

Влияние комбинированного метода воздушно-плазменных потоков и NO-терапии на показатели системы крови при лечении инфекционных раневых осложнений в кардиохирургии

М. С. Кузнецов¹, Г. Г. Насрашвили¹, Д. С. Панфилов^{1, 2}, Р. С. Кожанов¹, А. С. Пряхин¹,
В. М. Шипулин^{1, 2}, Б. Н. Козлов^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук, отдел сердечно-сосудистой хирургии
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Контактное лицо: Пряхин Андрей Сергеевич, andrew.prk@mail.ru

Оксид азота (NO) – универсальный биологический медиатор, оказывающий многостороннее влияние на физиологические и патологические процессы в различных органах и системах организма. Известно, что NO-терапия – это мощный стимулятор положительного воздействия на течение раневого процесса, особенно в осложненных ранах.

Цель исследования: оценка использования комбинированного воздействия NO-содержащих воздушно-плазменных потоков на показатели системы крови при лечении инфекционных раневых осложнений у кардиохирургических больных.

Материалы и методы исследования. Всего в исследование включены 60 пациентов: 31 (52%) мужчина и 29 (48%) женщин в возрасте от 29 до 79 лет (среднее $63,67 \pm 7,6$ года). Все пациенты были распределены на две группы: I группа – 30 пациентов, которым лечение стерномедиастинита проводилось с использованием комбинированного воздействия воздушно-плазменного потока и экзогенного оксида азота; II группа – 30 пациентов, которым лечение стерномедиастинита проводилось согласно клиническим рекомендациям по хирургическому лечению больных послеоперационным медиастинитом и остеомиелитом грудины и ребер.

Результаты исследования. Применение комбинированного воздействия NO-содержащих воздушно-плазменных потоков для лечения стерномедиастинитов сопровождается снижением уровня острофазных белков уже к 3-м сут, нормализацией лейкоцитов и нейтрофилов к 10-м сут после начала терапии, предупреждает гиперагрегацию и спонтанную агрегацию тромбоцитов.

Заключение. Использование в местном лечении инфекционных раневых осложнений после кардиохирургических операций комбинированного метода низкотемпературной плазмы и экзогенного монооксида азота обоснованно и эффективно. Достоверного подтверждения цитотоксического эффекта экзогенного оксида азота в применяемой дозировке на элементы красной крови в проводимом исследовании выявлено не было.

Ключевые слова: воздушно-плазменные потоки, NO-терапия ран, местное лечение, дополнительные методы обработки ран, раневые осложнения в кардиохирургии.

Для цитирования: Кузнецов М. С., Насрашвили Г. Г., Панфилов Д. С., Кожанов Р. С., Пряхин А. С., Шипулин В. М., Козлов Б. Н. Влияние комбинированного метода воздушно-плазменных потоков и NO-терапии на показатели системы крови при лечении инфекционных раневых осложнений в кардиохирургии. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2021; 8(1): 30-41.

DOI: 10.25199/2408-9613-2021-8-1-30-41

Influence of the combined method of air-plasma flows and NO-therapy on the blood system parameters in treatment of infectious wound complications in cardiac surgery

M. S. Kuznetsov¹, G. G. Nasrashvili¹, D. S. Panfilov^{1, 2}, R.S. Kozhanov¹, A. S. Pryakhin¹, V. M. Shipulin^{1, 2}, B. N. Kozlov^{1, 2}

¹Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Department of Cardiovascular Surgery
111a Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”
Ministry of Health of the Russian Federation
2 Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Nitric oxide (NO) is a universal biological mediator that has a multifaceted effect on physiological and pathological processes in various organs and systems of the body. It is known that NO-therapy is a powerful stimulator of a positive effect on the course of the wound process, especially in complicated wounds.

Objective: to evaluate the use of the combined effect of NO-containing air-plasma flows on the parameters of the blood system in the treatment of infectious wound complications in cardiac surgery patients.

Materials and methods. A total of 60 patients were included in the study: 31 (52%) men and 29 (48%) women aged 29 to 79 years (mean 63.67 ± 7.6 years). All patients were divided into two groups: Group I – 30 patients who received treatment for sternomediastinitis using a combined exposure to air-plasma flow and exogenous nitric oxide; Group II – 30 patients who were treated for sternomediastinitis according to the clinical guidelines for the surgical treatment of patients with postoperative mediastinitis and osteomyelitis of the sternum and ribs.

Results. The use of the combined effect of NO-containing air-plasma flows for the treatment of sternomediastinitis is accompanied by a decrease in the level of acute phase proteins already by 3 days, normalization of leukocytes and neutrophils by 10 days after the start of therapy, and prevents hyperaggregation and spontaneous aggregation of platelets.

Conclusion. The use of the combined method of low-temperature plasma and exogenous nitrogen monoxide in the local treatment of infectious wound complications after cardiac surgery is justified and effective. No reliable confirmation of the cytotoxic effect of exogenous nitric oxide in the applied dosage on the elements of red blood was found in this study.

Key words: air-plasma flows, NO-therapy of wounds, local treatment, additional methods of wound treatment, wound complications in cardiac surgery.

For citation: Kuznetsov M. S., Nasrashvili G. G., Panfilov D. S., Kozhanov R. S., Pryakhin A. S., Shipulin V. M., Kozlov B. N. Influence of the combined method of air-plasma flows and NO-therapy on the blood system parameters in treatment of infectious wound complications in cardiac surgery. *Wounds and wound infections. The Prof B. M. Kostyuchenok Journal.* 2021; 8 (1): 30-41.

Введение

Вопросы профилактики и лечения инфекционных раневых осложнений остаются крайне важными с самого первого проведенного хирургического вмешательства и по настоящее время. Для снижения частоты послеоперационных инфекционных осложнений внедряются высокотехнологичные методы профилактики и лечения, тем не менее послеоперационные раневые осложнения продолжают оставаться одной из главных причин летальности и значительных материальных затрат. Средний удельный вес раневых осложнений в сердечно-сосудистой хирургии колеблется от 1,3 до 12,8 % [1]. Известно множество способов лечения инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, начиная с рутинных перевязок с различными активными химическими и биологическими реагентами и до высокотехнологичных приборов, способных воздействовать на раневую поверхность отрицательным давлением, ультразвуковыми колебаниями, холодно-плазменным воздействием и др.

До настоящего времени одним из самых грозных осложнений послеоперационного периода в кардиохирургии является медиастинит. По данным различных авторов, он встречается у 1,5–5,8 % оперированных больных. Лечение медиастинита окончательно не разработано и носит лишь рекомендательный характер, а летальность при данном осложнении колеблется от 3,5 до 58,3 % [1, 2].

Анализируя данную проблему, следует отметить, что антибиотики в лечении ран практически исчерпали себя, поскольку с их бесконтрольным применением резко возросло количество устойчивой к антибиотикам

микробиоты, изменились ее биологические свойства, патогенный потенциал, что привело к увеличению общего количества гнойно-воспалительных заболеваний и обусловило более длительное и тяжелое течение раневой инфекции [3, 4].

Из других методов, которые получили широкое распространение для лечения гнойных ран, следует назвать ферменты протеолиза, высоко- и низкоэнергетические лазеры, вакуум-терапию и ультразвуковые волны [4]. Однако эти методы лечения также имеют целый ряд недостатков. Ферменты протеолиза не в состоянии быстро лизировать гнойно-некротические участки. Не все ферменты в состоянии лизировать нежизнеспособные коллагеновые волокна (коллетин, коллагеназу и др.). Высокоэнергетическое лазерное излучение и энергия плазмы инертных газов и воздушно-газовой смеси приводят к нарушению микроциркуляции. Вакуум-терапия также не лишена недостатков: длительный госпитальный период лечения, высокий риск суперинфекции, стоимость расходных материалов и самого аппарата для создания отрицательного давления. Среди относительных противопоказаний к вакуум-терапии в сердечно-сосудистой хирургии можно отметить открытые органы, сосуды и сосудистые анастомозы, не подвергающийся лечению остеомиелит. Все это можно встретить у пациентов со sternomediastinitom. В последнее время в лечении инфекционных раневых осложнений активно развивается направление отечественной медицины – NO-терапия, основанная на использовании экзогенного оксида азота (NO). Оксид азота, являясь универсальным биологическим медиатором, оказывает многостороннее влияние на физиологические и

патологические процессы в различных органах и системах [5, 6]. NO-терапия – мощный стимулятор положительного воздействия на течение раневого процесса, особенно в осложненных ранах (гнойные, огнестрельные, трофические и диабетические язвы, длительно незаживающие раны в онкологии и др.). Воздействуя на все фазы единого воспалительно-регенераторного процесса, нормализует микроциркуляцию, обладает выраженным бактерицидным и бактериостатическим эффектом, усиливает фагоцитоз, ингибирует свободные радикалы, стимулирует секрецию цитокинов, усиливает пролиферацию фибробластов. Вышеизложенные эффекты определяют важность использования комбинированного воздействия NO-содержащих воздушно-плазменных потоков для лечения инфекционных раневых осложнений в кардиохирургии.

Цель исследования: оценка использования комбинированного воздействия NO-содержащих воздушно-плазменных потоков на показатели системы крови при лечении инфекционных раневых осложнений у кардиохирургических больных.

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты сравнительного анализа динамики показателей форменных элементов крови у пациентов с раневыми инфекционными осложнениями после кардиохирургических операций. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии, проводилось открыто, проспективно, с использованием двух групп пациентов (основной и группы сравнения). Пациентам сравниваемых групп выполнялось оперативное лечение на сердце в условиях искусственного кровообращения с хирургическим доступом через срединную стернотомию.

Критерии включения: наличие информированного согласия пациента на лечение и клинических симптомов проявления воспалительного процесса в области послеоперационного шва на передней стенке грудной клетки с положительным микробиологическим подтверждением того, что имеется инфекционный возбудитель.

Критерии исключения: отсутствие информированного согласия на лечение со стороны пациента, наличие абсолютных или относительных противопоказаний к лечению раны повязками с отрицательным давлением (пациент не включался в группу сравнения); прогноз длительности жизни, не превышающий 14 сут в связи с тяжестью сопутствующего (фонового) заболевания; наличие других осложнений (ТЭЛА, застойная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и др.).

Всего в исследование включены 60 пациентов: 31 (52,0 %) мужчина и 29 (48,0 %) женщин в возрасте от 29 до 79 лет (среднее $63,67 \pm 7,6$). Все пациенты были распределены на две группы. В первой группе (30 пациентов) лечение стерномедиастинита проводилось по

разработанному способу комбинированного воздействия воздушно-плазменного потока и экзогенного оксида азота (NO-терапией).

Воздушно-плазменный поток (ВПП) получали при помощи аппарата «Плазон» производства МГТУ им. Н. Э. Баумана. Основными физико-химическими параметрами воздушно-плазменного потока являются температура и содержание в нем оксида азота (NO). Основная рабочая температура в режиме стимулятора-коагулятора составляет 800 °С, но с увеличением расстояния от выходного канала манипулятора до обрабатываемой поверхности температура потока быстро снижается и на расстоянии 50 мм не превышает 100 °С, а при дальнейшем увеличении расстояния до 100 мм – 30–40 °С. Подача охлажденного NO-содержащего газового потока (NO-СГП) к объекту осуществлялась специальной силиконовой трубкой со сменными наконечниками. Диапазон получаемых концентраций NO очень широк – от 2500 ppm до 0. В режиме стимуляции концентрация NO составляет 50,9–51,1 ppm. Важная особенность комбинированного воздействия ВПП и NO-СГП – возможность подавлять рост возбудителя инфекционного процесса с одновременной стимуляцией репаративных процессов. При этом отсутствует риск развития резистентной флоры. Это дает преимущества перед местным использованием антисептических или антибактериальных лекарственных препаратов.

Второй группе (30 пациентов) лечение инфекционных раневых осложнений проводилось согласно клиническим рекомендациям по хирургическому лечению больных послеоперационным медиастинитом и остеомиелитом грудины и ребер от 2014 г. [7].

Основные показатели, характеризующие течение послеоперационного периода, – белый кровяной росток костного мозга, который отвечает за фагоцитоз микробов, внеклеточный лизис нежизнеспособных тканей и зрелые красные кровяные тельца, необходимые для поддержания функций на внутриклеточном уровне и для организма в целом. До оперативного вмешательства все основные анализируемые параметры были в пределах нормы в обеих группах, что указывается по каждому показателю в соответствующей таблице (в шкале «контроль»).

Забор крови в двух анализируемых группах проводился при поступлении пациента в стационар для оперативного вмешательства и использовался нами в качестве начала наблюдения динамики основных показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, свертывающей системы. Согласно нашему исследованию, в I группе, где применялся аппарат «Плазон», контрольной точкой для забора крови были 1-е сут комбинированного воздействия воздушно-плазмы и NO-терапии с последующим анализом на 3, 5, 7, 10-е сут. А во II группе забор крови для анализа осуществлялся в день после хирургической обработки

места инфекционного осложнения. В дальнейшем забор крови проводили аналогично I группе: на 3, 5, 7, 10-е сут.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием пакета программ SPSS Statistica Subscription 2020. Для определения статистической значимости различий использовался непараметрический критерий: для связанных двух и более выборок двухфакторный дисперсный анализ Фридмана по рангам (для k выборок).

Результаты исследования

Все пациенты были сопоставимы по возрасту и по факторам риска инфекционных раневых осложнений (избыточная масса тела, сахарный диабет). Достоверные различия были в наличии у пациентов хронических инфекционных заболеваний, таких как хронический обструктивный бронхит и хронический пиелонефрит. Пациентов, страдающих данной патологией, было достоверно больше в I группе. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. В интраоперационном периоде учитывались факторы, которые напрямую

влияют на риск развития системного инфекционного процесса: средняя кровопотеря во время оперативного вмешательства, длительность выполнения операции (достоверной разницы не выявлено) и средний койко-день нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии ($p < 0,001$): этот показатель был достоверно выше у пациентов II группы. Рестернотомия по поводу кровотечения выполнялась чаще у пациентов I группы ($p < 0,001$).

В I группе 25 (83,3 %) пациентам выполнялись операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), АКШ с протезированием аортального клапана сделаны 3 (10,0 %) пациентам, операция Бентала выполнена в 2 (6,7 %) случаях. Всем пациентам II группы выполнена операция АКШ в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиopleгии, в которых использована одна левая внутригрудная артерия (ВГА) в качестве шунта на переднюю нисходящую артерию. Выделение ВГА проводилось преимущественно скелетизированием. Все оперативные вмешательства проводили в плановом порядке.

Таблица 1. Факторы риска развития инфекционных раневых осложнений

Table 1. Risk factors for the development of infectious wound complications

Показатель Index	Группа I Group I (n = 30)	Группа II Group II (n = 30)	p
Основные факторы риска инфекционного процесса The main risk factors for the infectious process			
Средний возраст, лет Mean average, years	64,2 ± 9,23	63,13 ± 5,8	0,221
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	30,97 ± 5,19	31,3 ± 4,6	0,971
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	11 (36,0)	16 (53,0)	0,519
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%) Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	11 (36,0)	3 (10,0)	<0,001
Хроническая болезнь почек, n (%) Chronic renal disease, n (%)	7 (23,0)	5 (17,0)	<0,001
Интраоперационные факторы риска Intraoperative risk factors			
Средняя кровопотеря во время оперативного вмешательства, мл Average blood loss during surgery, ml	940,0 ± 199,0	1110,0 ± 320,9	0,033
Длительность операции, мин Duration of surgery, min	251,2 ± 81,5	292 ± 74,3	0,013
Рестернотомия по поводу кровотечения, n (%) Resternotomy for bleeding, n (%)	7,0 (23,0)	4,0 (13,0)	<0,001
Средняя продолжительность ИВЛ, ч Average duration of artificial ventilation, h	21,28 ± 20,18	24,14 ± 20,5	0,096
Средний койко-день в ОРИТ Average bed-day in intensive care unit	3,86 ± 5,6	6,34 ± 7,9	<0,001

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.
 Abbreviations: BMI – body mass index.

Клиническое начало раневого инфекционного воспаления отмечено у пациентов I группы на $8,85 \pm 4,54$ сут после оперативного вмешательства, а у пациентов II группы – на $6,3 \pm 5,12$ сут ($p = 0,779$). По тяжести развития инфекционного процесса различие среди групп было недостоверно. Так, в большинстве случаев как в I группе (21 (70,0 %)), так и во II группе (22 (73,3 %)) преобладала поверхностная раневая инфекция (поражение кожи и подкожной жировой клетчатки), а инфицирование с поражением ретростерального пространства было отмечено у 9 (30,0 %) пациентов I группы и в 8 (26,7 %) случаях во II группе [7].

По результатам бактериального посева раневого содержимого в обеих группах основным инфекционным агентом был *Staphylococcus epidermidis* в 53,3 % (32 случая), второй по частоте – *Staphylococcus aureus* – 28,3 % (17 случаев). В других случаях возбудитель был выявлен однократно, а также отмечалось развитие микст-инфекции. Антибактериальная терапия назначалась по результатам определения чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам.

Всем пациентам при выявлении признаков инфекционного воспаления в области послеоперационной раны снимали швы и проводили ревизию послеоперационной раны. Обработка ВПП у пациентов I группы начиналась с первой перевязки, пациентов II группы лечили согласно клиническим рекомендациям по хирургическому лечению больных послеоперационным медиастинитом и остеомиелитом грудины и ребер. Эффективность оценивали по времени сокращения стадии экссудации и перехода в стадию пролиферации, а также по результатам бактериологического исследования, средним срокам лечения инфекционного процесса до хирургической обработки и наложения вторичных швов, до момента выписки пациента из стационара.

По результатам сравнительного анализа пациентов I и II групп можно утверждать, что применение данного оригинального способа сокращает сроки элиминации инфекционного агента: в среднем отрицательные посева раневого отделяемого у всех пациентов I группы отмечались на $3,6 \pm 1,1$ сут после начала лечения. Среди

пациентов II группы инфекционный агент высевался статистически значительно дольше – $11,35 \pm 2,5$ сут ($p < 0,005$).

У всех пациентов I группы мы наблюдали сокращение фазы экссудации, более раннее начало фазы пролиферации, что послужило показанием для выполнения хирургической обработки и наложения вторичных швов в более короткие сроки – в среднем на $5,8 \pm 1,0$ сут ($p = 0,001$). Временной переход из экссудативной фазы в фазу пролиферации был достоверно дольше у пациентов II группы, с этим связано и более позднее выполнение хирургической обработки и закрытие послеоперационной раны вторичными швами. Средний койко-день до хирургической обработки у пациентов II группы составил $15,55 \pm 4,1$ сут. Общие сравнительные результаты продолжительности госпитализации исследуемых групп представлены в табл. 2.

При анализе результатов лабораторных показателей двух сравниваемых групп выявлены следующие закономерности: показатели общего количества лейкоцитов двух групп имели статистически значимые различия между собой; в I группе у пациентов к 10-м сут установлено снижение уровня лейкоцитов до нормальных значений – $7,75 \times 10^9$ (6,58; 9,58) г/л, во II группе сохранялся умеренный лейкоцитоз до $9,6 \times 10^9$ (7,55; 12,8) г/л ($p = 0,015$), что может свидетельствовать об удлинении первой фазы течения воспалительного процесса (рис. 1).

Проведенный анализ показал, что у пациентов I группы снижение количества нейтрофилов отмечалось уже на 1-е сут ($4,9$ (3,92; 6,07 г/л)) $p = 0,002$ после лечения по разработанной методике, а к 10-му дню их уровень находился в пределах нормальных значений ($3,84$ (3,27; 5,14 г/л)) $p = 0,006$. Данная динамика значений количества нейтрофилов свидетельствует о смещении фагоцитоза в сторону завершённого типа в более ранние сроки в сравнении со II группой. Во II группе наблюдался повышенный уровень нейтрофилов на 5-е сут $6,42$ (5,12; 8,76) г/л, на 7-е – $5,42$ (4,54; 8,89) г/л, на 10-е – $6,04$ (4,32; 8,2) г/л, что говорит о продолжении острого воспалительного процесса (рис. 2).

Таблица 2. Средние сроки госпитальных этапов у пациентов с раневыми инфекционными осложнениями

Table 2. Average terms of hospital stages in patients with wound infectious complications

Показатель Index	I группа Group I	Группа II Group II	p
Отсутствие роста патологической флоры, сут Lack of growth of pathological flora, days	$3,6 \pm 1,1$	$11,35 \pm 2,5$	0,005
Средний койко-день до хирургической обработки, сут Average bed-day before surgical debridement, days	$5,8 \pm 1,0$	$15,55 \pm 4,1$	0,001
Средний койко-день после хирургической обработки, сут Average bed-day after surgical debridement, days	$14,3 \pm 0,6$	$21,1 \pm 11,2$	0,001

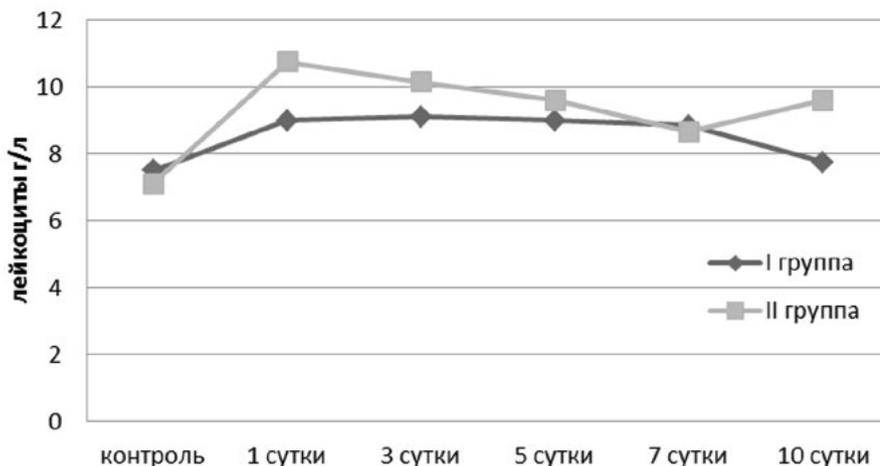


Рис. 1. Динамика количества лейкоцитов
 Fig. 1. Dynamics of the number of leukocytes

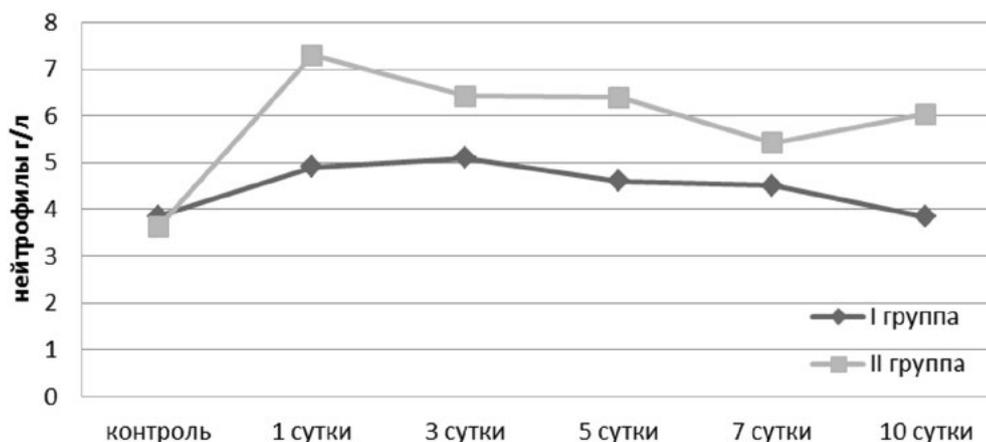


Рис. 2. Динамика количества нейтрофилов
 Fig. 2. Dynamics of the number of neutrophils

При проведении сравнительного анализа лимфоцитов достоверного различия на всех этапах исследования не выявлено, и к 10-м сут значения лимфоцитов были в пределах референсных значений (рис. 3).

Уровень эритроцитов и гемоглобина был достоверно ниже во всех контрольных точках послеоперационного периода в сравнении с контролем (до операции) как в I так и во II группе ($p = 0,004$ и $p = 0,005$ соответственно). Однако в дальнейшем показатели красной крови оставались в пределах референсных значений. Данные показатели эритроцитов однонаправленно коррелировали с изменениями гемоглобина у пациентов, включенных в исследование (рис. 4). Статистической разницы между группами по показателям красной крови выявлено не было.

Показатели тромбоцитов в I группе были незначительно выше контрольных значений к 7-м сут (412 (358; 494 г/л)) и к 10-м сут (405 (342,5; 490,8 г/л)) $p < 0,001$ и недостоверно выше, чем во II группе в контрольных точках $p < 0,338$ (рис. 5).

Биохимический показатель крови – С-реактивный белок (СРБ) – важный параметр в оценке активности воспалительной системы, который играет важную роль в формировании острофазовой реакции как на хирургический стресс, так и на ответ на инфекционное воспаление. Показатель СРБ снижлся у пациентов I группы уже на 3-и сут до 54,3 (20,9; 104,6) мл/г в сравнении со II группой – 111 (62,5; 148) мл/г. К 10-м сут показатель СРБ оставался повышенным на незначительном уровне у пациентов I группы – 29

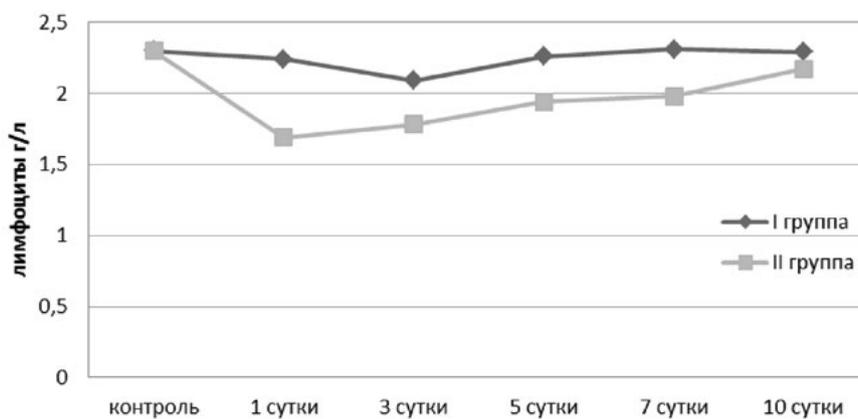


Рис. 3. Динамика количества лимфоцитов
Fig. 3. Dynamics of the number of lymphocytes

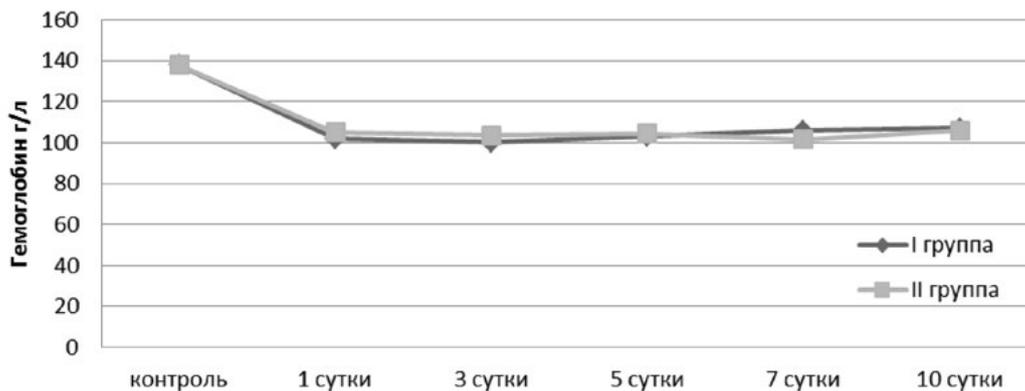
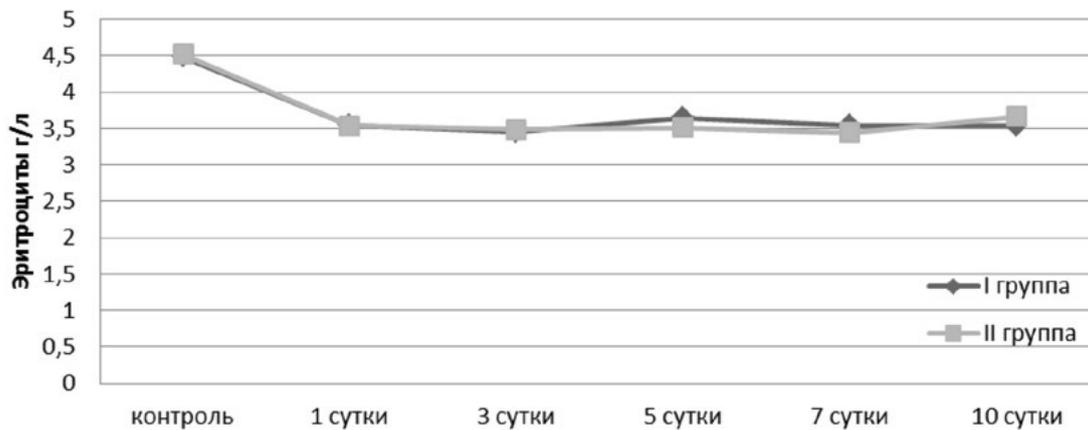


Рис. 4. Динамика показателей эритроцитов и гемоглобина
Fig. 4. Dynamics of indicators of erythrocytes and hemoglobin

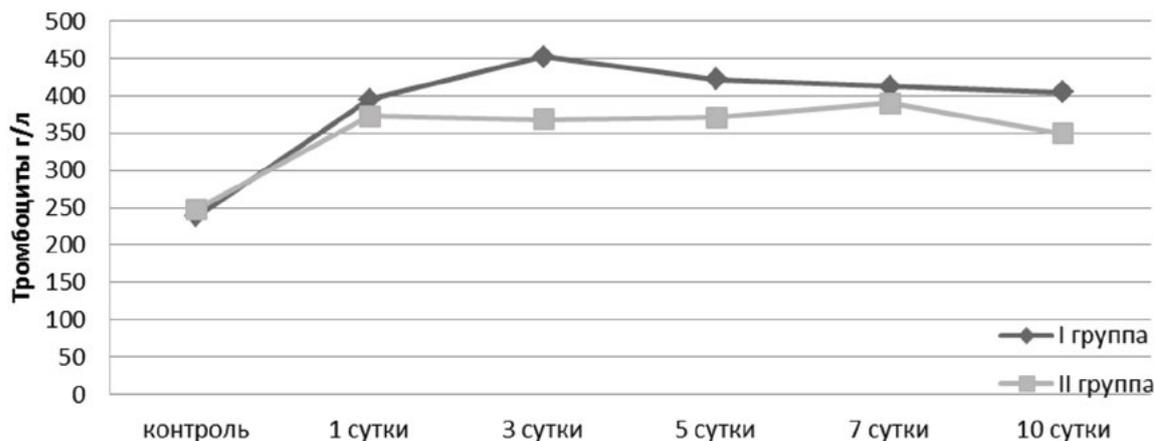


Рис. 5. Динамика количества тромбоцитов
 Fig. 5. Dynamics of platelet count

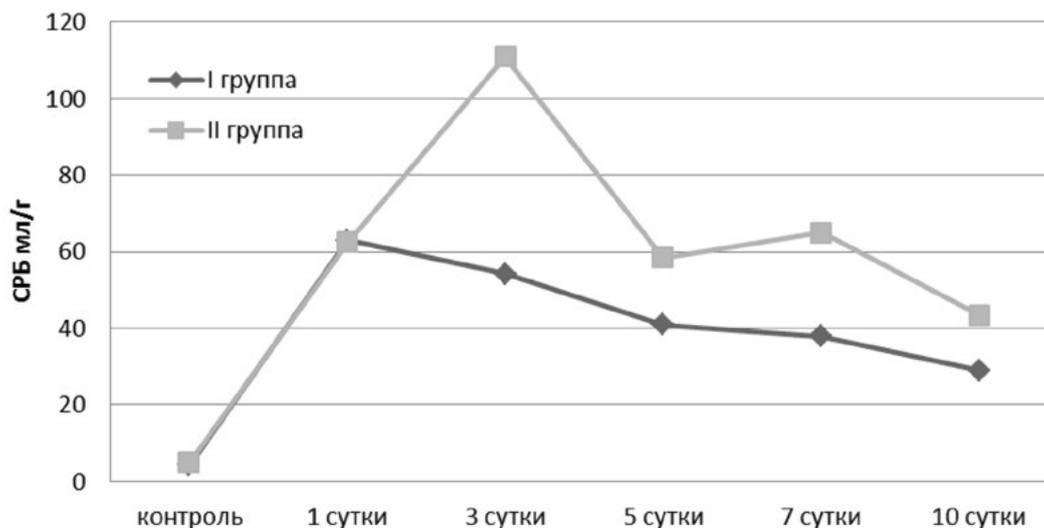


Рис. 6. Динамика количества С-реактивного белка
 Fig. 6. Dynamics of the number of C-reactive protein

(12,5;51,3) мл/г, во II группе показатель СРБ сохранялся повышенным — 43,5 (25,3; 100,3) мл/г, что говорит о продолжающемся воспалительном ответе организма (рис. 6). При сравнительном анализе динамики СРБ в процессе лечения группы достоверно статистически различались на 3-и сут ($p = 0,047$) и на 10-е сут ($p = 0,026$).

Обсуждение

Наиболее информативными показателями при возникновении системного воспалительного процесса являются представители зрелых клеток белого миелоидного ростка и лимфобластов [3, 4]. Повышенная активация лейкоцитов при инфекционном процессе — это фактор риска повреждения эндотелия и органной

дисфункции. При этом активированные лейкоциты синтезируют и затем секретируют различные биологически активные вещества (метаболиты арахидоновой кислоты, факторы роста, протеазы, активные формы кислорода, цитокины и др.), оказывающие влияние на сосудистую проницаемость, тонус сосудов, хемотаксис, повреждение тканей, тромбоз, ангиогенез [8]. Будучи активным радикалом, NO взаимодействует с активными радикалами кислорода и формирует пероксинитрит ($OONO^-$), который осуществляет в ране противомикробное действие за счет прямой атаки и разрушения биомолекул бактерий. Также оксид азота (NO) уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, тормозит трансэндотелиальную миграцию моноцитов, тем самым сокращая фазу воспаления и способствуя

ускорению репарации поврежденной ткани [8, 9]. Это было подтверждено в проведенном исследовании: в I группе пациентов к 10-м сут установлено снижение уровня лейкоцитов до нормальных значений — $7,75 \times 10^9$ (6,58; 9,58) г/л, во II группе сохранялся умеренный лейкоцитоз — до $9,6 \times 10^9$ (7,55; 12,8) г/л ($p = 0,015$).

Среди лейкоцитарного звена нейтрофилы играют важную защитную роль при развитии патологических состояний у больных инфекционными заболеваниями [3, 4]. Нейтрофилы могут нарушать функционирование микроциркуляторного русла за счет повышения проницаемости эндотелия, адгезии лейкоцитов к эндотелию, образования в капиллярах «пробок», высвобождения вазоактивных продуктов, деформации и компрессии капилляров вследствие интерстициального отека, вызванного активными формами кислорода. Функция нейтрофилов сводится к фагоцитозу и перевариванию бактерий и некротизированных тканей, после чего наступает апоптоз нейтрофилов. Приходящие к тому времени в рану моноциты превращаются в макрофаги и фагоцитируют апоптотические нейтрофилы, что ведет к завершению фазы воспаления. В I группе пациентов, где лечение инфекционного процесса проводилось комбинированным воздействием воздушно-плазменного потока и экзогенного оксида азота, мы наблюдали снижение количества нейтрофилов уже в 1-е сут (4,9 (3,92; 6,07 г/л)) $p = 0,002$, а к 10-м сут их уровень находился в пределах нормальных значений (3,84 (3,27; 5,14 г/л)) $p = 0,006$. Во II группе повышенный уровень нейтрофилов сохранялся и на 5-е сут — 6,42 (5,12; 8,76) г/л, на 7-е — 5,42 (4,54; 8,89) г/л, на 10-е — 6,04 (4,32; 8,2) г/л, что свидетельствует о положительном и эффективном воздействии предлагаемого оригинального способа лечения инфекционных раневых осложнений. Динамика нейтрофилов у пациентов I группы говорит о смещении фагоцитоза в сторону заверченного типа в более ранние сроки и, как следствие, сокращения временного промежутка фазы воспалительного ответа.

Известно, что оксид азота — мощный биологически активный фактор, который участвует в регуляции процессов тканевой трофики. В ряде исследований было продемонстрировано, что NO-терапия нормализует морфометрические показатели эритроцитов, способствует активации эритропоэза, улучшает морфологический состав клеточной популяции, стабилизирует уровень антиоксидантной активности эритроцитов [10, 11]. В проведенном исследовании уровень эритроцитов и гемоглобина был достоверно ниже во всех контрольных точках послеоперационного периода в сравнении с их уровнем до операции как в I так и во II группе ($p = 0,004$ и $p = 0,005$ соответственно). У анализируемых в исследовании пациентов нельзя с уверенностью исключить отсутствие признаков

инфекционно-токсического шока, который мог существенно повлиять на красный кровяной росток. Также возможно непосредственное токсическое влияние оксида азота (I группа) в 1, 3, 5-е сут на динамику показателей красной крови, но в последующем наблюдалась нормализация показателей к 10-м сут у пациентов обеих групп. В связи с этим предположение о токсическом влиянии оксида азота на форменные элементы красной крови сомнительны. Об этом также свидетельствуют ряд проведенных исследований Korbut et al., а именно: концентрация NO в диапазоне от 20 до 100 ppm оказывает положительное влияние на эритропоэз, стимулирует энергообмен в эритроцитах, оказывает регуляторный эффект на деформируемость и агрегацию эритроцитов. [12]. Причиной данных изменений показателей красной крови, скорее всего, могла послужить значительная интраоперационная кровопотеря как в I группе — $940,0 \pm 199,0$ мл, так и во II группе — $1110,0 \pm 320,9$ мл. В пользу этого говорит тот факт, что в дальнейшем показатели красной крови оставались в пределах референсных значений, и данные показатели эритроцитов однонаправленно коррелировали с изменениями гемоглобина.

Тромбоциты — мелкие безъядерные клетки крови, до недавнего времени расценивались в основном как регуляторы гемостаза, но должного внимания их участию в организации и регуляции процесса воспаления не уделялось. Подобно клеткам иммунной системы, тромбоциты активируются многими эндогенными лигандами, высвобождаемыми поврежденными клетками, компонентами бактерий. Тесное взаимодействие тромбоцитов с клетками эндотелия способствует экстравазации клеток иммунной системы и их миграции к очагу воспаления. Кроме того, тромбоциты являются источником ферментов, дополняющих возможности нейтрофилов при производстве липидных противовоспалительных медиаторов, позволяющих перейти к процессам восстановления ткани после острой фазы воспаления [3, 4]. При бактериальных инфекциях и сепсисе уменьшается время рециркуляции тромбоцитов, что связывают с их ускоренным клиренсом, к которому приводит десиалирование белков поверхности тромбоцита ферментами бактерий (сиалидазами) [13]. В тех случаях, когда антитела связывают вирусные или лекарственные антигены на тромбоцитах, фиксация иммунных комплексов на мембране тромбоцитов ведет к ускоренному удалению тромбоцитов макрофагами селезенки. Показатели тромбоцитов, которые статистически различались, в I группе были незначительно выше референсных значений к 7-м (412 (358; 494 г/л)) и 10-м сут (405 (342,5; 490,8 г/л)) $p < 0,001$. И недостоверно выше, чем во II группе в контрольных точках, $p < 0,338$. Это, возможно, объясняется тем, что NO влияет на гуанилатциклазу и предупреждает гиперагрегацию и спонтанную агрегацию тромбоцитов,

тем самым сохраняя пул тромбоцитов и увеличивая их количество, позволяя избежать развития сосудистых осложнений в микроциркуляторном русле. Как следствие, происходит улучшение трофики пораженных тканей в зоне инфекционного воспаления.

Данная картина лейкоцитарной формулы, СРБ соответствовала внешним проявлениям в области послеоперационной раны, где наблюдались снижение экссудации, гиперемии и ускорение образования грануляций, что в дальнейшем позволило провести в более ранние сроки хирургическую обработку и наложение вторичных швов.

Таким образом, лечение больных NO-содержащим и газовыми потоками приводит к быстрому уменьшению местных воспалительных явлений, стимулирует развитие грануляционной ткани и ускоряет процесс эпителизации. Цитологическое изучение инфицированных ран в динамике демонстрирует значительное ускорение очищения ран от микрофлоры и детрита при использовании NO-терапии [14]. Применение экзогенного оксида азота для лечения гнойных ран стимулирует фагоцитоз, способствует уменьшению альтеративно-экссудативных проявлений, активирует макрофагальную и фибробластическую реакции и ускоряет переход от воспалительной к пролиферативной фазе раневого процесса.

Обобщая материалы сравнительного анализа, представленные в данном исследовании, можно заключить, что использование в местном лечении инфекционных раневых осложнений после кардиохирургических операций комбинированного метода низкотемпературной плазмы и экзогенного

монооксида азота обоснованно и эффективно. Исходя из результатов лечения стерномедиастинитов, особенно глубокой стеральной инфекции, можно сделать вывод, что все еще высоки риски неблагоприятных исходов и рецидивов инфекционных раневых осложнений. Поэтому разработка новых методов, которые позволяют улучшить результаты хирургического лечения, становится одной из важнейших проблем торакальной и сердечно-сосудистой хирургии и представляет не только теоретический интерес, но имеет и существенное практическое значение.

Заключение

Полифункциональность предлагаемого метода комбинированного воздействия экзогенного оксида азота и воздушно-плазменного потока заключается не только во внешнем влиянии на место инфекционного процесса с оказанием бактерицидного и термического воздействия на некротизированную ткань, но и в стимуляции репарации, образования грануляционной ткани. Применение данного способа лечения стерномедиастинитов сопровождается снижением уровня острофазных белков уже к 3-м сут, нормализацией лейкоцитов и нейтрофилов к 10-м сут после начала терапии, предупреждает гиперагрегацию и спонтанную агрегацию тромбоцитов, тем самым сохраняя пул тромбоцитов, которые играют важную роль в процессе репарации ткани. Достоверного подтверждения цитотоксического эффекта экзогенного оксида азота в применяемой дозировке на элементы красной крови в проводимом исследовании выявлено не было.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Snyder C. W., Graham L. A., Byers R. E., Holman W. L. Primary sternal plating to prevent sternal wound complications after cardiac surgery: early experience and patterns of failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009; 9 (5): 763–766.
2. Шонбин А. Н., Быстров Д. О., Заволожин А. С. и др. Медиастинит после кардиохирургических операций. *Анналы хирургии.* 2012; (4): 56–60. [Shonbin A. N., Bystrov D. O., Zavolozhin A. S., et al. Mediastinitis after cardiac surgery = Shonbin A. N., Bystrov D. O., Zavolozhin A. S. i dr. Mediastinit posle kardiokhirurgicheskikh operatsiy. *Annaly khirurgii.* 2012; (4): 56–60. (In Russ.)]

3. Кузин М. И., Костюченко Б. М. Раны и раневая инфекция. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1990. [Kuzin M. I., Kostyuchenok B. M. *Wounds and wound infection* = Kuzin M. I., Kostyuchenok B. M. *Rany i ranevaya infektsiya. 2-ye izd., pererab. i dop. M.: Meditsina, 1990. (In Russ.)]*
4. Гостищев В. К. Клиническая оперативная гнойная хирургия. М.: Медицина, 2016. [Gostishchev V. K. *Clinical operative purulent surgery* = Gostishchev V. K. *Klinicheskaya operativnaya gnoynaya khirurgiya. M.: Meditsina, 2016. (In Russ.)]*
5. Kubes P., Suzuki M., Granger D. N. Nitric oxide: An endogenous modulator

of leukocytes adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88 (11): 4651–4655.
6. Mazzoni M. C., Schmid-Schonbein G. W. Mechanisms and consequences of cell activation in the microcirculation. *Cardiovasc Res.* 1996; 32 (4): 709–719.
7. Хирургическое лечение больных послеоперационным медиастинитом и остеомиелитом грудины и ребер: клинические рекомендации. Краснодар-М., 2014. [Surgical treatment of patients with postoperative mediastinitis and osteomyelitis of the sternum and ribs = Khirurgicheskoye lecheniye bol'nykh posleoperatsionnym mediastinitom i osteomyelitom grudiny i reber: klinicheskiye reko-

mendatsii. Krasnodar-M., 2014. (In Russ.)]

8. Смирнов А. В., Паншин Н. Г., Слиецанс А. А., Ломкина Е. М. Роль NO-системы в морфогенезе заживления кожных ран при сахарном диабете. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2014; (4): 10–13. [Smirnov A. V., Panshin N. G., Sliyecans A. A., Lomkina E. M. The role of the NO-system in the morphogenesis of skin wound healing in diabetes mellitus = Smirnov A. V., Pan'shin N. G., Sliyetsans A. A., Lomkina E. M. Rol' NO-sistemy v morfogeneze zazhivleniya kozhnykh ran pri sakharnom diabete. Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2014; (4): 10–13. (In Russ.)]

9. Ванин А. Ф. Оксид азота – универсальный регулятор биологических процессов. В кн.: NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине / под ред. С. В. Грачева, А. Б. Шехтера, Н. П. Козлова. М.: Русский врач, 2001. С. 22–27. [Vanin A. F. Nitric oxide – a universal regulator of biological processes = Vanin A. F. Oksid azota – universal'nyy regulyator biologicheskikh protsessov. V kn.: NO-terapiya: teoreticheskiye aspekty, klinicheskyy opyt i problemy primeneniya ekzogenogo oksida azota v meditsine / pod red. S. V. Gracheva, A. B. Shekhtera, N. P. Kozlova. M.: Russkiy vrach, 2001. С. 22–27. (In Russ.)]

10. Мартусевич А. К., Соловьева А. Г., Перетягин С. П. Влияние NO-содержащего газового потока на некоторые параметры энергетического метаболизма эритроцитов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158 (7): 40–42. [Martusevich A. K., Solovyova A. G., Peretyagin S. P. Influence of NO-containing gas flow on some parameters of the energy metabolism of erythrocytes = Martusevich A. K., Solov'yeva A. G., Peretyagin S. P. Vliyaniye NO-soderzhashchego gazovogo potoka na nekotoryye parametry energeticheskogo metabolizma eritrotsitov. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2014; 158 (7): 40–42. (In Russ.)]

11. Мартусевич А. К., Соловьева А. Г., Перетягин С. П. Влияние свободного и депонированного оксида азота на энергетический метаболизм. Современные технологии в медицине. 2013; 56 (4): 33–38. [Martusevich A. K., Solovieva A. G., Peretyagin S. P. Influence of free and deposited nitric oxide on energy metabolism = Martusevich A. K., Solov'yeva A. G., Peretyagin S. P. Vliyaniye svobodnogo i deponirovannogo oksida azota na energeticheskiy metabolizm. Sovremennyye tekhnologii v meditsine. 2013; 56 (4): 33–38. (In Russ.)]

12. Korbut R., Gryglewski R. J. The effect of prostacyclin and nitric oxide on deformability of red blood cells in septic shock in rats. J Physiol Pharmacol. 1996; 47 (4): 591–599.

13. Окрут И. Е., Шакурова Д. А., Веселова Т. А. Эндотелиальная дисфункция и маркеры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при метаболическом синдроме. Физико-химическая биология Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. 2012; 2 (3): 216–221. [Okрут I. E., Shakerova D. A., Veselova T. A. Endothelial dysfunction and markers of vascular platelet hemostasis in metabolic syndrome = Okрут I. E., Shakerova D. A., Veselova T. A. Endotelial'naya disfunktsiya i markery sosudisto-trombotsitarnogo gemostaza pri metabolicheskom syndrome. Fiziko-khimicheskaya biologiya Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N. I. Lobachevskogo. 2012; 2 (3): 216–221. (In Russ.)]

14. Кузнецов М. С., Шипулин В. М., Козлов Б. Н. и др. Опыт использования комбинированного метода воздушно-плазменной терапии в кардиохирургии. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б. В. Петровского. 2020; 9 (2): 73–82. [Kuznetsov M. S., Shipulin V. M., Kozlov B. N., et al. Experience in using the combined method of air-plasma therapy in cardiac surgery = Kuznetsov M. S., Shipulin V. M., Kozlov B. N. i dr. Opyt ispol'zovaniya kombinirovannogo metoda vozduшно-plazmennoy terapii v kardiokhirurgii. Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal im. akad. B. V. Petrovskogo. 2020; 9 (2): 73–82. (In Russ.)]

БАКТЕРИОФАГИ



антибактериальные препараты
для профилактики и лечения инфекционных заболеваний

100%

специфичность
к бактериям

100%

совместимость с другими
лекарственными препаратами

100

лет опыта
применения

- ✓ **Показаны к применению** детям с 0, беременным и кормящим женщинам
- ✓ **Высоко специфичны** – воздействуют только на штаммы чувствительных к ним бактерий
- ✓ **Не оказывают влияния** на естественные биоценозы человека
- ✓ **Не вызывают аллергических реакций**
- ✓ **Способны к самовоспроизведению** – действуют до момента полного исчезновения бактериальной инфекции
- ✓ **Регулируемы** – в отсутствие специфических бактерий выводятся из организма
- ✓ **Совместимы** – с любыми другими лекарственными препаратами

МИКРО**ГЕН**

АО «НПО «Микроген»

127473, г. Москва
2-й Волконский пер., д.10
тел.: +7 495 790 77 73
факс: +7 495 783 88 04
www.microgen.ru
www.bacteriophage.ru

Рег. удостоверение № ЛС-001361, Р N002560/01,
ЛС-001297, Р N001977/01, ЛС-001998, ЛС-002206,
Р N001973/01, ЛС-000700, ЛС-000624, ЛС-001049,
ЛС-002031, Р N001974/01, ЛС-002033, ЛС-001999,
Р N001975/01, Р N001976/01.
Лицензия № 00313-ЛС от 16.01.2018.
Информационные материалы

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ