ELSEVIER

Burns 30 Suppl. 1 (2004) S1-S9

BURNS
www.elsevier.com/locate/burns

Роль Acticoat™ с нанокристаллами серебра в лечении ожогов

Редакторы: г-н Кен Дунн (Ken Dunn), ожоговое отделение больницы Уитеншоув, Манчестер, Великобритания, д-р Вал Эдвардс-Джонс (Dr Val Edwards-Jones), кафедра микробиологии,

Городской университет Манчестера (Manchester Metropolitan University), Манчестер, Великобритания

Данная статья основывается на презентациях, представленных во время симпозиума и проведенных во время симпозиума сессионных заседаниях на конференции Европейской ожоговой ассоциации (European Burns Association) 2003 года с участием: профессора Роберта Э Баррела (Robert E Burrell), кафедра химической технологии и технологии материалов, Университет Альберта, Эдмонтон, Альберта, Канада, профессора Роберта Демлинга (Robert Demling), профессора хирургии Гарвардской медицинской школы, Бостон, Массачусетс, США, д-ра Симоны Панкани (Simone Pancani), детское ожоговое отделение, отдел детской хирургии, детской больницы Анны Мейер, Флоренция, Италия, д-ра Энтони Паппа (Anthony Papp), ожоговое отделение, Университетская клиника Куопио, Финляндия, д-ра Оле Странда, отделение детской хирургии детской больницы Астрид Линдгрен, Каролинская клиника, Стокгольм, Швеция, д-ра Вероники Воинчет (Veronique Voinchet), детское ожоговое отделение, Марсель, Франция ***Руководитель симпозиума д-р Томас Сйоберг из Университетской клиники, Тромсо, Норвегия***

Аннотация

Серебро представляет собой активное противомикробное средство, но содержащие серебро препараты, которые применялись ранее, быстро инактивировались под действием раневой среды, что требовало частой смены. Эти старые препараты также могли обладать провоспалительным действием и замедлять заживление. Acticoat™ («Смит энд Нефью», Халл, Соединенное Королевство (Smith & Nephew, Hull, UK)) представляет собой относительно новую форму противомикробной барьерной повязки, которая помогает избежать проблем, связанных с применением предыдущих средств. Эта повязка оказывает быстрое и стойкое бактерицидное действие, вследствие чего способна ослаблять воспаление и способствовать заживлению. Несмотря на обширные программы испытаний и клинический опыт, какие-либо доказательства развития резистентности или цитотоксического действия нанокристаллического серебра получены не были. В этой статье собраны данные большого количества презентаций, представленных в 2003 году на конференции Европейской ожоговой ассоциации (European Burns Association) и посвященных применению Acticoat™ для лечения ожогов.

1. Введение

В клинике серебро в качестве противомикробного средства используется на протяжении более ста лет (таблица 1), а нитрат серебра до сих пор является противомикробным препаратом, широко используемым для лечения хронических ран [1]. Нитрат серебра приводит к выраженному окрашиванию практически всех поверхностей, с которыми вступает в контакт [2], а также способен оказывать раздражающее действие на ткани. В 1960-е годы с целью преодоления присущих нитрату серебра недостатков, началось внедрение сульфадиазина серебра, но оба они нашли лишь ограниченное применение в клинике из-за необходимости частого нанесения, инактивации большей части серебра раневым экссудатом, а также (в случае сульфадиазина серебра) образования ложного струпа. Для преодоления этих ограничений, в частности, быстрой инактивации серебра, были разработаны новые импрегнированные серебром повязки, такие как Acticoat™. В этих повязках по мере потребления серебра путем взаимодействия с клетками-мишенями или инактивации белками и анионными комплексами раневого экссудата, высвобождается дополнительное количество серебра, что, таким образом, приводит к стойкому, постоянному поступлению активного серебра.

Таблица 1
История применения серебра в качестве противомикробного средства

1884	Crede использует 1% раствор нитрата серебра у новорожденных для профилактики глазных инфекций.
1887	von Behring демонстрирует, что 0,25% и 0,01% растворы нитрата серебра эффективны против микроорганизмов тифоидной группы и бацилл сибирской язвы.
1900-е	Для лечения незаживающих ран используют кованую серебряную фольгу и коллоидное серебро. Часто отмечается ослабление покраснения, однако причина остается неизвестной.
1920-е	Коллоидное серебро разрешено FDA для лечения ран.
1940-е	Разработка антибиотиков приводит к ослаблению интереса к исследованиям серебра.
1960-е	Moyer and Monafo начинают использовать 0,5% растворы нитрата серебра для лечения ожоговых ран.
1968	Fox внедряет 1% крем сульфадиазина серебра, который становится одним из ведущих местных препаратов, используемых для лечения ожоговых ран.
Сегодня	Для лечения ран доступны высокотехнологичные повязки с серебром. NASA использует серебро для очистки питьевой воды во время космических полетов.

doi: 10.1016/j.burns.2004.06.000

2. Противомикробные эффекты серебра

Серебро оказывает противомикробное действие, влияя на дыхательную цепь в цитохромах [3]. Ионы серебра также оказывают отрицательное влияние на компоненты системы транспорта электронов у микроорганизмов, связываются с ДНК и ингибируют репликацию ДНК [4-6].

Серебро эффективно против широкого спектра аэробных, анаэробных, грамотрицательных и грамположительных бактерий, дрожжевых грибков, мицелиальных грибов и вирусов [1,7-11]. В дополнение к противомикробным свойствам серебро, по-видимому, также обладает противовоспалительными свойствами, о чем свидетельствует уменьшение интенсивности покраснения, наблюдавшееся при лечении хронических ран коллоидным серебром [8].

Для обеспечения биологической активности серебра оно должно присутствовать в растворимой форме, например, в виде Ag+ или кластеров Ag^0. Ag+ является известной ионной формой, присутствующей в нитрате серебра, сульфадиазине серебра и других ионных соединениях серебра. Ag^0 представляет собой металлическую или неизмененную форму серебра, присутствующую в кристаллических, включая нанокристаллы, структурах серебра. В растворе оно существует в субкристаллической форме, размерами менее 8 атомов. Нитрат серебра и сульфадиазин серебра высвобождают серебро в концентрациях до 3200 ppm (высвобождение серебра из сульфадиазина серебра протекает намного медленнее, чем из нитрата серебра), однако большая его часть быстро инактивируется путем образования химических комплексов.

В начале применения препаратов серебра большую потерю ионов серебра компенсировали частым применением. Несмотря на эффективность, это создавало проблемы для медицинских работников и пациентов, а также приводило к попаданию в рану избыточного количества серебра. В ожоговых отделениях сульфадиазин серебра обычно применяют два раза в сутки, а нитрат серебра - до 12 раз в сутки, при этом возможно причинение пациенту механических травм и неудобств.

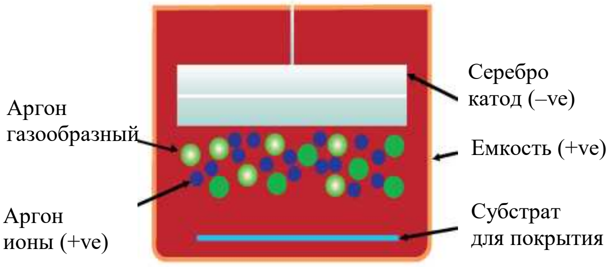
На биологическую активность серебра влияет также природа растворенного вещества. В фосфатном буферном солевом растворе серебро может проявлять активность в концентрациях с 0,05 ppm, однако органические соединения существенно уменьшают эффективность серебра. Питательный бульон снижает эффективность серебра, по меньшей мере, в 80 раз по сравнению с чистой водой [12], а сыворотка снижает его активность более чем в 250 раз [13]. В сложных органических биологических жидкостях требуются концентрации от >50 ppm [14] и до 60,5 ppm [15].

Долгое время считали, что противомикробное действие нитрата серебра обусловлено формированием хлорида серебра. Однако, в 1970 году Ricketts et al. [12] пришли к выводу, что активность обеспечивается постоянным восполнением ионов серебра (Ag+) из нитрата, и что хлорид-ионы в действительности деактивируют ионы серебра.

Для лечения ран важно обеспечить количество серебра, достаточное для стабильного проявления его бактерицидного действия. Acticoat™ с нанокристаллическим серебром содержит серебро в форме Ag^0, которое деактивируется хлоридами или органическими веществами намного медленнее, чем ионная форма.

3. Свойства барьерной повязки Acticoat™ с нанокристаллическим серебром

Один из методов получения нанокристаллического материала называется

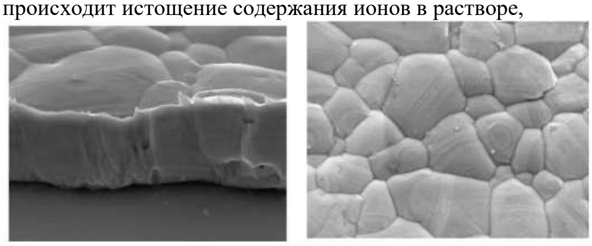


Уникальные условия: сниженная температура, повышенное давление

Рис. 1. Вакуумное напыление.

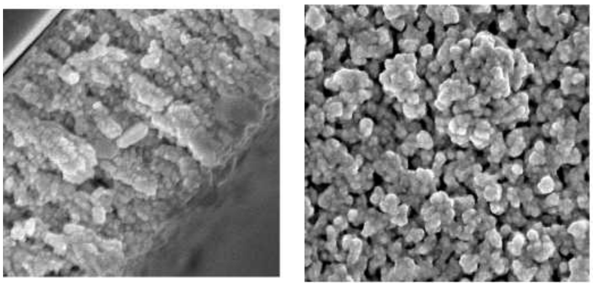
вакуумное напыление (см. рисунок 1). В вакуумную камеру с серебряным катодом вводят газообразный аргон, а сама камера служит анодом. При прохождении через газ электрического тока образуются положительные ионы аргона, которые ускоряются и направляются к отрицательно заряженному серебряному катоду. В случае подачи ограниченного количества энергии, ионы аргона при столкновении выбивают атомы серебра, которые проникают в покрываемый субстрат, где откладываются и вырастают в нанокристаллы (см. рисунки 2 и 3). Их размер составляет всего лишь около 15 нанометров, что соответствует от 30 до 50 атомов. При этом создается нанокристаллическая структура с развитым поверхностным компонентом и большой площадью поверхности.

Эти изменения физических свойств кристаллической решетки приводят к получению метастабильной, высокоэнергетической формы элементарного серебра. Обычное серебро при помещении в воду не растворяется, однако нанокристаллы серебра способны растворяться с обеспечением его концентрации в растворе около 70 ppm. Высвобождаются как Ag+, так и Ag^0: считается, что Ag^0 не вступает в реакцию с хлорид-ионами настолько же быстро, как Ag+, и не требует носителя. По мере того, как происходит истощение содержания ионов в растворе,



Поперечное сечение Вид поверхности

Рис. 2. Сканирующая электронная микроскопия серебряной мембраны, полученной осаждением традиционными способами.



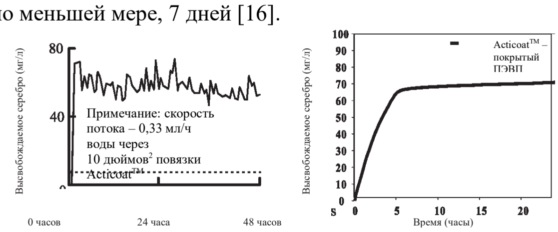
Поперечное сечение Вид поверхности

Рис. 3. Сканирующая электронная микроскопия нанокристаллической серебряной мембраны.

происходит смещение равновесия и усиление высвобождения ионов Ag+ и Ag^0. Напротив, нитрат серебра обеспечивает большую исходную концентрацию ионов серебра, которые через два часа после нанесения практически полностью химически связываются хлорид-ионами.

4. Компоненты повязок Acticoat™

Acticoat™ состоит из адсорбирующей вискозно-полиэфирной основы, с двух сторон закрытой слоями покрытого серебром полиэтилена высокой плотности. Повязка Acticoat™ высвобождает до 30 раз меньшее количество серебра по сравнению с другими препаратами серебра для местного применения, такими как нитрат серебра и сульфадиазин серебра, однако большая часть высвобождаемого из нее серебра является эффективной и не связывается галогенами, а также высвобождается на протяжении более длительного периода времени. При воздействии воды на нанокристаллическую форму серебра происходит быстрое его высвобождение. Равновесное состояние растворения наступает при достижении концентрации серебра в растворе от 70 до 100 ppm (рисунок 4) [16]. Проведенные *in vitro* испытания подтвердили, что повязка Acticoat 7™ (версия повязки Acticoat™ с продолжительным высвобождением) способна поддерживать концентрацию серебра, достаточную для обеспечения противомикробного действия, на протяжении, по меньшей мере, 7 дней [16].



МИК для *Pseudomonas aeruginosa*

Рис. 4. Растворение нанокристаллического серебра.

4.1. Противомикробные эффекты противомикробной барьерной повязки Acticoat™

Серебро уничтожает микроорганизмы, воздействуя на них через разные механизмы, эффективность которых зависит от присутствующего количества ионов серебра. Скорость и степень уничтожения микроорганизмов при использовании Acticoat™ выше, чем при применении других препаратов серебра [1,11,16,17]. В 1999 году Burrell с сотр. [17] продемонстрировали эффективность Acticoat™ в качестве противомикробной барьерной повязки на модели ожога у грызунов, а в 1998 году Tredget с сотр. [18] показали безопасность и эффективность Acticoat™ при применении для профилактики инфицирования ожоговых ран.

Рисунок 5 демонстрирует чувствительность метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MPCA) к широкому спектру препаратов серебра: сульфадиазину серебра, нитрату серебра, кальция фосфату серебра (повязка Arglaes™; Medline Industries Inc, IL, USA), пленке металлического серебра (Silverlon®; Argentum Medical, IL, USA) и к нанокристаллическому серебру (Acticoat™). После 30 минут воздействия нанокристаллическое серебро снижало количество жизнеспособных бактерий до очень низких уровней (10^2 КОЕ/мл), тогда как другие повязки после 2 часов воздействия не смогли снизить эти уровни до значений ниже 10^5 КОЕ/мл.

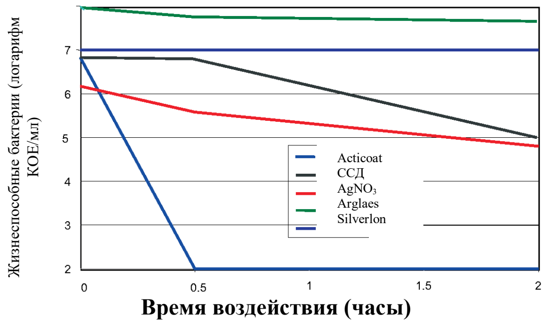


Рис. 5. Кривая гибели MRSA.

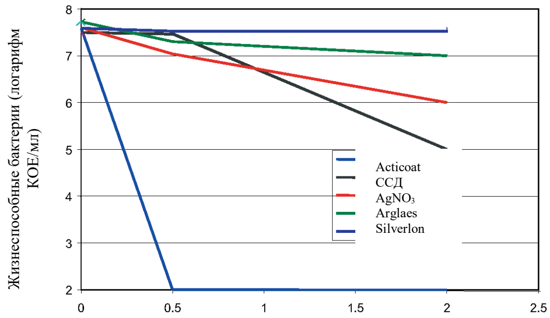


Рис. 6. Кривая гибели ВРЭ.

Аналогичные результаты наблюдали в случае ванкомицин-резистентных энтерококков (ВРЭ) (рисунок 6).

Wright et al. [16] в 1998 году показали, что повязка Acticoat™ способна подавлять рост *Pseudomonas aeruginosa* и *S. aureus* на протяжении, минимум, девяти дней. В этом исследовании повязка с серебряной пленкой была способна подавлять рост *P. aeruginosa* лишь в течение четырех дней при многократных заменах, а рост *S. aureus* - в течение одного дня. Это может быть обусловлено присутствием в пленочной повязке фосфата, который, как известно, ослабляет бактерицидные свойства серебра [19].

Стабильное высвобождение серебра играет не только важную роль в снижении бактериальной обсемененности, но и в отношении уменьшения механической травматизации. Для обеспечения эффективного действия нитрат серебра необходимо применять каждые два часа, а основа крема в препарате сульфадиазина серебра реагирует с серозными экссудатами с образованием ложного струпа, который необходимо удалять, чтобы иметь возможность повторно нанести крем [1,16]. Повязку Acticoat™ можно оставлять на месте на срок до семи дней; это означает, что в течение этого периода с раной можно не осуществлять каких-либо манипуляций, способных нарушать рост нового эпителия и приводить к проникновению бактерий в кровоток. Более продолжительное время ношения повязок Acticoat™ также означает, что пациента не приходится дополнительно передвигать или тревожить, что не приводит к усилению болевых ощущений в целом и сокращает время оказания сестринской помощи. Это особенно важно в случае пациентов с переломами.

4.2. Противовоспалительные эффекты при применении барьерной повязки Acticoat™ с нанокристаллическим серебром обусловлены снижением бактериальной обсемененности

Установлено, что жидкости из хронических ран содержат аномально высокие концентрации матричных металлопротеиназ (ММП) по сравнению с острыми ранами [20, 21], что может вносить свой вклад в хронизацию раны [22]. Хотя ММП играют определенную роль в контролируемом разрушении внеклеточного матрикса, усиление активности этих ферментов может приводить к чрезмерному разрушению матрикса.

В 2002 году Wright с сотр. [23] было проведено исследование на модели заживления ран у свиней, в котором у них на спине создавали раны на всю толщину кожи, контаминировали инокулятом, содержавшим *P. aeruginosa*, видами *Fusobacterium* и коагулазо-негативными стафилококками и закрывали различными раневыми повязками:

(1) повязка Acticoat™ с нанокристаллическим серебром (покрытый серебром полиэтилен высокой плотности–(ПЭВП)? соединенный с адсорбирующей вискозно-полиэфирной основой);

(2) покрытый серебром ПЭВП, используемый в повязке Acticoat™ без адсорбирующей основы;

(3) адсорбирующая основа;

(4) повязка Acticoat™ без серебряного покрытия;

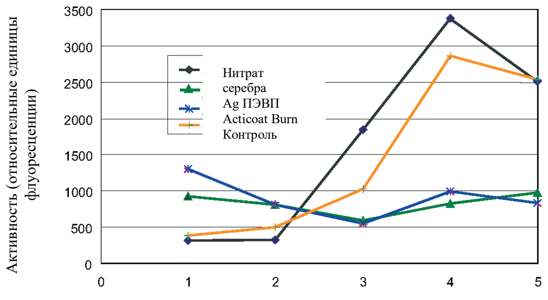
(5) ПЭВП без покрытия и

(6) стерильная марля с добавлением 24 мг серебра на квадратный дюйм в виде нитрата серебра (эквивалентно количеству серебра, высвобождающегося с одного квадратного дюйма повязки Acticoat™, погруженной в сыворотку на 24 часа).

На протяжении первых пяти дней после нанесения ран их перевязывали ежедневно и собирали перевязочные материалы в каждой из экспериментальных групп и в контрольной группе, а также получали раневой экссудат для анализа. В ранах, закрытых неактивной контрольной повязкой и повязками, пропитанными нитратом серебра (от 4 до 6), с 3 дня и в последующем достигалась высокая активность ММП (рисунок 7), которая сохранялась на протяжении всего эксперимента. Был проведен анализ общей активности ММП в образцах раневого экссудата. При применении Acticoat™ активность ММП (повязки 1 и 2) оставалась стабильной. Также отмечались более быстрое выздоровление и менее выраженное воспаление.

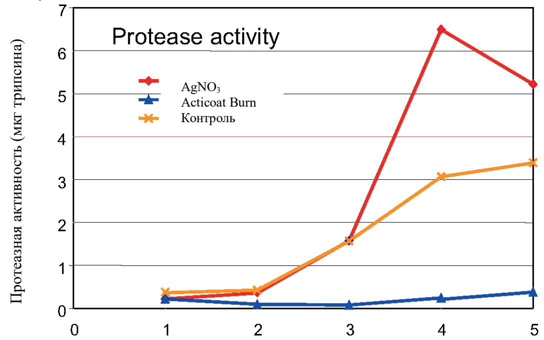
Концентрации протеаз в целом соответствовали концентрациям ММП (рисунок 8). Особо важным было наблюдение о том, что уровни ММП в ранах, перевязанных повязками Acticoat™ с нанокристаллическим серебром, нормализовывались, но не падали до нуля. Авторы предполагают, что полное подавление активности ММП может замедлять заживление вследствие препятствования ангиогенезу и миграции клеток.

Также для оценки апоптоза ежедневно получали биоптаты тканей раны. Микроскопическое изучение полученных при биопсии образцов показало, что раны, перевязанные повязкой Acticoat™ с нанокристаллическим серебром, характеризовались качественным усилением апоптоза нейтрофилов по сравнению с контрольной повязкой и повязкой с нитратом серебра. В последнем случае выявлялось большое количество полиморфноядерных лейкоцитов, тогда как в предыдущем - большая доля фибробластов и моноцитов. Эта картина сохранялась до 7-го дня. При некротической гибели клетки «сбрасывают»



Время после нанесения раны (дни)

Рис. 7. Общая активность ММП в подвергавшихся лечению ранах у свиней.



Wright et al (2002)

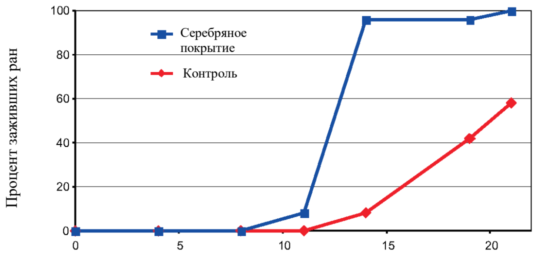
Время после нанесения раны (дни)

Рис. 8. Ингибирование ММП в модели у свиней.

компоненты, способствующие провоспалительному циклу. Апоптоз представляет собой форму запрограммированной гибели клеток, при которой клетки разделяются на окруженные мембранами фрагменты, которые в последующем элиминируются путем фагоцитоза, избегая пути некроза и не усиливая воспаление. В то время, когда наблюдалось интенсивное заселение контрольных ран бактериями, две раны, закрытые повязкой Acticoat™ были в целом свободны от присутствия бактерий. Уровень бактериальной обсемененности измеряли в биоптатах из середины раны, которые изучал патолог, не осведомленный о происхождении биоптатов; окрашивание проводили по методу TUNEL.

В целом, ослабление воспаления в ранах, лечение которых проводили Acticoat™, способствовало более быстрому заживлению. Это демонстрировалось по заметному снижению времени до развития грануляционной ткани, которая хотя и разрасталась быстро, была способна поддерживать трансплантат кожи, в отличие от контрольных случаев раневого ложа, свидетельствуя о достаточной степени ангиогенеза в этой грануляционной для обеспечения адекватного обмена веществ (рисунок 9).

Хотя раны в данной модели не были хроническими ранами, общей особенностью язв, ожогов и хронических ран является персистирующее воспаление, приводящее к инфильтрации нейтрофилами и повышению ММП. Хотя концентрация Ag+ в повязке с нитратом серебра была приблизительно такой же, как в повязках Acticoat™, снижение активности ММП не наблюдалось. Авторы пришли к выводу о том, что это



Время после нанесения раны (дни)

Рис. 9. Заживление ран, проникающих на всю толщину кожи, у свиней.

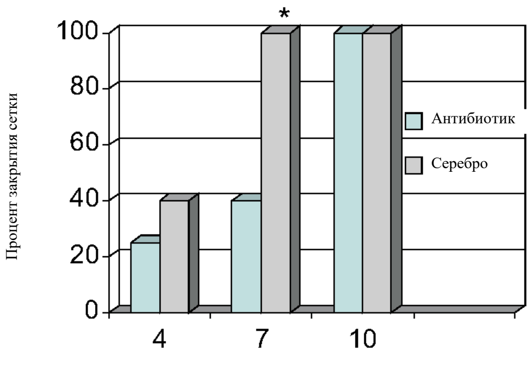
может быть обусловлено ослаблениемболюсного воздействия ионов Ag+ в ране белками сыворотки и хлорид-ионами, тогда как серебро из Acticoat™ высвобождается непрерывно и поддерживает равновесное состояние [1,16].

В недавнем пилотном исследовании у десяти пациентов проведено сравнение повязки Acticoat™ с нанокристаллами и стандартной повязки при лечении хронических ран. В этом исследовании отмечено изменение молекулярного состава ран, подавление активности ММП-9 и снижение уровней ФНО-a в ране, перевязанной Acticoat™ [24].

4.3. Клинические эффекты противомикробной барьерной повязки Acticoat™

В дополнение к исследованию Wright и др. [23], описанному выше, было проведено большое количество исследований, сравнивавших скорость реэпителизации ран, не проникающих на всю толщину кожи, а также приживления трансплантатов кожи при использовании различных повязок.

Demling и DeSanti [25] провели исследование реэпителизации сетчатого трансплантата для различных сетчатых трансплантатов. Двадцати пациентам с глубокими ожогами свыше 15% площади поверхности тела было проведено иссечение двух ран и пересадка сетчатого трансплантата 2:1 в течение трех дней после травмы. Одну рану закрывали повязкой Acticoat™ и один раз в сутки увлажняли, не снимая повязку. Другую рану закрывали стандартной абсорбирующей повязкой Xeroform™ из марли, пропитанной вазелином (Johnson & Johnson, NJ, USA) и восьмислойной марлевой повязкой, влажное состояние которой поддерживали при помощи 0,01% раствора неомицина и полимиксина. В этом исследовании контролем служили сами пациенты. Как и ожидалось, бактериальный рост в обоих ранах никогда не превышал 10^2 КОЕ/мл, что соответствует уровню здоровой кожи, тем не менее, под повязкой Acticoat™ наблюдалось существенное усиление эпителизации. На 7 день произошло полное закрытие



День

Рис. 10. Реэпителизация сетчатого трансплантата. * Значимое ускорение под повязкой с серебром по сравнению со стандартным раствором антибиотика [25].

сетки в группе Acticoat™ по сравнению с, приблизительно, 55% в группе антибиотика. Полное закрытие раны в группе антибиотика произошло к 10 дню (рисунок 10). Приживаемость трансплантата в обеих группах составила более 95%.

Olson et al. [26] изучили влияние нанокристаллического серебра на заживление участков получения донорских трансплантатов у свиней при использовании повязок Acticoat™ и Xeroform™. Каждое животное служило собственным контролем. Повязки с серебряным покрытием увлажняли стерильной водой. Раны, покрытые увлажненными повязками с серебряным покрытием, реэпителизировались значимо быстрее; полная реэпителизация требовала 70% от времени, необходимого для этого ранам, покрытым марлей с вазелином. К 9 дню все места, покрытые Acticoat™, достигли заживления, по сравнению с лишь 50% мест, покрытых Xeroform™.

5. Клинический опыт применения барьерной повязки Acticoat™ с нанокристаллическим серебром при ожоговых ранах: сообщения с конференции Европейской ожоговой ассоциации 2003 года

Лечение средней глубины и глубоких ран кожи вызывает затруднения. Даже при использовании кремов или комплексных соединений серебра наблюдается интенсивная пролиферация бактерий, в особенности на поверхности ложного струпа. Повышенное содержание ММП на поверхности раны приводит к разрушению, наряду с отмершей тканью, также новообразующегося коллагена и факторов роста.

Повязка Acticoat™ с момента ее внедрения до настоящего времени была использована на тысячах ран. На конференции Европейской ожоговой ассоциации в 2003 году д-р Оле Странд описал использование Acticoat™ в детском отделении Каролинской клиники. Попытки применения Acticoat™ здесь впервые начались 20 месяцев назад, с 15-месячной девочки, получившей тяжелый ожог лица и правой руки (рисунок 11). Лицо зажило относительно хорошо, но участок на руке не заживал; через 19 дней было выявлено инфицирование ожога *S. aureus*. После двух дней лечения Acticoat™ очаг инфекции был локализован и рана зажила настолько хорошо, что потребность в рассмотрении возможности пересадки кожи отпала (рисунок 12).

Этот первый случай представлял собой незаживающую инфицированную рану, однако в последующем повязку Acticoat™ рутинно использовали для лечения не инфицированных свежих ожогов, инфицированных ожогов и участков-доноров кожи. В этом детском отделении повязку Acticoat™ обычно увлажняют гелем Intrasite и закрывают повязкой Allevyn™ (Smith & Nephew, Hull, UK). Несмотря на широкое использование этой повязки какие-либо нежелательные явления не отмечались. Показана эффективность применения Acticoat™ для лечения инфицированных ран, а также, по-видимому, в отношении очищения и удаления остатков отмерших тканей из раны, снижающей потребность в хирургическом иссечении краев ран и в пересадке кожи.

Снижение частоты инфекций и улучшение состояния взятия кожи для пересадки имеет определенные экономические последствия, включающие меньшее количество процедур под общей анестезией, меньшее количество оперативных вмешательств и более краткосрочное пребывание в стационаре. Впервые это было показано Stephens и др. [27], которые установили возможность снижения расходов на 36% в случае использования Acticoat™ один раз в три-четыре дня по сравнению с применением сульфадиазина серебра два раза в сутки. В это исследование были включены пациенты с ожоговыми ранами в диапазоне от 3% до 40% общей площади поверхности тела (ОППТ) и

19 дней Без признаков заживления Ослизнение (S. *aureus)* Начало Acticoat

Рис. 11. Девочка, 15 месяцев, с тяжелыми ожогами.

24 дня (5 дней после Acticoat) Почти полное заживление Завершение Acticoat Выписка из стационара

Рис. 12. Те же ожоги, что на рисунке 11, после лечения Acticoat™ инфекции, вызванной *S. aureus*.

Stephens et al. выявили снижение трудозатрат и расходных материалов, ослабление боли и более ранний перевод на амбулаторное лечение. Acticoat™ не всегда требует использования клиницистом: если пациентов можно выписать для лечения на дому в ранние сроки, это явно повлияет на стоимость лечения.

Сведение к минимуму болевых ощущений и травматизации особенно важны в детских отделениях. Повязку Acticoat™ очень легко накладывать и снимать: почти во всех случаях она легко отделяется, не повреждая подлежащее раневое ложе. Также ее можно оставлять на несколько дней, уменьшая беспокойство для пациентов младшего возраста.

На прошедшей в 2003 году конференции Европейской ожоговой ассоциации д-р Панкани описал оценку применения Acticoat™ в детской больнице Анны Мейер, во Флоренции, в которой была проведена оценка как этих параметров, так и показателей влияния на инфекцию и на заживление.

Оценивали двадцать пять детей с ожогами от поверхностных, второй степени до ожогов третьей степени. При использовании Acticoat™ среднее время до заживления составило 13,77 дней (от 6 до 41) и повязки обычно меняли каждые три-четыре дня.

Медицинский персонал и родители отметили легкость наложения и снятия повязок, также, согласно субъективной оценке лиц, осуществлявших уход за пациентами, уровень болевых ощущений во время перевязки был низким. В некоторых случаях сменить повязку удавалось даже на дому.

Противомикробное действие Acticoat™ было эффективным, местное или системное применение антибиотиков не требовалось. В двух случаях, когда при посевах было выявлено наличие бактерий, а также наблюдались клинические признаки местной инфекции, продолжение применения Acticoat^{TM} позволило достичь контроля бактериальной обсемененности.

В целом, при лечении Acticoat™ происходило улучшение состояния ран, обеспечивавшее закрытие ран как при использовании одновременно с другой стратегией лечения, так и в качестве единственного средства достижения полного закрытия раны. Также отмечалось уменьшение интенсивности болевых ощущений (хотя эта оценка основывается исключительно на субъективных показателях); это соображение имеет очень большое значение для детских отделений.

На той же конференции д-р Вероника Воинчет (Veronique Voinchet) представила оценку применения Acticoat^{TM} в детском ожоговом центре в Марселе, Франция. Проведена оценка сорока пяти детей в возрасте от одного месяца до 14 лет с глубокими ожогами кожи второй и третьей степени. ОППТ поражения колебался от 4% до 40% (в среднем 15%), ожоги представляли собой, главным образом, ожоги головы, шеи, верхних конечностей и туловища. После очистки раны физиологическим солевым раствором наносили увлажненную стерильной водой повязку Acticoat^{TM} и закрепляли тампонами и фиксирующими повязками. Эту повязку увлажняли два или три раза в сутки и меняли каждые три-четыре дня.

Повязка Acticoat^{TM} была эффективна во всех случаях и переносилась очень хорошо. Исходя из накопленного опыта лечения аналогичных ран, специалисты пришли к выводу о 15-дневном сокращении сроков заживления, об уменьшении количества экссудата и частоты смены повязок, а также об улучшении запаха в случае инфицированных ран. Благодаря легкости использования и безопасности повязок Acticoat™ уменьшилось количество хирургических процедур и трансплантаций кожи и существенно увеличилась доля амбулаторного лечения. Во всех случаях наблюдалась очень хорошая регенерация кожи и снижение образования гипертрофических рубцов. Достигался хороший контроль локальной инфекции. Продолжительное время пребывания на месте и атравматичное удаление повязки Acticoat™ делает ее хорошим выбором для использования у таких детей.

6. Резистентность микроорганизмов к ионам серебра

Резистентность к серебру встречается редко, но все же описана. Существует две формы резистентности: серебро может связываться клетками в виде внутриклеточного комплекса, а также может выводиться из микробных клеток при помощи клеточных систем оттока.

Li и др. [28] в 1997 году в лабораторном исследовании продемонстрировали возможность индукции резистентности при использовании низких концентраций серебра. Она достигалась при воздействии нитратом серебра на различные штаммы *E. coli*, начиная с половины от минимальной ингибирующей концентрации (МИК) (2-4 мг $Ag+$/л) с увеличением при каждом последующем посеве. Бактерицидные концентрации серебра не вызывают резистентности, поскольку погибшие клетки не могут мутировать, однако воздействие уровней МИК и ниже МИК способно приводить к развитию резистентности. По-видимому, резистентные клетки обладают меньшей проницаемостью наружной мембраны для серебра в сочетании с наличием механизма выведения серебра из клетки - эффективного механизма оттока.

Это подчеркивает важность использования клинически значимых концентраций серебра, в особенности с учетом широкого распространения в настоящее время повязок с серебром. Неконтролируемое использование серебра (в сублетальных концентрациях) может приводить к развитию у бактерий резистентности по тем же механизмам, которые развиваются у резистентных к антибиотиками и бактерицидным средствам бактерий [29].

7. Токсичность

Изредка описываются аллергические реакции на серебро, однако, несмотря на частое применение серебра для лечения ожоговых ран, в литературе описаны лишь редкие случаи токсичности серебра.

Аргирия, отложение гранул серебра в коже и внутренних органах, наблюдается лишь после перорального или ингаляционного поступления большого количества серебряной пыли или коллоидного серебра в течении длительного периода времени; требуется поглощение организмом, по меньшей мере, 10 г [8]. Наиболее распространенными причинами аргирии являются не медицинское применение серебра, а различные варианты воздействия серебра, находящегося в окружающей среде; случаи аргирии вследствие местного применения препаратов серебра не описаны.

В исследованиях *in vitro* показано, что нитрат серебра оказывает негативное влияние на фибробласты [30], гепатоциты [31] и лимфоциты [32], однако исследования генерируемых на аноде ионов серебра не выявили какого-либо их влияния на клетки млекопитающих в культуре клеток. В рамках оценок клинических данных, выполненных Bador [33] и Coombs с сотр. [34] какое-либо токсическое воздействие на ткани не выявлено.

Проведенные *in vitro* исследования продемонстрировали цитотоксичность сульфадиазина серебра [35], которую, однако, удавалось уменьшить в случае контролируемой доставки действующего вещества [36]. В других исследованиях *in vivo* признаки цитотоксичности не выявлены [37]. После многих десятилетий применения явные доказательства цитотоксичности так и не были получены, и этот препарат остается основным местным препаратом, используемым в ожоговых отделениях.

8. Описания случаев

8.1. Описание случая (Burrell)

Пациентка страдала венозными язвами на протяжении 10 лет. В течение двух лет до поступления в отделение проводилось лечение язв ежедневным применением сульфадиазина серебра, но изменения были незначительными. Были использованы повязки Acticoat™ с нанокристаллическим серебром и через 70 дней на правой стопе наступило полное, а на левой - почти полное заживление (рисунок 13). Как показано на рисунке 14, под повязкой с сульфадиазином серебра

2 года лечения СДС Acticoat™

Рис. 13. Пациентка с наличием венозных язв в течение 10 лет, до и после применения Acticoat™.

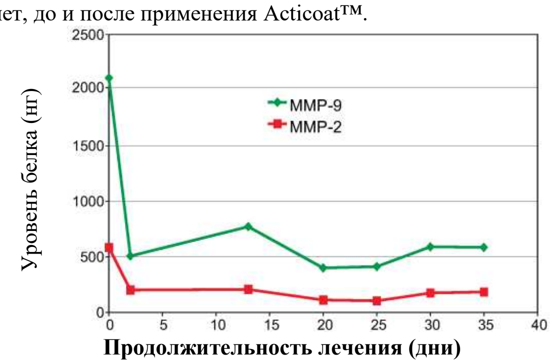


Рис. 14. Уровни ММП-9 и МПП-2 во время заживления.

Уровни ММП были очень высокими (день 0 на графике), но после 48 часов лечения Acticoat™ с нанокристаллическим серебром они упали до нормального уровня.

8.2. Описание случая (Demling)

Полицейский с массой тела 25 стоун (159 кг) получил серьезную травму в авиакатастрофе и глубокий термический ожог спины и ожоги третьей степени с поражением около 40% площади тела. Одновременно он пострадал от перелома таза и большого количества других переломов. Этого пациента было бы крайне сложно переворачивать, не только из-за массы тела, но также из-за переломов. Ожоги были закрыты листами Acticoat™ и пациента не нужно было лишний раз тревожить. Листы Acticoat™ легко отделялись, адгезия к поверхности не возникала. Ожидалось, что термические ожоги на спине потребуется иссечь и закрыть трансплантантами, но на протяжении двух недель наблюдался существенный процесс заживления. Через три недели наступила полная реэпителизация раны с минимальными последствиями для пациента (рисунки 15 и 16).

Рис. 15. Изображение жертвы авиакатастрофы при поступлении.

Рис. 16. Полная реэпителизация ожога (21-й день).

8.3. Описание случая (Papp)

57-летний мужчина поступил с ожогом пламенем третьей степени, охватывавшим около 33% ОППТ. Через сорок восемь часов после травмы ему провели первичное иссечение краев раны и закрытие этого участка Integra (Integra Life Sciences, USA). Через три недели силиконовый слой Integra удалили и закрыли неодерму обычными аутотрансплантатами. К сожалению, некоторые из трансплантатов были уничтожены инфекцией, вызванной *Pseudomonas*, в особенности на вентральной стороне грудной клетки и на животе. Места трансплантации были закрыты Acticoat™, затем влажными водными повязками и сухими повязками; все они удерживались сетчатой повязкой (Surgifix™; Smith & Nephew, Hull, UK). Через три дня повязку Acticoat™ удалось легко снять, не травмируя пациента; ложный струп, появляющийся, например, при использовании сульфадиазина серебра, отсутствовал. Через шесть дней после применения Acticoat™ наблюдались хорошая грануляционная ткань и отсутствие *Pseudomonas* в ране.

8.4. Описание случая (Voinchet)

30-месячный ребенок получил ожог кипятком головы, шеи, плеч и верхней конечностей, охвативший приблизительно 15% ОППТ: 10% были глубокими, второй степени, 5% - третьей степени. Этот ребенок получал лечение в детском ожоговом отделении в Марселе. После коррекции жидкостного баланса проведена очистка ожогов физиологическим солевым раствором и наложена повязка Acticoat™. Повязки увлажнили стерильной водой, затем покрыли стерильными повязками и вторичной повязкой. Поддержание Acticoat™ во влажном состоянии осуществляли орошением два раза в сутки стерильной водой, подаваемой через катетеры, размещенные внутри повязки.

Перевязку провели под общей анестезией через два дня после травмы, а затем повторяли каждые три дня вплоть до полного заживления поражений. Существенный уровень очищения раны от омертвевших тканей был достигнут к третьему дню. К 10 дню некротический детрит из ран полностью исчез, к 16 дню наблюдалась легкая эпителизация, в особенности по краям ран, где поражение было не таким тяжелым. На этой стадии наблюдалось появление отличной грануляционной ткани.

Заживление ожогов произошло в течение одного месяца, за исключением двух мест осаднения кожи. Отмечена хорошая переносимость повязок без каких-либо побочных эффектов. Процесс заживления протекал быстрее, подтверждая хорошее качество лежащей под эпителием грануляционной ткани, также отмечено снижение потребности в трансплантации кожи. После лечения острого ожога ребенку проводились различные лечебные процедуры с целью уменьшения гипертрафического рубца, включавшие массаж, компрессионную повязку и использование силиконового геля (Cica Care™; Smith & Nephew, Hull, UK).

8.5. Описание случая (Pancani)

Гастрошизис представляет собой жизнеугрожающую мальформацию в виде незавершенного развития передней брюшной стенки. Это состояние было выявлено у одного новорожденного ребенка, и непосредственно после рождения дислоцированные внутренние органы были возвращены в брюшную полость, а дефект был закрыт сеткой Gore-Tex®. Через несколько дней после операции на большом участке брюшной стенки развился некроз с обнажением сетки, хотя герметичность полости брюшины сохранилась. *В ране были выявлены S. aureus, S. epidermidis, Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*. Учитывая размер тела ребенка, прямое закрытие этого дефекта было невозможным, поэтому для контроля инфекции на локальном уровне на сетку в течение четырех месяцев накладывали повязки Acticoat™ и Acticoat 7™. Наблюдение за пациентом осуществляли один раз в неделю амбулаторно, а перевязки проводили родители на дому. На протяжении этого периода какие-либо местные или системные признаки инфицирования не наблюдались. Рост ребенка был совершенно нормальным, и к шестимесячному возрасту сетка была удалена, а дефект легко закрылся первичным натяжением. Операция прошла успешно, и ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии на второй день после операции.

9. Заключение

Противомикробная барьерная повязка Acticoat™ представляет собой новый и эффективный способ лечения ожогов и других ран. Исследования подтвердили наличие у Acticoat™ стойких бактерицидных свойств и способности ослаблять воспаление и способствовать заживлению, благодаря противомикробному действию. Кроме того, длительный срок использования, а также легкость наложения и снятия Acticoat™ уменьшают травматизацию и болевые ощущения у пациентов с ожогами. Накапливается все больше доказательных данных, подтверждающих клиническую ценность Acticoat™ при лечении ожогов.

Литература

[1] Wright JB, Lam K, Hanson D, Burrell RE, Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens. Am J Inf Cont 1999;27:344-50.

[2] Klein DG, Fritsch DE, Amin SG, Wound infection following trauma and burn injuries. Crit Care Nursing Clin NA 1995;7:627-42.

[3] Bragg PD, Rainnie DJ, The effect of silver ions on the respiratory chain ofEcoli. Can J Microbiol 1974;20:883-89.

[4] Cervantes C, Silver S, Metal resistance in *Pseudomonas:* genes and mechanisms. In: Nakazawa T, Furukawa K, Haas D, Silver S, editors. Molecular Biology of Pseudomonas. Washington: American Society for Microbiology, 1996.

[5] Modak SM, Fox CL, Binding of silver sulfadiazine to the cellular components of *Pseudomonas aeruginosa*. Biochem Pharmacol 1973; 22:2391-404.

[6] Rosenkranz HS, Rosenkranz S, Silver sulfadiazine: interaction with isolated deoxyribonucleic acid. Antimicrob Agents Chemother 1972;2: 373-83.

[7] Grier N, Silver and its compounds. In: Block SS, editor. Disinfection, Sterilization and Preservation, 3rd ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1983.

[8] Demling RH, DeSanti L, Effects of silver on wound management. Wounds 2001;13:4-9.

[9] Monafo WW, Moyer CA, The treatment ofextensive thermal burns with 0.5% silver nitrate solution. Ann NY Acad Sci 1968;150:937-45.

[10] Fox CL, Silver sulfadiazine - a new topical therapy for *Pseudomonas* in burns. Arch Surg. 1968;96:184-88.

[11] Yin HQ, Langford R, Burrell RE, Comparative evaluation of the antimicrobial activity of Acticoat™ antimicrobial barrier dressing. J Burn Care and Rehab 1999;20:195-200.

[12] Ricketts CR, Lowbury EJ, Lawrence JC, Hall M, Wilkins MD, Mechanism of prophylaxis by silver compounds against infection of burns. BMJ 1970;1:444-46.
[13] Spacciapoli P, Buxton D, Rothstein D, Friden P, Antimicrobial activity of silver nitrate against periodontal pathogens. J Periodontal Res 2001; 36:108-13.
[14] Hall RE, Bender G, Marquis RE, Inhibitory and cidal antimicrobial actions of electrically generated silver ions. J Oral Maxillofac Surg 1987;45:779-84.
[15] Maple PA, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W, Comparison of the in-vitro activities of the topical antimicrobials azelaic acid, nitrofurazone, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillin- resistant *Staphylococcus aureus.* J Antimicrobial Chemotherapy
1992;29:661-68.
[16] Wright JB, Hansen DL, Burrell RE, The comparative efficacy of two antimicrobial barrier dressings. Wounds 1998;10:179-88.
[17] Burrell RE, Heggers JP, Davis GJ, Wright JB, Efficacy of silver-coated dressings as bacterial barriers in a rodent burn sepsis model. Wounds 1999;11:64-71.
[18] Tredget EE, Shankowsky HA, Groenveld A, Burrell R, A matched-pair randomized study evaluating the efficacy and safety of Acticoat silver- coated dressing for the treatment of burn wounds. J Burn Care Rehab 1998;19:531-37.
[19] Woodward RL, Review of the bactericidal effectiveness of silver. J Am Water Works Assoc 1963;55:881-86.
[20] Yager DR, Zhang L-Y, Liang H-X, Diegelmann RF, Cohen IK, Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels compared to surgical wound fluids. J Invest Dermatol 1996;107:743-48.
[21] Trengove NJ, Stacey MC, Macaulley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F, Murphy G, Schultz G, Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. Wound Rep Regen 1999;7:442-52.
[22] Rogers AA, Burnett S, Moore JC, Shakespeare PG, Chen WYJ, Involvement of proteolytic enzymes (plasminogen activators and matrix metalloproteinases) in the pathophysiology of pressure ulcers. Wound Rep Regen 1995;3:273-83.
[23] Wright JB, Lam K, Buret AG, Olson ME, Burrell RE, Early healing events in a porcine model of contaminated wounds: effects of nanocrystalline silver on matrix metalloproteinases, cell apoptosis and healing. Wound Rep Reg 2002;10:141-51.
[24] Paddock HN, Schultz GS, Perrin KJU, Moldawer LL, Wright B, Burrell RE, Mozingo DW, Clinical assessment of silver-coated antimicrobial dressing on MMPs and cytokine levels in non-healing wounds. Ann Meeting Presentation. Wound Healing Society. Baltimore, MD, 2002.
[25] Demling RH, DeSanti L, The rate of re-epithelialization across meshed skin grafts is increased with exposure to silver. Burns 2002;28:264-66.
[26] Olson ME, Wright JB, Lam K, Burrell RE, Healing of porcine donor sites covered with silver-coated dressings. Eur J Surg 2000;166:486-89.
[27] Stephens R, Silverstein P, Meites H, Jett M, Brou J, An evaluation of Acticoat dressing with regard to cost and control of infection. 31st Annual Meeting of the American Burn Association, Orlando 1999.
[28] Li XZ, Nikaido H, Williams KE, Silver-resistant mutants of *Escherichia coli* display active efflux of Ag+ and are deficient in porins. J Bacteriol 1997;179:6127-32.
[29] Gupta A, Maynes M, Silver S, Effects of halides on plasmid-mediated silver resistance in *Escherichia coli*. App Env Microbiol 1998;64: 5042-45.
[30] Liedberg H, Lundeberg T, Assessment of silver-coated urinary catheter toxicity by cell culture. Urol Res 1989;17:359-60.
[31] Baldi C, Minoia C, Di Nuici A, Capodaglio E, Manzo L, Effects of silver in isolated rat hepatocytes. Toxicol Lett 1988;41:261-68.
[32] Hussain S, Anner RM, Anner BM, Cysteine protects Na, K-ATPase and isolated human lymphocytes from silver toxicity. Biochem Biophys Res Commun 1992;189:1444-49.
[33] Bador K, Organ deposition of silver following silver nitrate therapy for burns. PRS 1966;37:550.
[34] Coombs CJ, Wan AT, Masterton JP, Conyers RA, Pedersen J, Chia YT, Do burn patients have a silver lining? Burns 1992;18:179-84.
[35] McCauley RL, Linares HA, Pelligrini V, Herndon DN, Robson MC, Haggers JP, *In vitro* toxicity of topical antimicrobial agents to human fibroblasts. J Surg Res 1989;46:267-74.
[36] Kuroyanagi Y, Kim E, Shioya N, Evaluation of a synthetic wound dressing capable of releasing silver sulfadiazine. J Burn Care Rehab 1991;12:106-15.
[37] Geronemus RG, Mertz PM, Eaglstein NH, Wound healing. The effects of topical antimicrobial agents. Arch Dermatol 1979;115:1311-14.