: ПСП — 1574 и 4516 пг/мл; СРБ — 184 и 229 мг/л.

В группе с локальными раневыми процессами ( $n = 18$ ) различных нозологий уровни ПСП составляли  $361,48 \pm 305,71$  пг/мл. Авторы полагают, что «при хирургии ПСП является наиболее информативным лабораторным показателем ранней диагностики сепсиса, мониторинга его тяжести и прогнозирования неблагоприятных исходов» [61].

### Пресепсин при кардиохирургии

В исследовании, проведенном в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва), при наблюдении пациентов ( $n = 51$ ), оперированных по поводу приобретенных пороков сердца, определялась прогностическая ценность ПСП и ПКТ в отношении развития инфекционных осложнений. До операции у всех пациентов отсутствовали признаки инфекции. Исходные уровни ПСП и ПКТ у пациентов с будущими инфекционными осложнениями и без таковых и у больных с благоприятными и неблагоприятными исходами не различались. При этом у 6 (11,8 %) из 51 пациента в отличие от других исследованных показателей исходный уровень ПСП (пг/мл) превышал верхнюю границу нормы, составив 543 (519–602) с максимальным значением 1597. При этом инфекционные осложнения развились у 3 пациентов, умер 1 больной.

В целом инфекционные осложнения развились у 19 (37 %) пациентов, госпитальная летальность составила 7 (13,7 %), причем все случаи неблагоприятного исхода были у пациентов с инфекцией. Статистически значимые различия по уровням ПСП и тяжести больных по шкале АРАСНЕ II между группами пациентов с инфекционными осложнениями и без них отмечались, согласно повышению ПСП, в 1-е послеоперационные сутки, а согласно повышению ПКТ — во 2-е.

Пограничные предиктивные значения септических осложнений составляли:

- для ПСП (702 пг/мл) в 1-е послеоперационные сутки: AUC ROC — 0,75, чувствительность — 72 %, специфичность — 66 %;
- для ПКТ (3,3 нг/мл) во 2-е сутки: AUC ROC — 0,78, чувствительность — 0,82 %, специфичность — 0,79 %;
- для АРАСНЕ II (8,5): AUC ROC — 0,84, чувствительность — 78 %, специфичность — 74 %.

Повышенный уровень ПСП в периоперационном периоде был связан с риском развития инфекции, причем наиболее неблагоприятной была персистенция супранормальных концентраций ПСП, при которой инфекционные осложнения развились более чем у половины пациентов. Также повышенный уровень ПСП вне зависимости от характера его последующей динамики был связан с увеличением риска неблагоприятного исхода [62].

В НИИ кардиологии (Томск) при обследовании 42 пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших кардиохирургическое вмешательство и имевших признаки развития инфекционного ССВО, были выделены: 1-я группа ( $n = 23$ ) — с неосложненным течением ССВО, 2-я группа ( $n = 12$ ) — с осложненным течением ССВО, 3-я группа ( $n = 7$ ) — с сепсисом. На 3–5-е сутки после операции у пациентов 1-й группы ПСП составил  $407,6 \pm 175,3$  пг/мл; у 2-й группы —  $1412,9 \pm 445,4$  пг/мл,

у пациентов с сепсисом —  $2853,2 \pm 703,3$  пг/мл. При эффективной антимикробной терапии отмечено снижение ПСП, но не СРБ [63].

В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва) проводилось наблюдение пациентов ( $n = 17$ ) с нестабильной стенокардией, которым выполнялась реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК), длительность  $90,5 \pm 15,4$  мин. До операции у всех пациентов отсутствовали признаки острого инфекционного процесса. Перед операцией уровень ПСП (пг/мл, медиана) составлял 126 (105–185). Сразу после ИК уровень ПСП (пг/мл) повысился до 330,5 (279,3–603,5). Через 24 ч уровень ПСП (пг/мл) снизился до 262 (190,5–393). Уровень СРБ (мг/л, средние значения) после ИК достоверно не отличался от исходного и составлял: до операции — 4,02 (2,41–7,06); после — 3,08 (1,94–9,27). Через 24 ч СРБ (мг/л) повысился до 105,5 (94,63–128). У 1 пациента на 6-е сутки после операции было отмечено нагноение подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) в области послеоперационной раны (из раневого отделяемого выделен энтерококк  $\sim 10^2$ ), что сопровождалось почти 3-кратным повышением как уровня ПСП (с 262 до 676 пг/мл), так и уровня СРБ (с 50,2 до 172 мг/л). Примечательно, что у данного больного непосредственно после ИК было выявлено более чем 10-кратное повышение ПСП (с 88,5 до 905 пг/мл), нехарактерное для остальных 16 пациентов. Авторы заключили, что «при оперативном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях ИК наблюдается значительное повышение в крови уровня ПСП (в среднем в 1,5–4,5 раза)» [64]. Отметим, что как хирургическое вмешательство само по себе, так и ИК — мощные индукторы ССВО. После

кардиохирургии, как с ИК, так и без такового, происходит транзиторное повышение ПКТ в диапазоне от 0,5 до 7 нг/мл; через 24 ч при отсутствии инфекционных осложнений уровни ПКТ нормализуются [65]. Полагается, что по этой причине пограничный уровень ПКТ для присоединения инфекции после кардиохирургии должен составлять 5 нг/мл [66].

Итак, ПСП — весьма эффективный и ранний маркер хирургического сепсиса.

#### Кинетика пресепсина при ожогах

Следующий вопрос — повышается ли ПСП при ожогах?

Весьма показателен клинический случай, опубликованный еще в 2011 г. [46].

**Пациент Н., 51 год, поступил с обширными ожогами, составлявшими  $\sim 76$  % поверхности тела. При поступлении: лейкоциты — 38 880/мкл, гемокультуры отрицательные, уровни биомаркеров ниже пограничных: ПКТ — 0,98 нг/мл, ПСП — 281 пг/мл. Диагноз — ССВО.**

На 6-й день в гемокультуре обнаружен стафилококк. Динамика ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 представлена на рис. 12. Видно, что в течение первых 2 сут наблюдалось транзиторное, неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ и СРБ. Подъем ПСП (до  $\sim 500$  пг/мл), характерный для ССВО, происходил в течение 3 сут. Резкий подъем ПСП, связанный с инфекцией, начался на 5-е сутки, а резкий подъем ПКТ — на 14-е.

В специальном исследовании наблюдались пациенты ( $n = 37$ ), поступившие в ожоговый центр, у 26 (70 %) развился сепсис, 11 (30 %) — без сепсиса [67]. Медианные уровни (2,5–97,5 процентиля) составляли:

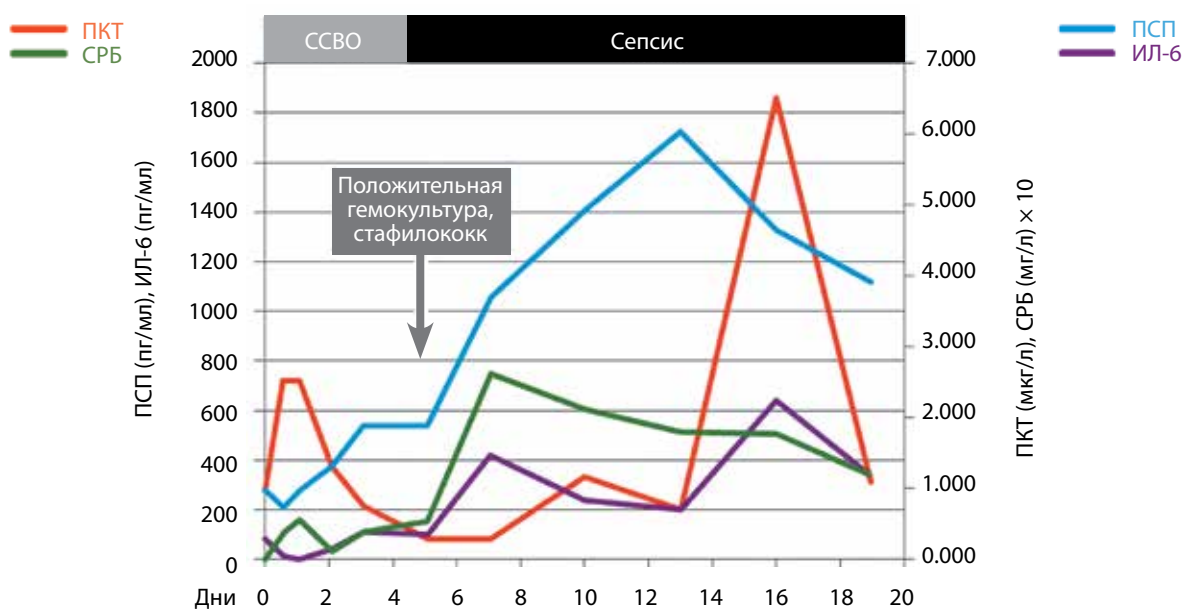


Рис. 12. Динамика ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 при ожоге, клинический случай [46]

у септических/несептических пациентов:  
— для ПСП (пг/мл) — 847 (207–12 364) против 332 (64–1523),

— для ПКТ (нг/мл) — 2,04 (0,206–87,4) против 0,293 (0,034–10,55);

у не выживших/выживших пациентов:

— ПСП (пг/мл) — 935 (155–18 514) против 468 (93–1710),

— ПКТ (нг/мл) — 3,631 (0,93–80,687) против 0,539 (0,0647–14,845).

Оптимальные пограничные уровни для дискриминации между септическими и асептическими ожоговыми пациентами составляли:

— для ПСП — 525 пг/мл, чувствительность — 77,3 %, специфичность — 76,4 %, положительное предиктивное значение — 72,3 %, отрицательное — 80,7 %, AUC ROC — 83,4 (79,6–86,8);

— для ПКТ — 0,759 нг/мл, чувствительность — 75,7 %, специфичность — 78,6 %, положительное предиктивное значение — 73,6 %, отрицательное — 80,3 %, AUC ROC — 84,7 (81–87,9).

Параллельное измерение ПСП и ПКТ повышало чувствительность до 93,2 % и положительное предиктивное значение до 91,5 %.

Весьма показательными оказались данные по мониторингу ПСП, ПКТ, СРБ и количества лейкоцитов. Момент манифестации сепсиса определялся согласно дате взятия образцов (кровь, кожные смывы), которые потом дали положительные результаты при микробиологическом анализе.

Оказалось, что уровни ПСП начинали повышаться за 2 дня до проявления сепсиса, в то время как уровни ПКТ повысились только в день его манифестации.

Уровни ПСП (пг/мл) составляли:

- за 3 дня до манифестации сепсиса — 343 (57–1711);
- за 2 дня до манифестации — 387 (115–1055);
- за 1 день до манифестации — 447 (97–874);
- в день манифестации — 650 (148–2100).

Уровни ПКТ (нг/мл) составляли:

- за 3 дня до манифестации — 0,690 (0,082–4,737);
- за 2 дня до манифестации — 0,759 (0,044–3,758);
- за 1 день до манифестации — 0,665 (0,062–3);
- в день манифестации — 0,973 (0,266–16,6) (рис. 13).

В исследовании, проведенном в Институте хирургии им. А.В. Вишневского (Москва), у септических пациентов с тяжелыми ожоговыми травмами уровни ПСП при поступлении составляли 402,7 пг/мл, которые возросли у не выживших пациентов ( $n = 9$ ) до 6481,1 пг/мл, а у выживших ( $n = 13$ ) — до 2235,46 пг/мл [61].

Выявлено также, что у выживших пациентов с пневмонией ( $n = 5$ ) уровни ПСП достигали более высоких значений, чем у пациентов без таковой ( $n = 8$ ): 2922,8 против 1801,0 пг/мл [61].

Существенно, что при «стерильных» ожогах уровни ПСП не повышаются даже транзиторно [25, 46, 67].

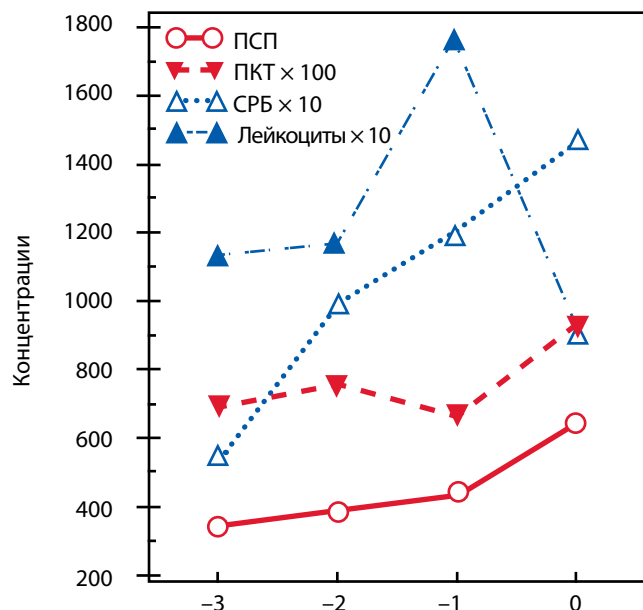


Рис. 13. Мониторинг ПСП, ПКТ, СРБ и количества лейкоцитов у ожоговых пациентов. Внизу — дни манифестации сепсиса согласно положительным гемокультурам [67]

#### Пресепсин и протеин С — оценка риска развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, индуцированного сепсисом

Следующая проблема заключается в том, что у 20–40 % септических пациентов развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [68]. Смертность от сепсиса составляет 30–50 %, от сепсиса, осложненного ДВС, — 63 % [69].

При наблюдении септических пациентов ( $n = 82$ ), поступивших в ОНТ, проводили измерения 11 параметров (ПСП, ПКТ, ИЛ-6, СРБ, число лейкоцитов, антитромбин, протеин С, количество тромбоцитов, протромбиновое время, D-димер, тромбомодулин), значения которых сопоставляли с риском развития ДВС [70]. Оказалось, что предиктивными характеристиками по отношению к риску развития ДВС и степени его тяжести обладала комбинация ПСП и протеина С (маркер коагуляции). Пограничные уровни обоих маркеров составляли:

— для сепсиса без ДВС: ПСП — 647 пг/мл, протеин С — 47 %;

— для сепсиса с ДВС: ПСП — 899 пг/мл, протеин С — 55 %, чувствительность — 80,7 %, специфичность — 87,5 %, положительное предиктивное значение — 90,7 %, отрицательное — 75,0 %, значения AUC ROC для диагностики сепсиса — 0,913, для диагностики ДВС — 0,880.

Предложены следующие критерии оценки тяжести сепсиса, осложненного ДВС:

- тяжелый: ПСП > 900 пг/мл, протеин С < 45 %;
- слабый (mild): ПСП < 650 пг/мл, протеин С > 45 % или 650 пг/мл < ПСП < 900 пг/мл, протеин С > 55 %;



— умеренный: уровни ПСП и протеина С в диапазоне между тяжелым и слабым.

Авторы полагают, что «предложенные диагностические критерии являются очень простыми, удобными в применении и могут использоваться в ОИТ как тестирование point-of-care. Система оценки тяжести сепсиса, осложненного ДВС, полезна для применения в отделениях критических пациентов для проведения ранней терапии ДВС, индуцированного сепсисом» [70].

#### Пресепсин в диагностике сепсиса у пациентов с лейкопенией

Следующая проблема — диагностика сепсиса, связанного с лейкопенией, в частности у онкогематологических пациентов, находящихся на химиотерапии.

Как указывалось, ПСП образуется путем специфического протеолиза рецептора макрофагов CD14. Может ли ПСП быть маркером сепсиса у пациентов, находящихся в состоянии агранулоцитоза, у которых сепсис развивается в 30 % случаев?

При наблюдении педиатрических онкологических пациентов ( $n = 37$ ) с фебрильной нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) было обнаружено, что у пациентов с сепсисом (положительные гемокультуры) по сравнению с пациентами с лихорадкой неясного генеза (отрицательные гемокультуры) уровни ПКТ (нг/мл, медиана) были повышены (0,83 против 0,27), однако уровни ПСП (пг/мл, медиана) достоверно не различались (401 против 356) [71].

Принципиально другие данные были получены в Гематологическом научном центре (Москва) при наблю-

дении взрослых онкогематологических пациентов ( $n = 27$ ) с лейкопенией (лейкоциты  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) [72]. Из них 15 пациентов были с септическим шоком и 12 — без инфекционных осложнений. Показано, что у пациентов с септическим шоком (по сравнению с таковыми без инфекций) уровни ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ были повышены.

Особый интерес представляла кинетика указанных маркеров при развитии септического шока. В 1-й день развития септического шока уровни ПСП у выживших и не выживших пациентов не различались. Однако на 2-й, 3-й и 7-й дни у выживших пациентов уровни ПСП были значительно ниже, чем у не выживших, и составляли (медиана): на 2-й день — 2208 против 4790 пг/мл, на 3-й день — 2085 против 4920 пг/мл и на 7-й день — 993 против 7972 пг/мл (рис. 14). При этом уровни ПСП коррелировали с уровнями ИЛ-6, СРБ, активностью антитромбина III в плазме, длительностью ХПа-зависимого фибринолиза и показателями по шкалам SOFA и APACHE II, но не коррелировали с уровнями ПКТ и количеством лейкоцитов.

Авторы полагают, что «несмотря на лейкопению, плазменные уровни ПСП могут применяться для оценки тяжести септического шока и дисфункции органов» [72].

#### Пресепсин при неонатальном и педиатрическом сепсисе

Какова эффективность ПСП для диагностики неонатального сепсиса? Как известно, в первые 24–48 ч после рождения как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных уровни ПКТ и СРБ повышены и при отсутствии инфекции [73].

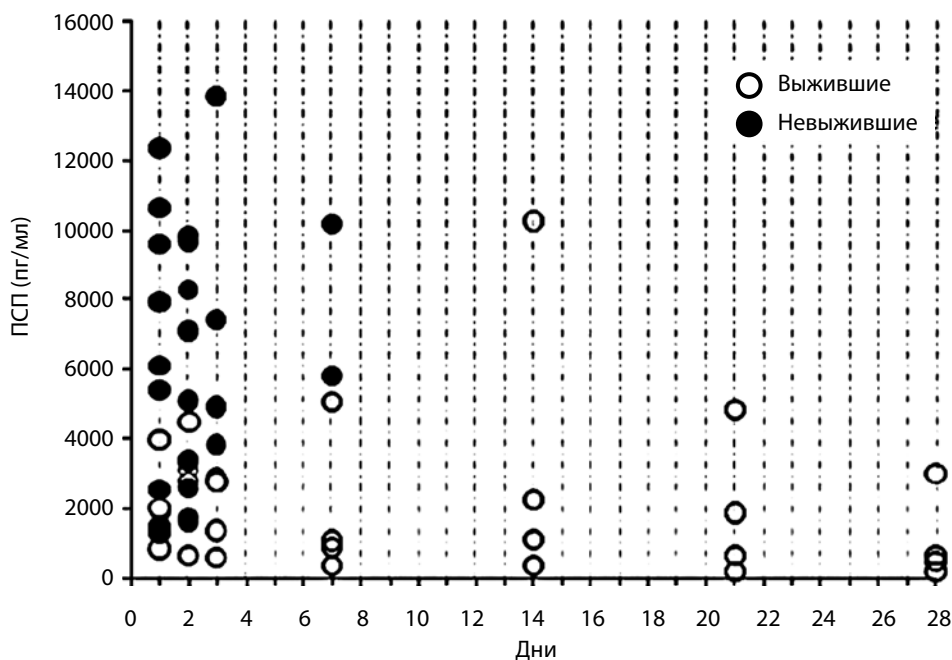


Рис. 14. Кинетика ПСП у выживших и не выживших септических пациентов с лейкопенией [72]

При исследовании критических недоношенных новорожденных ( $n = 26$ , гестационный возраст — 26–36 недель), поступивших в первый день после рождения в отделение интенсивной неонатальной терапии с различными тяжелыми заболеваниями (без сепсиса), было показано, что уровни ПСП составляли: средний — 643,1 пг/мл, медиана — 578 пг/мл. Связи между гестационным возрастом (26–36 недель) и уровнями ПСП обнаружено не было. Авторы считают, что «указанные концентрации ПСП целесообразно использовать как референтные уровни для недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 26–36 недель» [74].

В другом исследовании при измерении в пуповинной крови у здоровых новорожденных ( $n = 64$ ) средний уровень ПСП (пг/мл) составил  $953 \pm 419$  (661–1114). На 3-й день средний уровень ПСП (пг/мл), измеренный в 23 пробах, составил  $741 \pm 316$  (490–937) [75].

При наблюдении новорожденных с сепсисом ( $n = 27$ ) и новорожденных без сепсиса ( $n = 18$ ), но с перинатальными факторами риска или с симптомами, характерными для инфекции, было установлено, что средние уровни ПСП при сепсисе составляли  $1772 \pm 1009$  пг/мл, без сепсиса —  $556 \pm 158$  пг/мл. Авторы полагают, что «измерение ПСП в цельной крови новорожденных может использоваться для ранней диагностики сепсиса» [76].

Весьма показательны результаты, полученные при наблюдении новорожденных ( $n = 188$ ), из которых 124 были с сепсисом, 64 — без сепсиса [77]. Пограничные уровни для выявления сепсиса в первые 3 дня составляли: для ПСП — 781 пг/мл, для ПКТ — 0,5 нг/мл, для СРБ — 10 мг/л. Значения чувствительности и специфичности (показатели AUC ROC) для выявления сепсиса в первые 3 дня составляли:

- в 1-й день: ПСП — 0,97; ПКТ — 0,90; СРБ — 0,68;
- во 2-й день: ПСП — 0,98; ПКТ — 0,92; СРБ — 0,75;
- в 3-й день: ПСП — 0,98; ПКТ — 0,93; СРБ — 0,77.

Авторы полагают, что «ПСП — более ранний, более чувствительный и более специфический маркер неонатального сепсиса, чем ПКТ и СРБ» [77].

В другом исследовании новорожденные ( $n = 26$ , гестационный возраст 26–41 неделя) были разделены на группу А (системная инфекция/сепсис, подтвержденные гемокультурами,  $n = 10$ ) и группу Б (без сепсиса,  $n = 16$ ). ПСП и СРБ в группе А составляли 2411 пг/мл и 65 мг/л, в группе Б — 899 пг/мл и 5,7 мг/л соответственно. Авторы предлагают следующие предварительные референтные уровни ПСП для недоношенных новорожденных: сепсис — 1000–2000 пг/мл, септический шок — 2001–5000 пг/мл, полиорганная недостаточность > 5000 пг/мл [78].

В рамках XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине» 25 марта 2014 г. состоялся

симпозиум «Проблемы ранней диагностики и мониторинга сепсиса: пресепсин», на котором были представлены 4 сообщения, посвященные применению ПСП для диагностики неонатального сепсиса.

В исследовании, проведенном в Детской городской клинической больнице № 1 (Нижний Новгород), наблюдались доношенные новорожденные с нормально протекавшим периодом адаптации, поступившие в стационар на 2–3-й неделе жизни по экстренным показаниям, связанным с подозрением на вирусные или бактериальные инфекции [79]. С учетом клинических проявлений и лабораторных данных выделены 2 группы пациентов: 1-я группа ( $n = 50$ ) — с вирусными или локальными бактериальными инфекциями (везикулопустулез, омфалит, отит и т. п.); 2-я группа ( $n = 8$ ) — с бактериальными инфекциями (пиелонефрит, пневмония, у 1 ребенка из данной группы был диагностирован поздний неонатальный сепсис). Ни один из детей до поступления в стационар не получал антибактериальной терапии. Взятие крови проводилось в первый час после поступления.

Показано, что уровень ПСП (медиана) в 1-й группе составлял: 291,0 пг/мл, 5-я перцентиль — 152,2 пг/мл, 95-я перцентиль — 860,0 пг/мл.

Уровень ПСП во 2-й группе был несколько выше — 359,0 пг/мл, 5-я перцентиль — 252,0 пг/мл, 95-я перцентиль — 1302,0 пг/мл. Различия между группами оказались недостоверными. Подчеркивается, что сепсис был диагностирован лишь у 1 ребенка 2-й группы. Таким образом, в данном исследовании был установлен диапазон варьирования уровней ПСП у доношенных детей, поступивших в стационар в позднем неонатальном периоде по экстренным показаниям, с проявлениями вирусных или бактериальных инфекций [79].

Весьма интересными оказались результаты измерения ПСП в спинномозговой жидкости (СМЖ). Наблюдались новорожденные ( $n = 25$ , возраст  $12 \pm 7$  суток), которым по показаниям со стороны центральной нервной системы (синдром угнетения, судорожный синдром) или в связи с повышением температуры тела без уточненного очага инфекции в целях исключения менингита проводилась люмбальная пункция. В СМЖ исследовались количество и состав клеточных элементов, уровень глюкозы и белка, а также проводилось определение уровня ПСП. Обнаружено, что большинство детей ( $n = 22$ ) не имели лабораторных признаков менингита. Количество клеток в 1 мкл СМЖ у новорожденных данной группы зарегистрировано в пределах  $9,76 \pm 4,30$ , из них  $4,38 \pm 1,86$  нейтрофилов. Уровень общего белка ликвора также не превышал нормальных значений:  $0,73 \pm 0,33$  г/л. Значения ПСП в СМЖ оказались следующими: медиана — 139,00 пг/мл, 5-я перцентиль — 63,8 пг/мл, 95-я перцентиль — 268,75 пг/мл. Так как группа новорожден-

ных была достаточно разнородной по массе тела, гестационному возрасту и возрасту после рождения, было проведено изучение корреляции данных показателей с уровнем ПСП ликвора. Значимых достоверных корреляционных связей выявлено не было.

У 3 из 25 детей был диагностирован гнойный менингит.

**Ребенок А.**, масса тела 3320 г, срок гестации 38 недель, возраст 5 дней, цитоз — 1365 клеток в 1 мкл, 1250 нейтрофилов, ПСП ликвора — 767 пг/мл, ПСП в крови — норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E. coli*, гемокультуры отрицательные.

**Ребенок Б.**, масса тела 850 г, срок гестации 26 недель, возраст 8 дней, цитоз — 651 клетка в 1 мкл, 574 нейтрофила, ПСП ликвора — 717 пг/мл, ПСП в крови — норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E. coli*, гемокультуры отрицательные.

**Ребенок В.**, масса тела 3050 г, гестационный возраст 35 недель, возраст 10 дней, цитоз — 222 клетки в 1 мкл, 125 нейтрофилов, ПСП ликвора — 649 пг/мл, ПСП в крови — норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E. coli*, гемокультуры отрицательные.

Авторы полагают, что «полученные результаты позволяют говорить о повышении уровня ПСП в СМЖ у новорожденных детей с диагнозом гнойный менингит» [79].

В другом исследовании, проведенном в Областной детской клинической больнице (Иркутск), наблюдали детей ( $n = 40$ , возраст — от 5 месяцев до 16 лет) с признаками ССВО. Пациенты были разделены на 2 группы (контрольная: терапевтические пациенты с разными нозологическими формами заболевания и патологи-

ческая: больные с признаками ССВО). Показано, что количество лейкоцитов  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  определялось у 97,3 % пациентов с признаками ССВО, в контрольной группе — у 56,2 % пациентов —  $< 6 \times 10^9/\text{л}$ . В контрольной группе уровни ПСП составляли 149–365 пг/мл, в группе с ССВО — 414–3134 пг/мл (в зависимости от тяжести состояния). Во всех случаях была показана корреляция между высокими уровнями ПСП (от 673 до 3105 пг/мл) и положительными гемокультурами.

Предполагается, что определение ПСП у больных детей с признаками системного воспалительного процесса имеет раннюю диагностическую и клиническую ценность.

Для определения предоперационных уровней ПСП у кардиохирургических пациентов детского возраста в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва), были обследованы дети ( $n = 39$ ) с врожденными пороками сердца. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от возраста: 1-я группа ( $n = 20$ ) — средний возраст 5 (3–7) месяцев, ПСП (пг/мл, средний уровень) — 194 (163–250); 2-я группа ( $n = 19$ ) — средний возраст 10 (9–11) месяцев, ПСП — 283 (194–335), эти различия были статистически достоверными.

Авторы полагают, что «для детей первого года жизни с врожденными пороками сердца указанные уровни ПСП могут быть использованы как референтные для последующего выявления послеоперационных инфекционных осложнений» [80]. В табл. 3 представлены предварительные результаты зарубежных и отечественных исследований клинического значения

Таблица 3. Уровни ПСП (пг/мл) в крови и в СМЖ у новорожденных детей

Пациенты	Без сепсиса	Сепсис	Источник
<b>ПСП в крови</b>			
Новорожденные: 1-й день	953 ± 419	Н/д	[75]
3-й день	741 ± 316	Н/д	
Новорожденные	556 ± 158	1772 ± 1009	[76]
Новорожденные (26–41 неделя гестации)	899	2411	[78]
Критические недоношенные новорожденные (26–36 недель гестации)	643,1	Н/д	[74]
Новорожденные	Н/д	> 781	[77]
Доношенные новорожденные (возраст 12,2 ± 7,1 дня)	291,00 (медиана)	Н/д	[79]
Дети (возраст 5 месяцев – 16 лет)	365	673–3015	[79]
Дети с врожденными пороками сердца: возраст 3–7 месяцев возраст 9–11 месяцев	194 (163–250) 283 (194–335)	Н/д Н/д	[80]
<b>ПСП в СМЖ</b>	<b>Без менингита</b>	<b>Менингит</b>	
Доношенные новорожденные (возраст 12 ± 7 суток)	139,00	649–717	[79]

Примечание. Н/д — нет данных.

уровней ПСП у новорожденных и педиатрических пациентов.

Как указывалось, повышение ПСП в диапазоне от 300 до 500 пг/мл может быть характерным для неинфекционного ССВО. Имеет ли клиническое значение ПСП в этом диапазоне?

### Пресепсин и оценка риска преждевременных родов

Принято считать, что длительный конфликт матери и плода (feto-maternal conflict) может приводить к активации воспалительных процессов, связанных с преждевременными родами. Как указывалось, повышение ПСП в диапазоне до ~ 500 пг/мл характерно для неинфекционного ССВО.

Наблюдались беременные женщины ( $n = 60$ , 34-я и 37-я недели гестации), имевшие признаки риска преждевременных родов, и контрольная группа — с нормальной беременностью ( $n = 61$ ). Признаков системных инфекций в обеих группах зафиксировано не было [81].

При этом медианные уровни ПСП (пг/мл) составляли при нормальной беременности:

- 10-я неделя ( $n = 25$ ) — 0,273 (0,00–3,230);
- 20–22-я неделя ( $n = 15$ ) — 95,35 (25–128,25);
- 37–41-я неделя ( $n = 12$ ) — 143,50 (106,75–175,8);

при риске преждевременных родов:

- 24–32-я неделя ( $n = 60$ ) — 454,0 (262,0–569,5).

При этом самые высокие уровни ПСП были в тех случаях, когда преждевременные роды имели место в течение 48 ч после измерения ПСП.

В целом отношения рисков преждевременных родов при повышенном ПСП (пг/мл) составляли: в течение 48 ч после измерения — 28,7 (9,3–57,8); до 34-й недели — 13,5 (3,3–54,7); до 37-й недели — 4,0 (1,37–11,7).

Уровни AUC ROC для предсказания преждевременных родов при этом составляли: в течение 48 ч — 0,863; до 34-й недели — 0,791; до 37-й недели — 0,788. Другие проверенные маркеры (высокочувствительный СРБ, ИЛ-6 и кальпротектин (MRP 8/14)) подобными предиктивными характеристиками не обладали.

В целом повышенная концентрация ПСП в сыворотке матери является важным и независимым фактором риска преждевременных родов. При этом пограничный уровень ПСП в сыворотке матери, связанный с преждевременными родами, составляет 623,5 пг/мл.

Особо эффективным оказался метод оценки риска преждевременных родов, включающий измерение уровней ПСП и проведение трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии. Показано, что при параллельном измерении ПСП (пг/мл) и цервикометрии отношения рисков преждевременных родов составляют:

- в течение 48 ч — 50,4 (51–571);
- до 34-й недели — 105 (8,5–1290);
- до 37-й недели — 33,0 (2,3–324).

В целом «укорочение шейки матки, согласно данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии, менее чем на 18 мм и повышение ПСП более 623,5 пг/мл свидетельствуют о высоком риске преждевременных родов» [81].

### Пресепсин – маркер инфекционного ревматоидного артрита

Весьма показательны результаты исследований по выяснению диагностической роли ПСП при развитии тяжелых инфекционных осложнений, связанных с заболеваниями различной этиологии.

В исследование были включены пациенты ( $n = 25$ ) с ревматоидным артритом (РА), осложненным бактериальной инфекцией, пациенты с тяжелым РА ( $n = 34$ ) и здоровые индивиды ( $n = 34$ ). Пациенты с РА, у которых был выявлен патоген, обозначались как iРА (infection); пациенты с тяжелым РА, но без инфекции — как fРА (flare — гореть ярким пламенем).

Уровни ПСП составляли: при iРА —  $2088,4 \pm 4243,7$  пг/мл; при fРА —  $319,3 \pm 321,8$  пг/мл; в контроле —  $136,0 \pm 57,0$  пг/мл. При iРА ПСП коррелировал с уровнями СРБ, при fРА — не коррелировал. Существенно, что при терапии iРА уровни ПСП и СРБ снижались, а при терапии fРА снижался только уровень СРБ.

Диагностическая эффективность ПСП для диагностики iРА, согласно значениям AUC ROC, составляла 0,817, что указывало «на эффективность измерения уровней ПСП для диагностики инфекционного РА» [82].

### Пресепсин в ранней диагностике инфекционных осложнений цирроза печени

Наблюдались пациенты ( $n = 25$ ) с циррозом печени, измерения проводили для выявления бактериальной инфекции при поступлении и для мониторинга терапии: через 48, 96 и 144 ч и через 15 дней. У 16 пациентов уровни ПСП (среднее значение) составили  $1854 \pm 1744$  пг/мл. Через  $72 \pm 4,8$  ч микробиологические тесты подтвердили наличие инфекций у всех 16 пациентов. При мониторинге у 5 (31 %) пациентов через 24 и 48 ч ПСП оставался неизменным, эти пациенты не реагировали на эмпирическую АБТ, после получения результатов антибиотикограммы терапия была изменена.

Авторы полагают, что «измерение уровней ПСП имеет 100 % специфичность по отношению к гемокультурам и может применяться для выявления инфекционных осложнений цирроза печени и мониторинга его терапии» [83].

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) — наиболее частое и опасное осложнение у пациентов с циррозом печени, связанным с вирусным гепатитом С. Наблюдались пациенты ( $n = 30$ ) с хроническим гепатитом, имевшие асциты, из них 10 (1-я группа) имели



стерильные асциты, 20 (2-я группа) — СБП. Концентрации ПСП (средние значения) составляли: при стерильном асците —  $148,6 \pm 34,9$  пг/мл; при СБП —  $3473,0 \pm 1911,6$  пг/мл; медиана — 4621,5 пг/мл. У пациентов с СБП также измеряли ПСП через 10 дней после начала антибактериальной терапии, при этом уровни ПСП оказались сниженными и составляли: средний —  $673,4 \pm 245,0$  пг/мл, медиана —  $3473 \pm 1911,6$  пг/мл. Смертность в группе с СБП составила 20 % (4 случая из 20), у не выживших уровни ПСП составляли: средний — 4631 пг/мл, медиана — 3915 пг/мл.

По мнению авторов, «ПСП может быть полезным маркером для ранней диагностики спонтанного перитонита у пациентов с циррозом, так как ПСП имеет 100 % специфичность для выявления спонтанных перитонитов и у таких пациентов достоверно коррелирует с исходами» [84].

#### **Пресепсин — маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита**

В предварительное исследование были включены пациенты ( $n = 18$ ) с панкреонекрозом. С момента заболевания у всех пациентов измерялись уровни ПСП и ПКТ. У 14 пациентов ПКТ повышался, начиная со 2–5-го дня заболевания. У 8 из этих пациентов было повышение ПСП, именно у этих пациентов впоследствии были диагностированы гнойно-септические осложнения: абсцесс поджелудочной железы ( $n = 2$ ), флегмона поджелудочной железы ( $n = 2$ ), забрюшинная флегмона ( $n = 1$ ), пневмония ( $n = 4$ ). Клинические признаки этих осложнений проявлялись на  $1,8 \pm 0,3$  дня позже, чем повышение ПСП. У 6 пациентов с повышенным ПКТ и нормальным ПСП отмечались признаки ССВО и интоксикации (APACHE II > 24), но без гнойно-септических осложнений.

Полагается, что «ПСП — более чувствительный маркер гнойно-септических осложнений панкреонекроза, чем ПКТ, ПСП повышается раньше клинических проявлений гнойно-септических осложнений» [85].

#### **Диагностическая роль пресепсина при сепсисе и остром повреждении почек**

Сепсис — наиболее частая причина развития острого повреждения почек (ОПП). Более того, накапливаются данные, что у пациентов, находящихся в ОИТ по поводу исходно асептического ОПП, с высокой частотой развивается сепсис. Крайне существенно, что между тяжестью исходного сепсиса и тяжестью последующего ОПП и, наоборот, между тяжестью исходного ОПП и тяжестью последующего сепсиса существует прямая зависимость. Чем тяжелее исходный сепсис — тем выше риск развития тяжелого ОПП, и наоборот [86–89].

Имеет ли ПСП клинически значимые значения для выявления сепсиса при ренальной дисфункции?

Не будет ли ПСП в таких клинических ситуациях повышаться в основном за счет снижения почечного клиренса, а не за счет системной инфекции?

При наблюдении пациентов ( $n = 144$ ), поступивших в ОИТ, отмечено, что снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> было связано со слегка повышенным ПСП до 470 пг/мл, при СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> уровень ПСП составлял 386 пг/мл [54].

В другом исследовании в течение 1 года наблюдались септические пациенты ( $n = 20$ ), перенесшие сердечно-сосудистую хирургию и находившиеся на гемодиализе, и пациенты контрольной группы ( $n = 10$ , здоровые индивиды). Уровни ПСП у пациентов с сепсисом составляли  $4368 \pm 3088$  пг/мл против  $694,1 \pm 239,1$  пг/мл в контроле. При этом уровни ПСП и ПКТ после гемодиализа не изменялись. Разницы в уровнях ПСП и ПКТ между выжившими и не выжившими не наблюдалось: ПСП —  $4184,1 \pm 3039,5$  против  $4593,5 \pm 3316,2$  пг/мл; ПКТ —  $9,66 \pm 17,55$  против  $14,93 \pm 20,54$  нг/мл [90].

Интересными оказались результаты наблюдения пациентов ( $n = 254$ ), поступивших в ОИТ с подозрением на сепсис и с другими заболеваниями, в частности с ОПП. Оказалось, что при поступлении уровни ПСП (пг/мл, медиана) и значения AUC ROC составляли:

- без сепсиса и без ОПП ( $n = 78$ ) ПСП — 406 (6–4374);
- сепсис без ОПП ( $n = 37$ ) — 1065 (86–9960), AUC ROC — 0,789;
- ОПП без сепсиса ( $n = 14$ ) — 1607 (454–8516);
- сепсис и ОПП ( $n = 27$ ) — 1523 (293–16764), AUC ROC — 0,593.

Был сделан вывод, что тяжелая ренальная дисфункция снижает диагностическую точность ПСП для диагностики сепсиса [91].

Затем в продолжение предыдущего исследования наблюдались пациенты ( $n = 629$ ), поступившие в ОИТ с подозрением на сепсис. Пациенты были разделены на 2 группы: с ОПП и без ОПП. Значения AUC ROC для диагностики сепсиса для ПСП и ПКТ составляли: без ОПП — 0,883 пг/мл и 0,870 нг/мл; с ОПП — 0,669 пг/мл и 0,804 нг/мл соответственно. Однако после нормирования (деления) значений AUC ROC у группы ОПП + сепсис на уровни креатинина значения AUC ROC стали составлять 0,828 и 0,852 соответственно. Авторы полагают, что «оптимальными пограничными уровнями ПСП и ПКТ для диагностики сепсиса у пациентов с острой ренальной недостаточностью являются: для ПСП — 409 пг/мл/креатинин, чувствительность — 66,0 %, специфичность — 91,7 %, и для ПКТ — 1,5 нг/мл/креатинин, чувствительность — 63,5 % и специфичность — 95,8 % [92].

Существенно, что проблемы диагностики сепсиса при ОПП существуют и у ПКТ. Недавно проведенный метаанализ (201 исследование,  $n = 803$ , 255 эпизодов

бактериальной инфекции) показал, что суммарная чувствительность ПКТ для выявления сепсиса при тяжелой ренальной дисфункции составляет 73 % (54–86 %), а СРБ — 78 % (52–83 %); а суммарная специфичность для ПКТ — 88 % (79–83 %) и для СРБ — 84 % (52–86 %).

Полагается, что «для диагностики системной инфекции у пациентов с повреждениями почек ПКТ и СРБ имеют низкую чувствительность, но приемлемую специфичность. Учитывая низкое отрицательное предиктивное значение этих маркеров, их пригодность для исключения сепсиса при ОПП остается под вопросом» [93].

Более того, для диагностики сепсиса при ренальной дисфункции нужны, как и при хирургии, более высокие пограничные уровни. Так, при наблюдении пациентов ( $n = 276$ ), перенесших плановую кардиохирургию, у 67 была выявлена инфекция, а у 75 (27 %) — ренальная дисфункция. У пациентов с инфекцией ПКТ был повышен, но еще больше он был повышен при инфекции и ренальной дисфункции одновременно. Для пациентов только с инфекцией пограничный уровень ПКТ составлял 0,80 нг/мл; при инфекции и ренальной дисфункции — 2,57 нг/мл [94].

В недавнем метаанализе регистров ( $n = 1814$ ) было установлено, что пограничные уровни ПКТ для выявления сепсиса повышаются со снижением СКФ. Так, средние значения ПКТ для выявления сепсиса (положительные гемокультуры) составляли:

- при СКФ  $\geq 60$  мл/мин ( $n = 836$ ) —  $1,7 \pm 6,8$  нг/мл, пограничный уровень — 0,37 нг/мл;
- при СКФ 30–60 мл/мин ( $n = 481$ ) —  $6,6 \pm 17,5$  нг/мл, пограничный уровень — 1,06 нг/мл;
- при СКФ  $< 30$  мл/мин ( $n = 497$ ) —  $12,6 \pm 25,9$  нг/мл, пограничный уровень — 2,50 нг/мл [95].

Таким образом, учитывая, что у пациентов ОНТ и ОИТ весьма часто имеют место нарушения ренальной функции, при диагностике сепсиса необходимо принимать в расчет количественные показатели этих нарушений. К сожалению, четких и согласованных рекомендаций, как это делать, пока нет.

Исследования диагностической полезности ПСП для оценки риска развития сепсиса при ренальной дисфункции имеют практическое и научное значение, которое трудно переоценить.

#### **Пресепсин: информативность для назначения и мониторинга гемофильтрации**

Развитие ренальной дисфункции — одна из причин необходимости применения методов экстракорпоральной очистки для гемокоррекции у септических пациентов.

Эффективность продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) сильно зависит от своевременной диагностики сепсиса и, в частности, от своевре-

менности показаний к ее началу. Некоторые маркеры сепсиса имеют теоретическую возможность удаления из сосудистого русла через мембрану гемофильтра. В связи с этим на самых ранних этапах интенсивной терапии могут возникнуть затруднения с интерпретацией результата мониторинга течения сепсиса. ЛПС играет важнейшую роль в патогенезе сепсиса и полиорганной недостаточности, что требует разработки специфических и неспецифических методов его удаления из сосудистого русла, снижения его эндогенной продукции и транслокации эндотоксина. Показания к применению ЛПС-сорбции базируются на высоких значениях липополисахаридами при эффективности хирургической санации очага или очагов инфекции.

В исследовании, проведенном в Областной клинической больнице им. Н.А. Семашко (Нижний Новгород), у 11 пациентов с абдоминальным сепсисом при проведении ЛПС-сорбции измерялись уровни ПСП [96]. Обнаружено, что у всех пациентов высокие уровни ПСП коррелировали с высокими значениями ЛПС грамотрицательных бактерий и с уровнями СРБ, у 2 пациентов уровни ПКТ были менее 2 нг/мл. После ЛПС-сорбции уровни ПСП снизились с 2149 до 970 пг/мл, ЛПС — с 318 до 117 пг/мл. Однако уровни ПКТ и СРБ за время ЛПС-сорбции не изменились. У 2 больных в связи с сохраняющейся активностью очага инфекции повторный рост ЛПС сопровождался нарастанием ПСП, что определило показания для продолжения селективной детоксицирующей терапии. Существенно, что снижение уровней ПСП и ЛПС сопровождалось коррекцией гемодинамических, дыхательных и почечных дисфункций со снижением потребности в инотропной стимуляции, инфузионной терапии, ростом дыхательного коэффициента и диуреза.

Авторы полагают, что «контроль ПСП во время селективной ЛПС-сорбции дополнительно обосновывает детоксицирующую тактику и позволяет контролировать ее эффективность» [96].

В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном этой же группой авторов, в 1-е послеоперационные сутки у 21 больного с абдоминальным сепсисом различной этиологии были получены аналогичные результаты [97]. Исходно у всех пациентов были выявлены высокие уровни ПСП, что определяло высокую вероятность летального исхода. В течение первых 12 ч интенсивной терапии при проведении ПВВГФ средние уровни ПСП достоверно снизились. При этом в фильтрате уровень ПСП составлял примерно 10 % от его концентрации в крови, притекающей к гемофильтру.

Авторы полагают, что «одним из патофизиологических механизмов регресса пресепсинемии при ранней ПВВГФ является восстановление транскапиллярного обмена и соответственно снижение активности транслокационных процессов» [97].

**Пресепсин при пульмонарных инфекционных патологиях**

Наблюдались пациенты ( $n = 359$ ), поступившие в ОНТ с внебольничной пневмонией (ВБП), тяжесть которой, наряду с другими показателями, оценивали по шкале оценки тяжести ВБП CURB65. У 214 пациентов была диагностирована тяжелая ВБП (ТВБП).

При ТВБП и ВБП уровни ПСП (пг/мл, медиана) составляли 689,0 (395,5–1225,5) против 400,0 (231,5–691,5).

При этом у не выживших и выживших (наблюдение 28 дней) уровни ПСП (пг/мл) составляли:

- при ВБП – 588,0 (333,0–891,0) против 361,0 (218,0–589,0);
- при ТВБП – 781,0 (437,0–1427,0) против 520,0 (352,0–1014,5).

Высокие баллы по шкале CURB65 были независимым предиктором острого респираторного дистресс-синдрома, а высокий ПСП – независимым предиктором ДВС. Комбинация CURB65 + ПСП была более сильным предиктором 28-дневной смертности, ТВБП и развития ДВС, чем CURB65 и уровни ПСП по отдельности. Более того, ПСП был более сильным предиктором ДВС, чем CURB65 и количество лейкоцитов.

Авторы полагают, что «ПСП – более ценный маркер для предсказания тяжести и исходов у пациентов ОНТ с ВБП, а комбинация ПСП и CURB65 значительно повышает указанные предиктивные характеристики» [98].

Особого упоминания заслуживает клинический случай наблюдения пациента с муковисцидозом на стадии обострения хронического обструктивного слизисто-гнойного бронхита [99].

**Больной Л., 21 год.** Диагноз – муковисцидоз, смешанная форма (с поражением легких, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы). Диагноз подтвержден генетически. Находился на постоянной ферментной, противовоспалительной, ингаляционной терапии. При поступлении: хронический обструктивный слизистогнойный бронхит, стадия обострения, непрерывно рецидивирующее течение. Хроническая стафилококковая инфекция. Интермиттирующая колонизация. Септическое состояние. Гемокультуры отрицательные. В мокроте – условно-патогенная полирезистентная микрофлора. Исходная терапия: аминокaproновая кислота, амокси-клав, вентолин через небулайзер, витамин К, клацид, лазолван через небулайзер, пульмозим, раствор Рингера, урсосан. С учетом выраженной инфекционно-воспалительной картины были проведены измерения в крови ПСП и СРБ.

Учитывая значительно повышенные уровни ПСП, срочно проведена замена амоксиклава на тиенам. Результаты мониторинга эффективности терапии с помощью ПСП представлены на рис. 15 [99]. Из-за отказа пациента от АБТ (06.12.2013 в 07:30) очередная доза тиенама была подана (внутривенно струйно) с задержкой на 4 ч – в 11:30 ч. При адекватной терапии ПСП за 10,5 ч снизился с 3817 до 242 пг/мл; из-за прекращения подачи антибиотика на 4 ч в течение следующих 24 ч имело место транзитное повышение ПСП до 1654 пг/мл.

Отметим, что в случае данной патологии повышенные в крови уровни ПСП имели место при отрицательных гемокультурах, но при наличии условно-патогенной полирезистентной микрофлоры в мокроте [99].

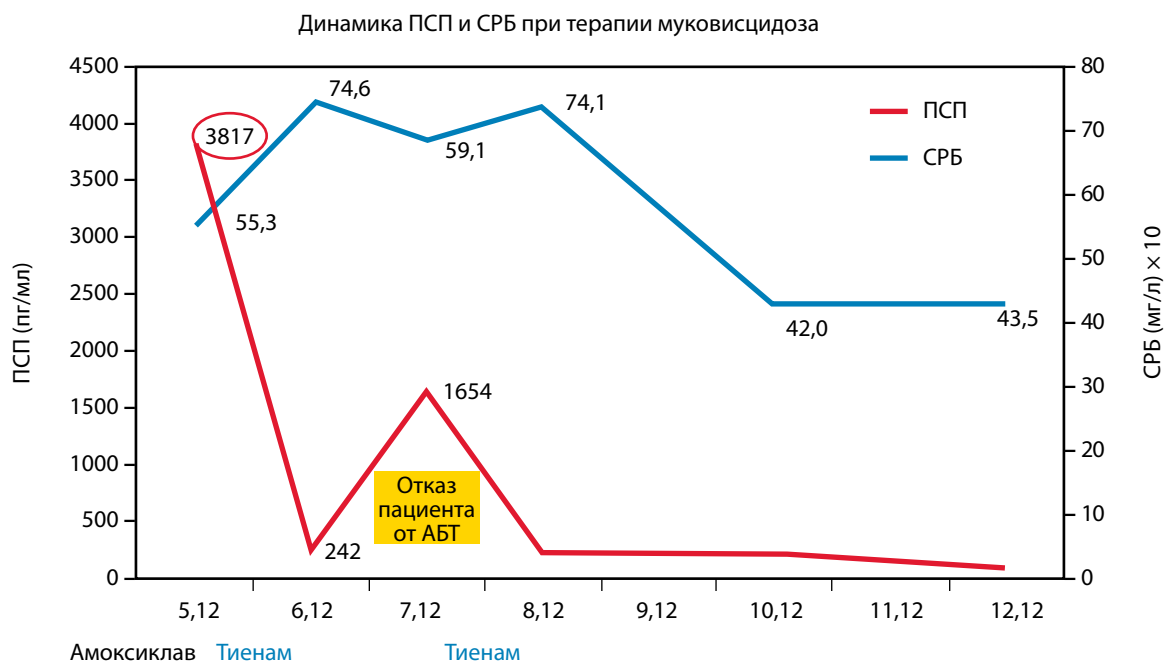


Рис. 15. Кинетика ПСП и СРБ при терапии обструктивного слизисто-гнойного бронхита [99]

Напомним, что при гнойном менингите новорожденных уровни ПСП в СМЖ были повышены, а в крови — нет, при этом гемокультуры были отрицательными, а результаты микробиологического анализа СМЖ — положительными [79].

Все это еще раз подчеркивает научную и практическую актуальность исследований механизмов повышения ПСП и их диагностического значения.

#### **Пресепсин при сердечной недостаточности и остром коронарном синдроме**

Воспаление играет главную роль в патогенезе атеросклероза и патофизиологии острых коронарных событий. Недавние исследования показали, что, в частности, экспрессия рецептора TLR4, связанного с циркулирующими моноцитами CD14+, также может играть кардинальную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Так, активация моноцитов может происходить при ишемии, гипоксии, расширении левого желудочка. В специальном исследовании наблюдали пациентов ( $n = 60$ ), поступивших в ОНТ с острой сердечной недостаточностью (ОСН), у которых измерялись ПСП и мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). Пациенты с инфарктом миокарда или сепсисом из исследуемой группы были исключены.

При поступлении уровни NT-proBNP варьировали в диапазоне 361–27287 нг/л, за период наблюдения 2 года 24 (41,7 %) пациента умерли. У выживших и не выживших исходные уровни ПСП (пг/мл) составляли 763 (601–1144) против 1141 (1069–1712); ПКТ (нг/мл) — 0,022 (0,02–0,037) против 0,044 (0,02–0,13); СРБ (мг/л) 13,1 (3,8–25,3) против 25,1 (7,28–62,0); NT-proBNP (нг/л) — 5453 (1901–6919).

Значения AUC ROC для прогнозирования неблагоприятных исходов при ОСН составляли: для ПСП — 0,789, для ПКТ — 0,667, для СРБ — 0,640, для NT-proBNP — 0,607.

Авторы отмечают, что «неожиданно обнаружено, что ПСП — наилучший прогностический маркер для предсказания смертности у пациентов, поступивших в ОНТ с диагнозом ОСН» [100].

В следующем исследовании наблюдались здоровые добровольцы ( $n = 112$ ), пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) низкой тяжести ( $n = 40$ ) и пациенты с загрудинной болью и диспноэ ( $n = 106$ ) [101]. При выписке диагнозы были следующими: у 17 пациентов — нестабильная стенокардия, у 29 — инфаркт миокарда без элевации ST-сегмента (ИМБСТ), у 60 — ОСН.

Уровни ПСП (пг/мл) составляли:

- контроль: 95-я перцентиль — 258 (237–276), 99-я перцентиль — 304 (288–320);
- при ХСН — 198 (173–221);
- при нестабильной стенокардии — 435 (321–610);

— при ИМБСТ — 715 (503–1015);

— при ОСН — 1009 (723–1501).

Для нестабильной стенокардии значение AUC ROC составляло 0,992, для ИМБСТ — 0,982. При пограничном уровне ПСП 304 пг/мл чувствительность для диагностики ИМБСТ составляла 100 %, специфичность — 98,2 %.

Авторы полагают, что «уровни ПСП имеют сильную связь с тяжестью кардиальных заболеваний и отражают течение воспалительного процесса в патогенезе кардиоваскулярной патологии» [101].

Существенно, что и ПКТ повышается при кардиальных патологиях, притом не только при острых, но и при хронических. Приводим некоторые примеры.

При наблюдении в течение 3,6 года пациентов ( $n = 2131$ ) с заболеваниями коронарных артерий оказалось, что при кардиоваскулярной смертности уровни ПКТ (нг/мл) составляли 0,021 (0,012–0,036) против 0,015 (0,010–0,023) при благоприятных исходах. У пациентов с острым коронарным синдромом ПКТ (нг/мл) составлял 0,016 (0,011–0,027) против 0,014 (0,009–0,014) при нестабильной стенокардии [102]. Показательна кинетика ПКТ при поступлении ( $n = 60$ ) с симптомами острого инфаркта миокарда. ПКТ (нг/мл, медиана) при поступлении составлял 1,3; через 12–24 ч — 3,57 (2,89–4,55). При этом ПКТ повышался раньше, чем креатинкиназа МВ. Снижение ПКТ до  $< 0,5$  нг/мл наблюдалось на 7-й день [103].

Показательны результаты наблюдения кардиологических пациентов ( $n = 52$ ), поступивших в ОИТ. Из них: 4 — с кардиогенным шоком после инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST (ИМСТ); 15 — с несложившимся ИМСТ; 24 — с ИМБСТ или нестабильной стенокардией. Инфекции были исключены у всех пациентов.

Уровни ПКТ (нг/мл) и СРБ (мг/л) составляли:

- при ИМБСТ: ПКТ — 0,04 (0,03–0,05), СРБ — 8,0 (7,0–17,0);
- при ИМСТ: ПКТ — 0,05 (0,04–0,19), СРБ — 20,0 (9,0–139,0);
- при кардиогенном шоке: ПКТ — 6,61 (1,07–35,90), СРБ — 86,5 (28,8–231,0) [104].

Таким образом, при диагностике сепсиса у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями следует учитывать, что тяжесть указанных патологий может быть связана с повышением уровней маркеров сепсиса вне зависимости от наличия системных инфекций.

#### **Заключение**

1. ПСП — это принципиально новый маркер бактериальных и грибковых системных инфекций.

2. Механизм продукции ПСП при индукции сепсиса и его течении отличается от характерного для традиционных маркеров сепсиса, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ и СРБ.



3. Механизм продукции ПСП связан преимущественно с активацией фагоцитоза, детали этого механизма и роль ПСП в патогенезе системных инфекций мало изучены.

4. При развитии системных инфекций ПСП повышается раньше, чем другие маркеры сепсиса, и независимо от их повышения или снижения.

5. ПСП со 100 % надежностью, впоследствии подтвержденной гемокультурами:

а) диагностирует сепсис до манифестации его клинических симптомов, что позволяет своевременно начинать терапию;

б) прогнозирует благоприятные и неблагоприятные исходы.

6. При мониторинге сепсиса ПСП в отличие от других маркеров:

а) надежно отражает реальную динамику его тяжести;

б) быстро и адекватно изменяется в зависимости от эффективности терапии;

в) прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические характеристики сепсиса и уровни ПКТ временно нормализуются.

7. При хирургии, травмах и ожогах в отсутствие присоединения инфекции ПСП не повышается.

8. ПСП также повышается при инфекционных осложнениях таких патологий, как пневмония, обструктивный гнойно-слизистый бронхит, при гнойно-септических осложнениях острого панкреатита, при септическом шоке при лейкопении, при РА, циррозе печени, в частности вызванном вирусом гепатита С, и, вероятно, при некоторых других заболеваниях.

9. Результаты международных и отечественных исследований позволяют считать, что ПСП — весьма эффективный маркер ранней диагностики и мониторинга системных инфекций.

10. Предварительные результаты позволяют считать, что ПСП — весьма перспективный маркер инфекционных осложнений при заболеваниях различной этиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Moore L.J., Moore F.A., Todd S.R. et al. Sepsis in general surgery: the 2005–2007 national surgical quality improvement program perspective. *Arch Surg* 2010;145(7):695–700.
- Kumar G., Kumar N., Taneja A. Nationwide trends of severe sepsis in the 21<sup>st</sup> century (2000–2007). *Chest* 2011;140(5):1223–31.
- Lagu T., Rothberg M.B., Shieh M.S. et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012;40(3):754–61.
- Namas R., Zamora R., Namas R. et al. Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *J Crit Care* 2012;27(3):314.e1–11.
- Mayr F.B., Yende S., Angus D.C. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;5(1):4–11.
- Horeczko T., Green J.P., Panacek E.A. Epidemiology of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in the Emergency Department. *West J Emerg Med* 2014;15(3):329–36.
- Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303–10.
- Moore L.J., Moore F.A. Early diagnosis and evidence-based care of surgical sepsis. *J Intensive Care Med* 2013;28(2):107–17.
- Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(7):686–93.
- Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589–96.
- Kumar A., Ellis P., Arabi Y. et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136(5):1237–48.
- Marshall J.C., Reinhart K.; International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009;37(7):2290–8.
- Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14(1):R15.
- Samraj R.S., Zingarelli B., Wong H.R. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock* 2013;40(5):358–65.
- Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin* 2011;27(2):253–63.
- Vincent J.L., Donadello K., Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin* 2011;27(2):241–51.
- Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin in bacterial infections — hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135(31–32):451–60.
- Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1. Клинико-лабораторный консилиум. 2008;6(25):46–52. [Vělkov V.V. Procalcitonin and C-reactive protein in the state-of-art laboratory diagnostics. Part 1. Kliniko-laboratornyi konsilium = Clinical and Laboratory Consultation. 2008;6(25):46–52. (In Russ.)].
- Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2. Клинико-лабораторный консилиум. 2009;1(26):34–48. [Vělkov V.V. Procalcitonin and C-reactive protein in the state-of-art laboratory diagnostics. Part 2. Kliniko-laboratornyi konsilium = Clinical and Laboratory Consultation. 2009;1(26):34–48 (In Russ.)].
- Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? *JICS* 2013;14(3):226–30.
- Biller K., Fae F., Germann R. et al. How reliable is procalcitonin as an inflammatory marker? *Laboratoriums Medizin* 2012;35(6):1–6.
- Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34(4):263–73.
- Sridharan P., Chamberlain R.S. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt)* 2013;14(6):489–511.
- Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N. et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother* 2005;11(5):234–8.
- Endo S., Takahashi G., Shozushima T. et al. Usefulness of presepsin (soluble CD14

subtype) as a diagnostic marker for sepsis. JAAM 2012;23:27–38.

26. Вельков В.В. Пресепсин — новый высокоэффективный биомаркер сепсиса. Клинико-лабораторный консилиум. 2012;2(42):56–62. [Velkov V.V. Presepsin as a new highly efficient sepsis biomarker. Kliniko-laboratornyi konsilium = Clinical and laboratory consultation. 2012;2(42):56–62. (In Russ.)].
27. Agilli M., Sener I., Yesildal F. et al. A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin. J Investig Biochem 2012;1(1):55–7.
28. Faix J.D. Presepsin — the new kid on the sepsis block. Clin Biochem 2014;47(7–8):503–4.
29. Pizzolato E., Ulla M., Galluzzo C. et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. Clin Chem Lab Med 2014;52(10):1395–400.
30. Zou Q., Wen W., Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. World J Emerg Med 2014;5(1):16–9.
31. Окамура И., Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса. Лаборатория 2014;(1):9–10. [Okamura I., Tome R. Presepsin: a new biomarker for forecasting and diagnostics of sepsis. Laboratoriya = Laboratory 2014;(1):9–10. (In Russ.)].
32. Antal-Szalmar P. Evaluation of CD14 in host defense. Eur J Clin Invest 2000;30(2):167–79.
33. Bas S., Gauthier B.R., Spenato U. et al. CD14 is an acute phase protein. J Immunol 2004;172(7):4470–9.
34. Savedra R. Jr, Delude R.L., Ingalls R.R. et al. Mycobacterial lipoarabinomannan recognition requires a receptor that shares components of the endotoxin signaling system. J Immunol 1996;157(6):2549–54.
35. Sellati T.J., Bouis D.A., Kitchens R.L. et al. Treponema pallidum and Borrelia burgdorferi lipoproteins and synthetic lipopeptides activate monocyte cells via a CD14-dependent pathway distinct from that used by lipopolysaccharide. J Immunol 1998;160(11):5455–64.
36. Dziarski R., Tapping R.I., Tobias P.S. Binding of bacterial peptidoglycan to CD14. J Biol Chem 1998;273(15):8680–90.
37. Klein B.S. Role of cell surface molecules of Blastomyces dermatidis in the pathogenesis and immunobiology of blastomycosis. Semin Respir Infect 1997;12(3):198–205.
38. Hailman E., Lichenstein H.S., Wurfel M.M. et al. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. J Exp Med 1994;179(1):269–76.
39. Fan X., Stelter F., Menzel R. Structures in Bacillus subtilis are recognized by CD14 in lipopolysaccharide binding protein-dependent reaction. Infect Immun 1999;67(6):2964–8.
40. Hasebe A., Mu H.H., Washburn L.R. Inflammatory lipoproteins purified from a toxigenic and arthritogenic strain

of Mycoplasma arthritidis are dependent on Toll-like receptor 2 and CD14. Infect Immun 2007;75(4):1820–6.

41. Grunwald U., Krüger C., Westermann J. et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of solubilized CD14 in biological fluids. J Immunol Methods 1992;155(2):225–32.
42. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. Crit Care 2010;14(Suppl 2):19.
43. Dandona P., Nix D., Wilson M.F. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994;79(6):1605–8.
44. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. J Infect Chemother 2013;18(6):891–7.
45. Fukui Y., Okamura Y. Clinical performance of a point-of-care assay for measurement of presepsin in patients with bacteremia. Crit Care 2013;17(Suppl 4):58.
46. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. J Infect Chemother 2011;17(6):764–9.
47. Liu B., Chen Y.X., Yin Q. et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. Crit Care 2013;17(5):R244.
48. Kojika M., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA scores. Med Postgrad 2010;48:46–50.
49. Spanuth E., Ebel H., Ivandic B. et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin. 21<sup>st</sup> International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2011. Poster 0333.
50. Spanuth E., Wilhelm J., Loppnow H. et al. Utility of PATHFAST Presepsin in Septic Patients Admitted to the Emergency Room. 1<sup>st</sup> Central and Eastern European Sepsis Forum SepsEast. Budapest, September 19–23, 2012.
51. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M. et al. Diagnostic and prognostic value of Presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicentre prospective study. Crit Care 2013;17(4):R168.
52. Romualdo L.G., Torrella P.E., González M.V. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. Clin Biochem 2014;47(7–8):505–8.

53. Cebreiros-Lopez I., Noguera-Velasco J.A., Martinez-Ruiz A. et al. Correlation of Presepsin (SCD14-ST) with PCT in critically ill patients: Diagnostics usefulness in Sepsis. Euro Med Lab 2013. Poster M097.
54. Chenevier-Gobeaux C., Trabattoni E., Roelens M. et al. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? Clin Chim Acta 2014; 427:34–6.
55. Masson S., Caironi P., Spanuth E. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. Crit Care 2014;18(1):R6.
56. Shirakawa K. Diagnosis of respiratory tract infectious disease using urine specimens. European Patent Application EP 2711710 A1.
57. Sargentini V., Ceccarelli G., D'Alessandro M. et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. Clin Chem Lab Med 2015;53(4):567–73.
58. Spanuth E., Giannitis E. Diagnosis of sepsis and monitoring of weaning from mechanical ventilation in critical ill patients by PATHFAST Presepsin. 20<sup>th</sup> IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. May 19–23, 2013. Milano, Italy. T022.
59. Vodnik T., Kaljevic G., Tadicet T. et al. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. Clin Chem Lab Med 2013;51(10):2053–62.
60. Novelli G., Morabito V., Ferretti G. et al. Pathfast presepsin assay for early diagnosis of bacterial infections in surgical patients: preliminary study. Transplant Proc 2013;45(7):2750–3.
61. Демидова В.С., Ушакова Т.А., Звягин А.А. и др. Пресепсин в диагностике гнойных осложнений у хирургических больных и пациентов с ожоговой травмой при критических состояниях. Материалы XV сессии МНОАР 28 марта 2014 г. С. 16–7. [Demidova V.S., Ushakova T.A., Zvyagin A.A. et al. Presepsin in diagnostics of purulent complications of surgical patients and patients with burn injuries in critical states. Materials of the XV Session of the Moscow Scientific Society of Anesthesiologists and Resuscitators, March 28, 2014. Pp. 16–7 (In Russ.)].
62. Попов Д.А., Плющ М.Г., Овсенко С.Т. и др. Мониторинг уровня SCD14-ST (пре-сепсина) в предоперационном периоде у кардиохирургических больных. Анестезиология и реаниматология 2013;3:30–5. [Popov D.A., Plyushch M.G., Ovseyenko S.T. et al. Monitoring of the level of SCD14-ST (Presepsin) during the pre-surgery period of cardiac surgery patients. Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care 2013;3:30–5. (In Russ.)].
63. Свирко Ю.С., Кулагина И.В., Подкожнов Ю.К. и др. Использование пресепсина

в диагностике системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца. *Лаборатория* 2014;2:56. [Svirko Yu.S., Kulagina I.V., Podoksenov Yu.K. et al. Application of presepsin in diagnostics of systemic inflammatory response during the inflammatory period of cardiac surgery patients with ischemic heart disease. *Laboratoriya = Laboratory* 2014;2:56. (In Russ.)].

64. Полякова И.Н., Андросова М.В., Мазанов М.Х., Годков М.А. Динамика уровня пресеписина в крови у больных с ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения. VII научно-практическая конференция «Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ». Тезисы. Москва, 14 мая 2014 г. [Polyakova I.N., Androsova M.V., Mazanov M.Kh., Godkov M.A. Dynamics of the presepsin level in blood of patients with ischemic heart disease after surgeries in conditions of artificial blood circulation. The VII Research and Practical Conference "State-of-Art Technologies and Methods of Diagnostics of Various Disease Groups, Laboratory Analysis". Theses. Moscow, May 14, 2014. (In Russ.)].

65. Sponholz C., Sakr Y., Reinhart K., Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006;10(5):R145.

66. Aouifi A., Piriou V., Blanc P. et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999;83(4):602–7.

67. Cakir Madenci O., Yakupoğlu S., Benzonana N. et al. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns* 2013;40(4):664–9.

68. Beale R., Reinhart K., Brunkhorst F.M. et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection* 2009;37(3):222–32.

69. Gando S., Iba T., Eguchi Y. et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006;34(3):625–31.

70. Ishikura H., Nishida T., Murai A. et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit Care* 2014;18(1):R19.

71. Urbonas V., Eidukaitė A., Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine* 2013;62(1):34–7.

72. Makarova P., Galstyan G., Krechetova A. et al. Usefulness of presepsin (PSP) for assessment of sepsis in leukopenic patients (pts). *Abstr. 27th Annual Congress, ESICM LIVES 2014, Barcelona, Spain, 27 September – 1 October 2014. Crit Care* 2014.

73. Chiesa C., Natale F., Pascone R. et al. C reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta* 2011;412(11–12):1053–9.

74. Mussap M., Puxeddu E., Burrai P. et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(Suppl 5):51–3.

75. Casani A., Cocca F., Coletta C. et al. Presepsin values in health mature and near term neonates using new immunoassay: a preliminary study. *Abstract. J Pediatr Neonat Individualized Med* 2012;1(1):56.

76. Kwiatkowska-Gruca M., Behrendt J., Sonsala A. et al. Presepsyna (rozpuszczalny podtyp CD14-ST) jako diagnostyczny biomarker posocznicy u noworodków. *Pediatrica Polska* 2013;88(5):392–7.

77. Abd Elaziz H. Diagnosis of neonatal using different sepsis markers. *Abstract. 4th International Conference on Biomarkers and Clinical Research. July 15–17, 2013.*

78. Puxeddu E., Noto A., Mussap M. et al. Is soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin and early biomarker of neonatal sepsis? Yes it is. *Neonat Individualized Med* 2012;1(1):56.

79. Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Чумак Н.М. и др. Уровень пресеписина крови у новорожденных детей. *Лаборатория* 2014;2:31. [Kozlova E.M., Shun'kina G.L., Chumak N.M. et al. The level of presepsin fluid of newborn babies. *Laboratoriya = Laboratory* 2014;2:31. (In Russ.)].

80. Плющ М.Г., Рогальская Е.А., Самсонова Н.Н. и др. Информативность уровней пресеписина для стратификации риска у пациентов после операций на сердце и сосудах. *Лаборатория* 2014;2:49. [Plyushch M.G., Rogalskaya E.A., Samsonova N.N. et al. Informative nature of presepsin levels for stratification of risks of patients after cardiovascular surgeries. *Laboratoriya = Laboratory* 2014;2:49. (In Russ.)].

81. Malíčková K., Koucký M., Pařízek A. et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in preterm deliveries. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;1–26.

82. Tsuji S., Ohshima S., Yura A. et al. Serum presepsin (soluble CD14-subtypr) as a novel useful biomarker for infection in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):314.

83. Novelli G., Morabito V., Ferretti G. et al. Diagnostic value of presepsin in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2013;58(Suppl 1):S95–6.

84. Okasha H., Elgohary A., Abd El Moety A. et al. Diagnostic and prognostic value of serum

presepsin in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Abstracts of 24th ECCMID Congress. Barcelona, May 10–13, 2014.*

85. Смирнов Г.В., Красносельский М.Я., Фролков В.В. и др. Пресеписин – эффективный маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита. Эфферентная терапия 2014;20(1):30. [Smirnov G.V., Krasnoselskiy M.Ya., Frolov V.V. et al. Presepsin as an efficient marker of purulent and septic complications of acute pancreatitis. *Efferentnaya terapiya = Efferent Therapy* 2014;20(1):30. (In Russ.)].

86. Bagshaw S.M., George C., Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12(2):R47.

87. Matejovic M., Chvojka J., Radej J. et al. Sepsis and acute kidney injury are bidirectional. *Contrib Nephrol* 2011;174:78–88.

88. Mehta R.L., Bouchard J., Soroko S.B. et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011;37(2):241–8.

89. Lai T.S., Wang C.Y., Pan S.C. et al. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care* 2013;17(5):R231.

90. Maravic-Stojkovic V., Lausevic-Vuk L., Jovic M. et al. Levels of presepsin and midregion-proadrenomedullin in septic patients with end-stage renal disease after cardiovascular surgery: 1-year follow up study. *J Clin Exp Cardiol* 2014;5:5.

91. Nakamura Y., Ishikura H., Nishida T. et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in acute kidney injury patients. *Crit Care* 2013;17(Suppl 2):36.

92. Nakamura Y., Ishikura H., Ichiki R. et al. Usefulness of presepsin and procalcitonin levels in the diagnosis of sepsis in patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2014;18(Suppl 1):213.

93. Lu X.L., Xiao Z.H., Yang M.Y. et al. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(1):122–9.

94. Amour J., Birenbaum A., Langeron O. et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med* 2008;36:1147–54.

95. Hattori T., Nishiyama H., Kato H. et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *Am J Clin Pathol* 2014;141(1):43–51.

96. Яковлев А.Ю., Абрамов А.В., Серопян М.Ю. и др. Динамика лабораторных маркеров сепсиса при проведении селективной ЛПС-сорбции. *Лаборатория* 2014;2:69. [Yakovlev A.Yu., Abramov A.V., Seropyan M.Yu. et al. Dynamics of laboratory sepsis markers in the course of performance

of selective LPS sorption. *Laboratoriya = Laboratory* 2014;2:69. (In Russ.).

97. Яковлев А.Ю., Зайцев Р.М., Ниязатов А.А. и др. Динамика лабораторных маркеров сепсиса во время продленной вено-венозной гемофильтрации. *Медицинский альманах* 2013;3:148–9. [Yakovlev A.Yu., Zaitsev R.M., Niyazmatov A.A. et al. Dynamics of laboratory sepsis markers in the course of continuous venovenous hemofiltration. *Meditsinskiy al'manah = Medical Almanac* 2013;3:148–9. (In Russ.)].
98. Liu B., Yin Q., Chen Y.X. et al. Role of presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department. *Respir Med* 2014;108(8):1204–13.

99. Еремина Н.А., Ткаля Н.Г., Воронина Н.А. и др. Динамика пресепсина при антибактериальной терапии муковисцидоза на стадии обострения обструктивного слизисто-гнойного бронхита. Клинический случай. *Лаборатория* 2014;2:25. [Eryomina N.A., Tkalya N.G., Voronina N.A. et al. Presepsin dynamics in the antibacterial therapy of cystic fibrosis at the acute stage of obstructive mucopurulent bronchitis. Clinical case. *Laboratoriya = Laboratory* 2014;2:25. (In Russ.)].
100. Spanuth E., Hess G., Giannitsis E. et al. Comparison of sCD14-ST (presepsin) with eight biomarkers for mortality prediction in patients admitted with acute heart failure. 2014 AACC Annual Meeting Abstracts. B-331.

101. Spanuth E., Thomae R., Giannitsis E. Presepsin (sCD14-ST) in acute coronary syndromes and heart failure. 2014 AACC Annual Meeting Abstracts. B-343.
102. Sinning C.R., Sinning J.M., Schulz A. et al. Association of serum procalcitonin with cardiovascular prognosis in coronary artery disease. *Circ J* 2011;75(5):118–91.
103. Kafkas N., Venetsanou K., Patsilnakos S. et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card Care* 2008;10(1):30–6.
104. Picariello C., Lazzeri C., Chiostrì M. et al. Procalcitonin in patients with acute coronary syndromes and cardiogenic shock submitted to percutaneous coronary intervention. *Intern Emerg Med* 2009;4(5):403–8.



## П Р Е С С - Р Е Л И З

21–22

мая  
2015 г.,  
Сочи**Международная научно-практическая конференция  
«Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов  
у детей и взрослых»****Уважаемые коллеги!**

Проблема лечения ран и раневой инфекции с каждым годом становится все актуальнее, особенно в связи с участвовавшими природными и техногенными катастрофами. Местное и медикаментозное лечение является неотъемлемой частью протоколов комплексной терапии пациентов с ранами любой этиологии и локализации. В связи с этим РОО «Хирургическое общество – Раны и раневые инфекции», Министерство здравоохранения Краснодарского края, Управление здравоохранения администрации г. Сочи, ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, ГБУЗ г. Москвы «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы», ГБУЗ «НИИ – Краснодарская краевая больница № 1 им. проф. С.П. Очаповского», МБУЗ г. Сочи «Городская больница № 4», ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» запланировали проведение данного научного форума. Обладая огромным практическим опытом и передовыми медицинскими технологиями в лечении больных с ранами как в мирное время, так и при массовом поступлении пострадавших, организаторы конференции планируют проведение крайне актуального научного мероприятия, которое определит развитие данного направления хирургии на ближайшие годы. Эффективность развития процессов местного и медикаментозного лечения ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых всецело зависит от охвата специалистами практического звена всех субъектов РФ и их возможности посетить данное мероприятие. А потому организационный комитет обращает внимание всех заинтересованных лиц (главных врачей лечебно-профилактических учреждений, главных хирургов субъектов РФ, департаменты и министерства здравоохранения) на предстоящую Конференцию и рекомендует направить для участия в ней своих специалистов.

**Место проведения:** г. Сочи, ул. Черноморская, 4. Sea Galaxy Hotel Congress and Spa.

**Регистрация участников:** ежедневно с 8.00 до 15.00. Участие в Конференции осуществляется без уплаты регистрационных взносов!

**Вниманию участников Конференции!**

С 01.01.2014 вводится дифференцированный учет баллов за работу на Конференции, который отражается на сертификате: за каждый день участия по 3 балла, за доклад – 3 балла. Подробности уточняйте при регистрации.

**Адрес Оргкомитета:** 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России

**Контакты:** Митиш Валерий Афанасьевич тел.: +7 (495) 5145998; e-mail: mitish01@pochta.ru

Зотова Елена Михайловна тел.: +7 (499) 2366565, +79057447823; e-mail: zotova@ixv.ru, ezotova2008@mail.ru

Пасхалова Юлия Сергеевна тел.: +7 (905) 7176757; e-mail: paschalovaj@mail.ru

**Информация о Конференции на сайтах** [www.woundsurgery.ru](http://www.woundsurgery.ru), [www.общество-хирургов.рф](http://www.общество-хирургов.рф)

**АНОНС НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**  
**РОО «ХИРУРГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО – РАНЫ И РАНЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ»**  
**НА 2015–2016 ГГ.**

**21–22**мая  
2015 г.,  
Сочи

**Международная научно-практическая конференция**  
**«Местное и медикаментозное лечение ран и раневых инфекций»**

**16–19**ноября  
2015 г.,  
Москва

**2-й Международный конгресс**  
**«Сахарный диабет и хирургические инфекции»**

**16–17**мая  
2016 г.,  
Москва

**Международная научно-практическая конференция**  
**«Пластические операции в гнойной хирургии»**

**14–17**ноября  
2016 г.,  
Москва

**3-й Международный конгресс**  
**«Раны и раневые инфекции» с конференцией**  
**«Проблемы анестезии и интенсивной терапии раневых инфекций»**

# Информация для авторов

## Уважаемые коллеги!

**При оформлении статей, направляемых в журнал «Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченко», следует руководствоваться обновленными правилами.**

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

**Структура оригинальной статьи:** введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названиями учреждений; для оригинальных статей — структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме — 2000–5000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или “et al.” — в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно **не более 20–25 источников**, в обзорах литературы — **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

**Все поступающие статьи рецензируются.**

**Присланные материалы обратно не возвращаются.**

**Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.**

**Статьи направлять в редакцию по адресу:**

ws@woundsurgery.ru.

# Information for authors

## Dear colleagues!

**Please, follow the updated rules of articles presentation for the journal "Wounds and Wound Infections. B.M. Kostyuchonok Journal".**

1. The article shall be presented in digital form (on CD or floppy disc) together with the print out on A4 format paper in two copies (tables, diagrams, images, legends to pictures, list of references, summary shall be provided on separate sheets).

Font – Times New Roman, 14 pt, 1,5 interval. All pages shall be numbered.

2. The following should be stated on the first page: title of the article, initials and surnames of all authors, full name of institution (s), where the paper is prepared, its (their) full address including ZIP code.

The institution of employment is mandatory to be stated for each author.

The article shall be signed by all authors. After the end of the article, the following details shall be stated: **contact telephone numbers, business address including ZIP code, fax, e-mail and surname, name and patronymic in full, position, degree, academic title of the author(s)**, whom the Board of Editors will do correspondence with.

3. Volume of articles: original article – not more than 12 pages; description of some observations, notes of practical work – not more than 5 pages; literature review – not more than 20 pages; brief messages and letters to Board of Editors – 3 pages.

**Structure of original article:** introduction, materials and methods, results of research and their discussion, opinion (conclusions).

The articles shall be attached with **summary** in Russian, reflecting the contents of the paper, stating the title of the article, surnames and initials of authors, names of institutions; for original articles – structured summary (introduction, materials and methods, results etc.). Volume of summary shall be between 2000 and 5000 symbols with spaces. Number of key words shall be between 10 and 50.

4. Illustrative material:

- Photos shall be contrast; all pictures, charts and diagrams shall be clear.

- Photos shall be provided in original copies or in digital copies in format TIFF, JPG, CMYK with resolution at least 300 dpi (dots per inch).

- Schedules, diagrams and pictures shall be provided in format EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. If you cannot provide the files in such format, please, contact the Board of Editors.

- All pictures shall be numbered and provided with the legends. Legends to pictures shall be on a separate sheet. The picture shall indicate the "top" and the "bottom"; the fragments of the picture shall be designated with the lower case letters of Russian alphabet – «а», «б» etc. All abbreviations and designations, used on the picture, shall be stated in full in the legend under the picture.

- All tables shall be numbered and provided with the title. All abbreviations shall be stated in full in notes to the table.

- References to tables, pictures and other illustrative materials shall be included in proper places throughout the text of the article in parentheses, and their location shall be stated by the author by the form of square on the left margin of the article page.

5. Units of measurements shall be stated according to SI system.

All acronyms (abbreviations) in the text of the article shall be stated in full, when used for the first time. Please, do not use the uncommon acronyms.

Names of gens shall be written in italics, name of proteins – by normal font.

6. The article shall be attached with the list of references, prepared as follows:

- The list of references shall be in **order of citation**. All sources of references shall be numbered, and their numbering shall strictly comply with the numbering used in the text of the article. Please do not refer to the papers, which are not published yet.

- State for each source: surname and initial of authors (if authors are more than 4, state the first 3 authors, then «и др.» in the text in Russian or "et al." – in the text in English).

- When referring to the **article from the journal** state also the title of the article; title of the journal, year, volume, issue number, page number.

- When referring to the **monograph** state also full name of the book, place of publishing, publishing house, year of issue.

- When referring to **synopsis of thesis** state also full title of the thesis, whether it, Dr. Sci or Ph. D. thesis, year and place of issue.

- When referring to **data found on the Web**, state the link to the reference.

- All references to the literature shall be printed in Arabic figures in brackets (e. g. [5]).

- It is desirable that the number of referred papers in original articles **is not more than 20–25**, and in literature reviews – **not more than 60**.

7. Please do not submit previously published articles again to the Board of Editors.

8. All articles, including those prepared by the postgraduate students and applicants for Ph. D. degree upon the results of their own research, shall be accepted for publishing free of charge, on a first in first out principle.

**The articles, which do not correspond to above rules, will be rejected.**

**All received articles are refereed.**

**No received materials are sent back.**

**Board of Editors reserves the right to proofread the articles, submitted for publishing.**

**Please send the articles to:** ws@woundsurgery.ru.



## Универсальная анкета на вступление в Общество/подписку на журнал

### Шаг № 1: Выберите желаемую позицию и отметьте галочкой:

- ☐ **Вступление в Общество + годовая бесплатная подписка на специализированное издание:**  
РОО «Хирургическое общество – Раны и раневые инфекции» + журнал «Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко»
- ☐ **Платная подписка на издание – 2000 руб/год (для врачей – не членов Общества):**  
Журнал «Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко» (ежеквартально)

### Шаг № 2: Заполните форму для приема в члены организации (только для вступающих в Общество):

#### Заявление

Прошу принять меня \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ в члены \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_. Устав и цели деятельности организации признаю.  
Подпись \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /

### Шаг № 3: Заполните анкету:

Ф.И.О. ....  
Контактный телефон..... E-mail.....  
Учреждение.....  
Специальность.....  
Адрес доставки – домашний, рабочий (нужное подчеркнуть): Индекс .....  
Страна..... Регион..... Город.....  
Улица..... Дом..... Корпус/строение..... Квартира.....

### Шаг № 4: Если Вы вступаете в Общество, укажите также:

Паспортные данные (серия, номер, когда и кем выдан).....  
Должность.....  
Узкая специализация.....  
Ученая степень, звание.....  
Ф.И.О. и должность руководителя.....  
Ф.И.О. зав. отделением.....  
Способ получения удостоверения члена Общества (нужное подчеркнуть): лично, на ближайшем мероприятии Общества; почтой России на адрес, указанный в анкете

### Шаг № 5: Подпишите и оставьте заполненную анкету на стенде или пришлите по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15 или по факсу +7 (499) 929-96-19

**Шаг № 6: Для самостоятельной регистрации на сайте уточните перечень документов, необходимых для вступления в члены Общества: возьмите памятку и комплект на стенде или на сайте [www.woundsurgery.ru](http://www.woundsurgery.ru) и вышлите нам сканы документов и платежей по электронной почте [ws@woundsurgery.ru](mailto:ws@woundsurgery.ru)**

### Шаг № 7: В соответствии с требованиями ст. 9 ФЗ РФ от 27.06.2006 г. № 152-ФЗ подтверждаю свое согласие на обработку РОО «Хирургическое общество – Раны и раневые инфекции» моих персональных данных

Подпись \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.  
Ф.И.О. \_\_\_\_\_ подпись \_\_\_\_\_ дата заполнения анкеты \_\_\_\_\_

**Благодарим за проявленный интерес и потраченное время!**





Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

## НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



## НАШИ КНИГИ



Книги и наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:  
г. Москва, Каширское ш., 24, стр. 15  
и по телефону:  
+7 (499) 929-96-19.  
Адрес электронной почты:  
[abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

## НАШИ САЙТЫ



[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)



[www.oncoproct.ru](http://www.oncoproct.ru)



[www.roou.ru](http://www.roou.ru)



[www.hnonco.ru](http://www.hnonco.ru)



[www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru)



[www.urotoday.ru](http://www.urotoday.ru)



[www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)

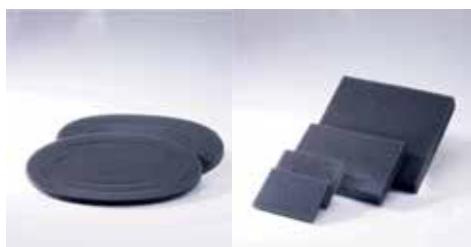


[www.breastcancersociety.ru](http://www.breastcancersociety.ru)

## Система для лечения ран управляемым разряжением SUPRASORB CNP

позволяет применять метод NPWT для лечения ран различной степени «тяжести», поверхностных и глубоких, слабо и сильно экссудующих, в условиях стационара и амбулаторно.

Выбор модели устройства Suprasorb CNP (стационарная или переносная) и широкий ассортимент расходных материалов позволяют оптимизировать процесс лечения, сделав его эффективным и экономически обоснованным.



## Серия повязок для влажного заживления ран SUPRASORB

Повязки серии Suprasorb защищают рану и создают благоприятные условия для её заживления. Выполняя функцию кожи, повязки Suprasorb позволяют ране "дышать", но препятствуют проникновению микроорганизмов и влаги. Нет необходимости в частой смене повязки, что делает лечение более щадящим для пациента и экономит время персонала, а в целом снижает общую стоимость лечения.



- A** Кальций альгинат
- A** +Ag Кальций альгинат
- X** Повязка-гидробаланс
- X** +PHMB Повязка-гидробаланс
- C** Коллагеновая повязка
- P** Полиуретановая пористая повязка
- H** Гидроколлоидная повязка
- F** Пленочная повязка
- G** Гидрогель



# СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРЕВЯЗОЧНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ РАН

**silkofix®**  
PROFESSIONAL

Эпителизация	<b>Fibrotul</b> <b>Fibrotul Ag</b> <b>Fibrogel Ag</b> <b>Fibrocold Ag</b>	ГЛУБИНА РАНЫ
Регенерация	<b>Fibrosorb</b> <b>Silkofix Povi</b> <b>Fibroclean Ag</b>	СТЕПЕНЬ ЭКССУДАЦИИ
Воспаление		ФИКСАЦИЯ НА ПОВРЕЖДЕННОЙ КОЖЕ ЗДОРОВОЙ КОЖЕ
Сухой некроз	<b>Fibrogel Ag Plus</b>	ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ АБСОРБЦИЯ ФИКСАЦИЯ
ФАЗЫ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА		ВОЗДУХОПРОНИЦАЕМАЯ
		ВЛАГОСТОЙКАЯ

**Silkofix Professional** – новый бренд созданный специально для местного лечения и ухода за ранами.

Группа перевязочных средств с яркой приставкой в названиях FIBRO, от англ. Fibre – волокно (о тканях организма человека), а значит разработана с заботой о пациенте.

Компания Медком-МП, обладая накопленным опытом в специализированном продвижении и высокопрофессиональными кадрами, представляет разработку собственной линейки современных перевязочных средств под маркой **Silkofix Professional**.

Повязки **Silkofix Professional** – повязки нового уровня, которые существенно расширяют внедрение инновационных методик местного лечения ран в ежедневную врачебную практику и делает их доступными всем пациентам.



\*умный, эффективный, простой