

Профилактика раневых инфекций при ограниченных повреждениях кожи

И.П.Левчук, М.В.Костюченко✉, А.П.Назаров

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2
✉boxmarina@yandex.ru

Прогрессивное развитие резистентности микроорганизмов к антибиотикам лимитирует их широкое системное применение с профилактической целью при локальных повреждениях кожи в пользу более тяжелых травм. Местное применение препаратов на основе комбинации антибиотиков и серебра обладает значительным преимуществом в профилактике инфекционного процесса в области раны по сравнению с монопрепаратами, а также противогрибковым и противовирусным эффектами. Данные комбинации взаимно потенцируют противомикробный эффект и позволяют применять более низкие дозы.

Ключевые слова: повреждения кожи, профилактика раневой инфекции, серебро.

Для цитирования: Левчук И.П., Костюченко М.В., Назаров А.П. Профилактика раневых инфекций при ограниченных повреждениях кожи. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.2. Хирургия): 19–22. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.19-22

REVIEW

Prevention of wound infections and skin damage

I.P.Levchuk, M.V.Kostyuchenko✉, A.P.Nazarov

N.I.Pirogov Pediatrics Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125412, Russian Federation, Moscow, ul. Taldomskaia, d. 2
✉boxmarina@yandex.ru

Progressive development of microorganisms' resistance to antibiotics limits their widespread systematic application of prophylactic for local skin damage in favor of more severe injuries. Local application of preparations on the basis of a combination of antibiotics and silver has a significant advantage in the prevention of infectious process in the wound area compared with the individual drugs also possess antifungal and antiviral effect. These combinations are mutually potentiate the antimicrobial effect and allow the use of lower doses.

Key words: skin damage, prevention of wound infections, silver.

For citation: Levchuk I.P., Kostyuchenko M.V., Nazarov A.P. Prevention of wound infections and skin damage. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.2. Surgery): 19–22. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.19-22

В результате чрезвычайных ситуаций и при несчастных случаях практически 90% составляют ушибы, раны и ссадины. При этом все раны, полученные в нестерильных условиях, являются инфицированными. Присоединение и рост бактериальной флоры в ране провоцируют развитие воспалительного процесса, сопровождающегося повышением местной температуры, гиперемией, болью и нарушением функции той части тела, где локализована рана.

В норме микроорганизмы, находящиеся на коже человека, не причиняют вреда. Но при ранениях нарушается целостность кожного покрова, меняются гистохимические параметры тканей, разрушается защитная, барьерная функция кожи, дестабилизируются влажность и проницаемость. В этот момент, попадая на раневую поверхность, как транзиторная, так и резидентная микрофлора может служить причиной выраженных воспалительных, гнойных процессов (см. таблицу).

На выраженность развития воспалительного процесса в инфицированных ранах оказывают влияние нарушения иммунной функции организма, а также хронические заболевания, такие как сахарный диабет, обуславливающий высокую обсемененность тканей на фоне сниженной общей и местной иммунной реакции и угнетенной фагоцитарной активности, а также преобладание воспалительного компонента над репаративным, паренхиматозный диспротеиноз и жировая дистрофия кожи как нарушение микроциркуляции и тканевого метаболизма и предрасполагающий фактор раневых осложнений [2].

В настоящий момент с целью предотвращения раневой инфекции общепринятым является раннее назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия при лечении любых ран. Немаловажным компонентом в профилактике и лечении ран и раневой инфекции является местное применение антибактериальных препаратов,

Микрофлора кожи человека [1]	
Резидентная	Транзиторная
Нормальная, постоянная, колонизирующая (постоянно живет и размножается на коже)	В норме отсутствует, может находиться после контакта с контаминированными объектами окружающей среды, больными людьми
Численность – 10^2 – 10^3 на 1 см^2 . Примерно 10–20% из этого количества может находиться в глубоких слоях кожи, в том числе в сальных и потовых железах, волосных фолликулах. Наибольшее количество резидентных микробов на руках обнаруживается вокруг ногтей и в меньшей степени – между пальцами	Как правило, сохраняется на коже короткое время (редко более 24 ч), может быть удалена с помощью обычного мытья рук или при использовании антисептических средств. При повреждении кожи способна длительно колонизировать и инфицировать кожу, формируя при этом новую, гораздо более опасную резидентную (но не нормальную) флору
Представлена преимущественно коагулазонегативными кокками (прежде всего <i>Staphylococcus epidermidis</i>) и дифтероидами (<i>Corinebacterium spp.</i>); грамотрицательные бактерии редко являются резидентными, однако некоторые энтеробактерии, прежде всего клебсиеллы, могут выживать или даже размножаться на коже несколько дней; <i>S. aureus</i> обнаруживается примерно у 20% здоровых людей	Может быть представлена различными более опасными микроорганизмами (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> и другие грамотрицательные бактерии, <i>S. aureus</i> , вирусы и грибы, <i>C. albicans</i> , ротавирусы и др.)

минимизирующее общие реакции организма на химические агенты, но в то же время позволяющее донести до пункта назначения все лекарственные компоненты – открытая раневая поверхность обеспечивает высокую биодоступность тканям в области повреждения. Однако повсеместное применение антибактериальной терапии, несмотря на существенные плюсы, имеет и недостатки. В последние десятилетия появились многочисленные микроорганизмы, обладающие резистентностью даже к сильным современным препаратам, у пациентов все чаще наблюдаются токсические и аллергические реакции на различные антибиотики, органические дисфункции при систематическом и системном применении [3]. Антибиотики не воздействуют на грибковую инфекцию и вирусы, что требует введения дополнительных компонентов. Полиэтиологичность и все чаще полирезистентность микрофлоры ран вызывают трудности в выборе антибактериальных препаратов. Все это заставляет продолжать поиск методов профилактики и лечения инфицированных ран.

До эры антибиотиков с целью лечения раневых инфекций применяли серебро и его соединения. В хирургии с XV в. активно использовался нитрат серебра, обладающий в разведении 0,5% антибактериальным эффектом, а в высокой концентрации – прижигающими свойствами. Серебро как микроэлемент, обеспечивающий нормальное функционирование органов и систем, обладает иммунокорригирующими и иммуномодулирующими свойствами, повышает специфическую защиту организма, особенно при ослабленном иммунитете. Серебро способно уменьшать аллергический дерматит, в концентрациях 10–20 мкг/мл подавляет фактор некроза опухолей и интерлейкин (ИЛ)-12, ИЛ-1 β , ИЛ-6, участвует в апоптозе клеток воспаления, ускоряет переход раны от воспаления к регенерации путем увеличения концентрации эпителиального фактора роста после нанесения [4, 5].

Как показали исследования более поздних лет, ионы серебра обладают выраженной широкого спектра противомикробной и противовирусной активностью, в том числе и на устойчивые к антибиотикам штаммы (метициллин-устойчивый золотистый стафилококк, ванкомицин-устойчивый энтерококк), грамотрицательные штаммы с большим адгезивным потенциалом и быстрым формированием биопленок [6–8]. Все положительные эффекты применения серебра обусловлены взаимодействием ионов серебра с клеточной мембраной. Под воздействием катиона серебра модифицируется слой фосфолипидов, и клетка начинает быстро терять протоны через мембранные каналы, фосфолипиды и белки, генерируются свободные радикалы, разрушающие клеточную стенку, входят внутрь клетки и нарушают транскрипцию, вступают во взаимодействие с тиоловыми группами ферментов клетки, например с дегидрогеназой-2 в дыхательной системе, что приводит к формированию гидроксильных радикалов, атакующих клетку и повреждающих ДНК [5]. Таким образом, происходят нарушение репродукции бактерий и прямое разрушение за счет изменения мембраны. Антибактериальный эффект частиц серебра зависит от их размера и формы: оптимальным для проникновения непосредственно в клетки бактерий является размер 1–10 нм, вытянутые треугольные частицы более эффективны, чем шаровидные и палочковидные [9].

Выраженный фунгицидный эффект широкого спектра проявляется в концентрации 0,1 мг/л – доказано подавление *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *Trichophyton mentagrophytes* и других грибов путем разрушения клеточной мембраны [4, 10]. Противовирусная активность серебра связана с блокадой начальной фазы жизни вируса в клетке за счет связывания гликопротеина (gp120 для HIV-1), также наблюдается вируцидное действие после выхода вируса из клетки, эффект отмечается в отношении

Рис. 1. Динамика гибели штаммов *Staphylococcus aureus* в растворах коллоидного серебра и неомицина [14].

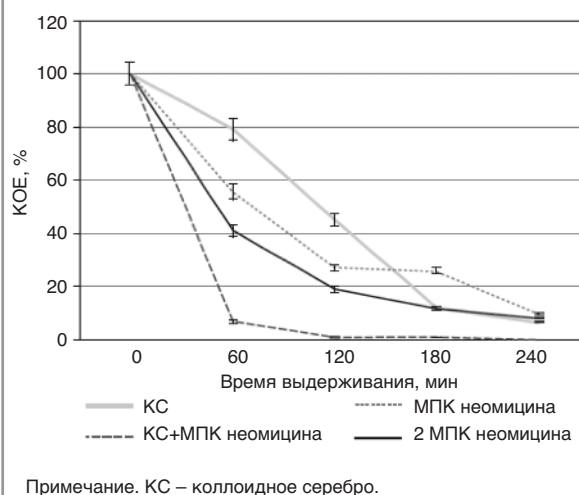
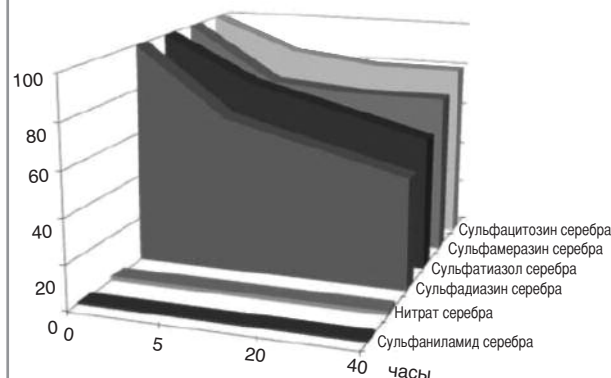


Рис. 2. Освобождение ионов серебра из различных препаратов после нанесения на рану [5].



HIV-1, гепатита В, герпеса 1-го типа и многих респираторных вирусов [11].

Также отмечено, что патогенная флора более чувствительна к ионам серебра, чем непатогенная, что обуславливает некоторую избирательность в отличие от эффекта применения антибиотиков [4]. Для микроорганизмов летальной является концентрация 10^5 – 10^7 ионов серебра, для человека – 6,35 г, токсический эффект для тканей возможен в концентрации, превышающей 1%; аргирия и аргироз (отложение серебра в коже, подкожной клетчатке и органах) наблюдаются при применении серебра внутрь с накоплением около 1 г, длительное применение серебра может спровоцировать жировую дегенерацию печени, почек, изменения клеток крови [12]. При местном применении осложнения, вызванные препаратами серебра, минимальны.

Однако и к серебру возможно развитие устойчивости. Так, в лабораторных условиях показано, что его применение в низких концентрациях на протяжении длительного времени приводит к увеличению резистентности госпитальных штаммов в ожоговых отделениях [13].

Учитывая недостатки применения антибактериальных препаратов и серебра изолированно, Ч.Фокс в 1968 г. предложил их комбинированное использование в виде сульфадиазина серебра, обладающего широким спектром антибактериальной активности. В дальнейшем учеными были разработаны многочисленные комбинации серебра с антибиотиками, что обеспечивало более быструю гибель микроорганизмов в ране при использовании меньших кон-

концентраций веществ. Наглядным примером может служить исследование ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»: увеличение минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибактериального препарата вдвое не повышает скорость гибели микроорганизмов, но в комбинации наблюдается 100% бактерицидный эффект после 3 ч взаимодействия (рис. 1).

Многочисленными исследованиями показано, что серебро в составе комплекса с антибиотиком угнетает адгезивную активность бактерий и потенцирует его, позволяя минимизировать дозировку обоих компонентов [15]. Наиболее интересным комплексом, как показали Fox и Modak в 1974 г., явился сульфатазол серебра, который обеспечивает постепенное и равномерное освобождение ионов металла в ране, обладая небольшой растворимостью. В результате после местного применения концентрация активного вещества в ране длительно поддерживается на одинаковом уровне (рис. 2).

Сульфатазол серебра – антибактериальный препарат местного применения, обладающий выраженным антимикробным действием на широкий спектр возбудителей раневой инфекции, включая *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Actinomyces israelii*, *Clamidia spp.*, *Clostridium spp.* и другие и способствующий заживлению ран (трофических, гнойных и т.д.). Препарат обеспечивает их эффективную защиту от инфицирования, сокращает время лечения. Механизм противомикробного действия сульфатазола – угнетение роста и размножения микробов – связан с конкурентным антагонизмом с парааминобензойной кислотой и угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты и в конечном итоге ее активного метаболита – тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов микробной клетки. Присутствующие в препарате ионы серебра усиливают антибактериальное действие сульфаниламида – тормозят рост и деление бактерий путем связывания с дезоксирибонуклеиновой кислотой микробной клетки. Кроме того, ионы серебра ослабляют сенсibiliзирующие свойства сульфаниламида [5, 16]. Препарат не теряет своей актуальности в хирургии.

Сульфатазол серебра выпускается в форме 2% крема (Аргосульфан®), при местном нанесении проникает в рану на несколько миллиметров, системного влияния не оказывает. Препарат наносят на раневую поверхность с соблюдением условий стерильности толщиной 2 мм с частотой 2–3 раза в день, гидрофильная основа крема обеспечивает активную гидратацию и анальгетический эффект, крем «протезирует» барьерную функцию кожи в области раны, ионы серебра медленно и равномерно высвобождаются в эффективных, но нетоксичных для пациента концентрациях. Простота применения позволяет использовать препарат пострадавшими на амбулаторном лечении. Применение препарата у пациентов с сахарным диабетом показало значительное снижение частоты нагноения ран – ниже на 15–19% по сравнению с пролеченными больными с применением хлоргексидина или левосина, и ускорение процессов регенерации, купирование перифокального воспаления к 3–5-м суткам [17].

Сульфатазол серебра также применяется при инфицированных ранах, трофических язвах, микробной экземе, пиодермиях, пролежнях. Крем Аргосульфан® в комплексной терапии больных с длительно незаживающими ранами оказался высокоэффективным, показал хорошую переносимость и удобство в применении, что было подтверждено в исследовании, проведенном с участием 47 больных с длительно незаживающими ранами. В результате применения Аргосульфана полная эпителизация трофических язв у больных с хронической венозной недостаточностью, облитерирующим эндартериитом и липоидным некробиозом

наступила у 10 (41,7%) пациентов, частичный регресс – у 14 (58,3%). Явления пиодермии разрешились у 7 (87,5%) больных, значительно уменьшились – у 1 (12,5%). Трещины в области ладоней и подошв на фоне разрешения тилотической экземы зажили у всех 15 (100%) пациентов [18].

Таким образом, прогрессивное развитие резистентности микроорганизмов к антибиотикам лимитирует их широкое системное применение с лечебно-профилактической целью при локальных повреждениях кожи. Для этой цели целесообразно местное применение комбинированных препаратов на основе антибиотиков и серебра, взаимно потенцирующих действие друг друга. Кремы с серебром и антибиотиками являются достаточно эффективным комплексным противовоспалительным, антибактериальным, противогрибковым и противовирусным средством.

Литература/References

- Зуева Л.П. и др. Гигиена рук и использование перчаток в ЛПУ. М., 2007. / Zueva L.P. i dr. Gigena ruk i ispol'zovanie perchatok v LPU. M., 2007. [in Russian]
- Ефимов Е.В., Хорошкевич А.В. Особенности раневого процесса на фоне сахарного диабета. Раны и раневые инфекции. Журн. им. проф. Б.М.Костюченка. 2015; 3: 30–5. / Efimov E.V., Khoroshkevich A.V. Osobennosti ranevogo protsessa na fone sakharnogo diabeta. Rany i ranevye infektsii. Zhurn. im. prof. B.M.Kostiuchenka. 2015; 3: 30–5. [in Russian]
- Geisinger E, Isberg RR. Interplay Between Antibiotic Resistance and Virulence During Disease Promoted by Multidrug-Resistant Bacteria. J Infect Dis 2017; 215 (Suppl. 1): S9–S17.
- Букина Ю.А., Сергеева Е.А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра. Вестн. Казанского технологического университета. 2012; 14: 170–2. / Bukina Yu.A., Sergeeva E.A. Antibakterial'nye svoystva i mekhanizm bakteritsidnogo deystviia nanochastits i ionov serebra. Vestn. Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta. 2012; 14: 170–2. [in Russian]
- Привольнев В.В., Забросов В.С., Даниленков Н.В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран. Вестн. Смоленской государственной медицинской академии. 2015; 3: 85–91. / Privol'nev V.V., Zabrosav V.S., Danilenkov N.V. Preparaty serebra v mestnom lechenii infitsirovannykh ran. Vestn. Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii. 2015; 3: 85–91. [in Russian]
- Ulkur E et al. Comparison of silver-coated dressing (Acticoat(TM)), chlorhexidine acetate 0,5% (Bactigrass(TM)), and silver sulfadiazine 1% (Silverdin(R)) for topical antibacterial effect in Pseudomonas aeruginosacontaminated, full-skin thickness burn wounds in rats. J Burn Care Res 2005; 26 (5): 430–3.
- Вельмакин С.Е., Сакулина Л.Б., Шаповал О.Г. Влияние наночастиц серебра на адгезивную активность штаммов Escherichia coli и Pseudomonas aeruginosa. Bull Med Int Conferenc 2013; 3 (Issue 2): 222. / Vel'makin S.E., Sakulina L.B., Shapoval O.G. Vlianie nanochastits serebra na adgezivnuiu aktivnost' shtammov Escherichia coli i Pseudomonas aeruginosa. Bull Med Int Conferenc 2013; 3 (Issue 2): 222. [in Russian]
- Kalan LR, Pepin DM, Ul-Haq I et al. Targeting biofilms of multidrug-resistant bacteria with silver oxynitrate. Int J Antimicrob Agents 2017. PII: S0924-8579(17)30106-1
- Loo C, Lowery A, Halas N. Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy. Nano Lett 2005; 5: 709–11.
- Jung JH, Oh HC, Noh HS. Metal nanoparticle generation using a small ceramic heater with a local heating area. J Aerosol Sci 2006; 37: 1662–70.
- Kim KJ, Sung WS, Suh BK. Antifungal activity and mode of action of silver nano-particles on Candida albicans. Biometals 2009; 22: 235–42.
- Довнар Р.И. Антибактериальный эффект бинта медицинского марлевого, содержащего наночастицы серебра или золота, при одновременном воздействии лазерного излучения. Журн. Гродненского государственного медицинского университета. 2011; 4: 46–9. / Dovnar R.I. Antibakterial'nyi effekt binta meditsinskogo marlevogo, soderzhashchego nanochastitsy serebra ili zolota, pri odnovremennom vozddeystvii lazernogo izlucheniia. Zhurn. Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2011; 4: 46–9. [in Russian]
- Atiyeh S et al. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. Burns 2007; 33 (2): 139–48.
- Афонина И.А., Краева Л.А., Ценева Г.Я. Характеристика чувствительности Staphylococcus aureus и Candida albicans к противомикробным препаратам и коллоидному серебру. Инфекция и иммунитет. 2011; 2: 177–80. / Afonina I.A., Kraeva L.A., Tseneva G.Ya. Kharakteristika chuvstvitel'nosti Staphylococcus aureus i Candida albicans k protivomikrobnym preparatam i kolloidnomu serebru. Infektsiia i immunitet. 2011; 2: 177–80. [in Russian]
- Цымбал Д.Д., Цветкова О.Н., Шаповал О.Г. Влияние наночастиц серебра на чувствительность штаммов E. coli и P. aeruginosa к гентамицину. БМИК. 2013; 2: 215. / Tsybmal D.D., Tsvetkova O.N., Shapoval O.G. Vlianie nanochastits serebra na chuvstvitel'nost' shtammov E. coli i P. aeruginosa k gentamitsinu. BMIK. 2013; 2: 215. [in Russian]
- Zinov'ev EV, Ivakhniuk GK, Dadaia KA, Lagvilava TO. Wound-healing effect of carboxypol hydrogels in rats with alloxan diabetes model. Eksp Klin Farmakol 2014; 77 (1): 20–5.
- Зиновьев Е.В., Барташевич Е.В., Прохоренко А.В., Жарков А.В. Применение серебросодержащих кремов и раневого покрытия как пути улучшения формами синдрома диабетической стопы. Вестн. Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2010; 59: 42–8. / Zinov'ev E.V., Bartashevich E.V., Prokhorenko A.V., Zharkov A.V. Primenenie serebrosoderzhashchikh kremov i ranevogo pokrytiia kak puti uluchsheniia formami sindroma diabeticheskoi stopy. Vestn. Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo. 2010; 59: 42–8. [in Russian]
- Третьякова Е.И. Комплексное лечение длительно незаживающих ран разной этиологии. Клин. дерматология и венерология. 2013; 3: 101–6. / Tret'yakova E.I. Kompleksnoe lechenie dlitel'no nezazhivajushchih ran raznoy etiologii. Klin. dermatologiya i venerologiya. 2013; 3: 101–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Левчук Игорь Петрович – проф., зав. каф. медицины катастроф ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Костюченко Марина Владимировна – д-р мед. наук, врач-хирург, проф. каф. медицины катастроф ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: boxmarina@yandex.ru

Назаров Александр Петрович – канд. мед. наук, врач-хирург, доц. каф. медицины катастроф ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»