

Филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Потапов Вячеслав Александрович**

**КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВАКУУМ-ТЕРАПИИ И  
БАКТЕРИОФАГОВ В ЛЕЧЕНИИ ГЛУБОКОЙ СТЕРНАЛЬНОЙ  
ИНФЕКЦИИ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Брюсов Павел Георгиевич

Москва 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	29
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений .....	29
2.2 Методы исследования.....	39
2.2.1 Клинические и лабораторные методы исследования .....	40
2.2.2 Инструментальные методы обследования.....	43
2.3 Методики, использованные в комплексном лечении.....	46
2.4. Изучение качества жизни пациентов .....	48
2.5 Статистическая обработка данных исследования .....	49
ГЛАВА 3. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ГЛУБОКОЙ СТЕРНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ .....	51
3.1 Периоперационное ведение больных.....	51
3.2 Стратегия антибактериальной терапии у пациентов с глубокой стеральной инфекцией .....	55
3.3 Виды хирургической тактики .....	60
3.4 Характер лечения больных в исследуемых группах .....	66
3.5 Резюме .....	79
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	83
4.1. Оценка иммунной реактивности .....	83
4.2 Анализ результатов лабораторных и микробиологических исследований ...	87
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГЛУБОКОЙ СТЕРНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	100

5.1 Анализ непосредственных результатов .....	100
5.2 Анализ отдалённых результатов лечения.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	125
ВЫВОДЫ .....	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Проблема инфекционных послеоперационных осложнений, связанных с применением срединного стернотомного доступа, не теряет своей значимости (Леднев П.В., Белов Ю.В. и соавт., 2018; Медведчиков-Ардия М.А., 2018; Badawy M.A. et al., 2014; Levy A.S., Ascherman J.A., 2019). Распространённость стеральной раневой инфекции, по данным отечественных и зарубежных исследований разных лет, варьирует от 1 до 19%, летальность при развитии послеоперационного стерномедиастинита (ПСМ) – от 6 до 50% (Вишне夫斯基 А.А. и соавт., 2005; Порханов В.А. и соавт., 2012; Чарышкин А.Л., Юдин А.Н., 2015; El Oakley R.M., Wright J.E., 1996; Schimmer C. et al., 2008; Franco S. et al., 2009; Heilmann C. et al., 2013; Spindler N. et al., 2015; Morgante A. et al., 2017; Bonacchi M. et al., 2018).

Совершенствование методов фиксации грудины путем внедрения новых материалов и моделей фиксаторов, а также местное и системное применение антибактериальных препаратов, не привели к существенному снижению частоты развития стерномедиастинита, который по-прежнему имеет хронический и упорно рецидивирующий характер течения, является причиной развития сепсиса в послеоперационном периоде. Накопленный за последние десятилетия опыт клинических и экспериментальных исследований воздействия локального отрицательного давления на раневой процесс при глубокой стеральной инфекции (ГСИ) выявил ряд преимуществ вакуум-терапии в сравнении с методикой открытого ведения раны с применением мажевых повязок и закрытым дренированием переднего средостения. Использование портативных аппаратных вакуум-ассистированных повязок в лечении больных с ПСМ позволило сократить сроки очищения и заживления ран, длительность госпитализации, уменьшить количество рецидивов и летальность, повысить качество жизни пациентов (Оболенский В.Н. и соавт., 2016; Медведчиков-Ардия М.А., 2018; Горбунов В.А., 2019; Elawadi M.A. et al., 2013; De Caridi G. et al., 2014; Rocco G. et al., 2014; Takahara S. et al., 2014; Akil A. et al., 2015; Listewnik M. J. et al., 2015; Shima S. et

al., 2015; Pericleous A. et al., 2016). Но даже с учётом применения современных протоколов лечения, включающих вакуум-терапию и пластику раневого дефекта, летальность при ГСИ сохраняется высокой и варьирует от 6 до 15% (Snyder C.W. et al., 2009; Petzina R. et al., 2010; Atkins B.Z. et al., 2011; Vos R.J. et al., 2012; Tarzia V. et al., 2014; Yumun G. et al., 2014).

Всё большее влияние на клинический исход оказывает распространение антибиотикорезистентности у возбудителей хирургической инфекции (Белобородов В.Б. и соавт., 2020). В стационарах Российской Федерации частота стафилококковых штаммов, устойчивых к оксациллину/метициллину в последние годы постоянно растёт и в среднем составляет 65 %, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии - 54,8 % (Гельфанд Б.Р. и соавт., 2015). На сегодняшний день признано, что ведущая роль *St. aureus* и *St. epidermidis* в этиологии стеральной раневой инфекции обусловлена их способностью формировать микробные биопленки на поверхности фиксаторов грудины (Olsson E. et al., 2007; van Wingerden J.J. et al., 2015).

Ввиду удорожания стоимости и длительности лечения, проблема развития стерномедиастинита у кардиохирургических больных имеет как клиническое, так и экономическое значение (Хубулава Г.Г. и соавт., 2015; Rich J.V. et al., 2006; van Wingerden J.J. et al., 2014). Ведение коморбидных пациентов с ГСИ в условиях высокой частоты выявления нозокомиальной флоры требует разработки стратегии, направленной на создание благоприятных условий для очищения и заживления постстернотомной раны как на местном, так и на системном уровне.

### **Степень разработанности темы исследования**

Получивший признание двухэтапный принцип лечения пациентов с ПСМ в настоящее время является основополагающим (Вишневецкий А.А. и соавт., 2005). Опираясь на обширный и успешный опыт применения данной тактики, в 2014 году в России были разработаны клинические рекомендации по хирургическому лечению больных с послеоперационным стерномедиастинитом, остеомиелитом грудины и рёбер (Порханов В.А., Кубышкин В.А. и соавт., 2014). Современная двухэтапная тактика, помимо выполнения хирургической обработки и

рациональной антимикробной терапии, включает метод воздействия локального отрицательного давления, или вакуум-терапии, на постстернотомную рану с последующим отсроченным реконструктивно-пластическим этапом (Горюнов С.В. и соавт., 2013; Митиш В.А. и соавт., 2015; Леднев П.В., Белов Ю.В. и соавт., 2018; Фургал А.А. и соавт., 2019). В западных странах при развитии стернальной инфекции применение методики локального отрицательного давления, или NPWT (Negative Pressure Wound Therapy), рассматривается как лечение первой линии (Steingrimsson S. et al., 2012; van Wingerden J.J. et al., 2014).

Однако по-прежнему в борьбе с ПСМ сохраняются нерешённые вопросы. Так, антибактериальная терапия отличается длительным применением высоких доз препаратов в связи с труднодостижимой минимально подавляющей концентрацией в очаге инфекции (при остеомиелите грудины и рёбер) и персистенцией метициллинрезистентных возбудителей в составе биоплёнки (Оболенский В.Н. и соавт., 2016; Pinto A.M. et al., 2020). Риск осложнений от назначения максимальных дозировок антибиотиков у пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией очень высок и способен привести к декомпенсации коморбидной патологии с развитием полиорганной недостаточности и летального исхода (Yusuf E. et al., 2018). Несмотря на доказанную эффективность, в ряде случаев при длительном применении вакуумная терапия сопровождается значительным сдвигом в бактериальных видах и может приводить вместо снижения обсемененности к росту некоторых из штаммов: например, золотистого стафилококка или синегнойной палочки (Gaudreau G. et al., 2010; Moues C.M. et al., 2011).

В условиях растущей антибиотикорезистентности возбудителей гнойно-септических заболеваний использование бактериофагов в качестве альтернативного метода антимикробного воздействия сопоставимо с эффективностью современных антибиотиков, к тому же их можно использовать в комплексе (Кютер Э. и соавт., 2001; Акимкин В.Г. и соавт., 2010; Брюсов П.Г. и соавт., 2017). В ряде исследований выявлена значимая роль бактериофагов в разрушении биопленок, в составе которых бактерии более устойчивы к

воздействию защитных сил организма и антимикробным препаратам (Дрюккер В.В. и соавт., 2012; Ильина Т.С. и соавт., 2019; Seth A.K. et al., 2013; Milho S. et al., 2019). Вопрос применения бактериофагов в лечении ГСИ до настоящего времени не освещён в литературе.

Для снижения летальности и частоты рецидивов, сокращения длительности перехода к реконструктивному этапу требуется усовершенствование существующего подхода к лечению ГСИ у больных после кардиохирургических операций. При этом необходимо учитывать современные достижения в области портативных аппаратов локального отрицательного давления и препаратов на основе бактериофагов.

**Цель исследования:** улучшить результаты лечения больных с глубокой стеральной инфекцией путём совершенствования этапного принципа хирургической тактики и сочетания методов локального отрицательного давления и фаготерапии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить операционно-анестезиологический риск у кардиохирургических больных с глубокой стеральной инфекцией;
2. Сформулировать подходы к хирургической тактике при гнойно-деструктивном поражении передней грудной стенки;
3. Исследовать спектр возбудителей глубокой стеральной инфекции, определить среди них частоту полирезистентной микрофлоры;
4. Разработать программу комплексного применения вакуум-терапии и бактериофагов на этапе подготовки постстернотомной раны к закрытию, изучить её эффективность;
5. Провести анализ непосредственных и отдалённых результатов лечения больных с глубокой стеральной инфекцией.

**Научная новизна:**

1. Определена целесообразность и возможность использования трёхэтапной хирургической тактики у больных с тяжёлым течением глубокой стеральной инфекции и высоким операционно-анестезиологическим риском;

2. Разработана и внедрена в клиническую практику методика комплексного лечения послеоперационного стерномедиастинита путём комбинирования портативных вакуум-ассистированных повязок с локальным и пероральным введением бактериофагов. Получен Патент РФ на изобретение №2746975 (приоритет от 06 мая 2020 г.);

3. Впервые проведено клиническое сравнение эффективности вакуум-терапии как отдельного метода локального лечения с комплексным её применением с бактериофагами и со стандартными методами подготовки постстернотомных ран к закрытию;

4. Обнаружена прямая связь между состоянием клеточного и гуморального иммунитета и характером проводимого лечения у больных с послеоперационным стерномедиастинитом.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Показаны особенности хирургической обработки инфицированной постстернотомной раны в зависимости от периода развития осложнения и общего состояния пациента. Предложена и апробирована в клинической практике программа лечения кардиохирургических больных с ГСИ, основанная на использовании локального воздействия отрицательным давлением на раневой процесс и эволюционной специфичности бактериофагов в борьбе с бактериальными возбудителями. Внедрена комбинированная антимикробная терапия, включающая сочетанное использование бактериофагов с антибиотиками на основе их чувствительности к выявленным штаммам.

Применение дополненной комплексной методики способствует повышению эффективности лечения больных с глубокой стернальной инфекцией путём снижения госпитальной летальности и частоты рецидивов, сокращения продолжительности фаз течения раневого процесса. Усовершенствованный способ повышает качество жизни у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском в отдалённом периоде.

**Методология и методы исследования.** В работе использован принцип последовательного применения метода научного познания: анализ источников

информации для обоснования актуальности и уточнения задач с последующей статистической обработкой полученных данных и представлением результатов исследования. Теоретической основой работы послужили публикации отечественных и зарубежных ученых в области изучения вопросов диагностики, лечения глубокой стеральной инфекции. Объектом исследования являлись больные кардиохирургического профиля, которым выполнялись операции на сердце с применением полной продольной срединной стернотомии и развитием в послеоперационном периоде стерномедиастинита. Предмет исследования – анализ структуры ГСИ, видов хирургической тактики, результатов лечения больных в сравниваемых группах. Тема и методики диссертационного исследования одобрены этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ. Работа выполнена в дизайне сравнительного рандомизированного открытого ретро- и проспективного исследования в соответствии с принципами доказательной медицины и с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, микробиологических методов исследования и статистической обработки данных.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Большая часть пациентов с глубокой стеральной инфекцией относится к 3-му и 4-му классам операционно-анестезиологического риска по шкале ASA.
2. Предложенный метод комплексного лечения глубокой стеральной инфекции способствует нормализации у больных иммунного статуса и достижению деконтаминации раны в более ранние сроки.
3. Этапная хирургическая тактика, учитывающая дифференцированный подход к больному, и комплексное лечение ран локальным отрицательным давлением в сочетании с фаготерапией позволяют снизить частоту рецидивов послеоперационного стерномедиастинита и госпитальную летальность.
4. У больных с 4-м классом операционно-анестезиологического риска по шкале ASA качество жизни в первый год после лечения глубокой стеральной инфекции достоверно выше при использовании усовершенствованной программы комплексного лечения.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность и обоснованность полученных результатов исследования определялись репрезентативным объемом групп пациентов, достаточным количеством и адекватным выбором выполненных методик оценки результатов лечения, использованием современных методов статистической обработки данных, адекватных поставленным задачам. Методы математической обработки позволяли судить о статистически значимых различиях в сравниваемых группах. Научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа достаточного объёма выборок выполненных исследований, обоснованы полученными клиническими результатами.

**Личный вклад автора в результаты исследования.** Автор лично участвовал во всех этапах научной работы: планирование, формулирование цели и задач исследования, определение алгоритма обследования больных, проведение аналитического обзора литературы по изучаемой проблеме, сбор и статистическая обработка материала. Автором разработана информационная карта пациента, разделы которой отражают сведения, необходимые для выполнения поставленных научных задач, проведения анализа результатов лечения 88 больных с послеоперационным стерномедиастинитом. Автор самостоятельно выполнил интерпретацию результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, анализ и обобщение полученных данных, лично участвовал в операциях и курации не менее 80% больных с данным осложнением. Подготовлены публикации и материалы для практического внедрения.

**Реализация результатов исследования и апробация работы.** Результаты исследования используются в лечебной деятельности центра сердечно-сосудистой хирургии и отделений гнойной хирургии ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского», филиала №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» МО РФ. Работа выполнена на кафедре хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики филиала ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 8 - в журналах из перечня ВАК Минобрнауки РФ. Основные положения диссертации доложены на научно-

практических конференциях: «3-ем Международном конгрессе в честь 100-летия со дня рождения академика М.И. Кузина», г. Москва (2016); научно-практических конференциях в филиале №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского», г. Красногорск (2017, 2019); международных научно-практических конференциях «Вакуумная терапия ран у детей и взрослых: российский и международный опыт», г. Москва (2018), «Хирургическая обработка и биофизические методы лечения ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых», г. Москва (2021) . На этапе издания учебно-методическое пособие «Актуальные вопросы лечения послеоперационного стерномедиастинита».

Получен патент №2746975 (приоритет от 06 мая 2020 г.) на изобретение методики: «Способ комплексного лечения послеоперационного стерномедиастинита у кардиохирургических больных аппаратными вакуум-ассистированными повязками в сочетании с локальным и пероральным использованием бактериофагов».

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 162 листах машинописного текста, содержит 39 рисунков, 22 таблицы. Работа состоит из введения, пяти глав, включающих обзор литературы, описания материалов и методов исследования, применяемого алгоритма комплексного лечения, непосредственных и отдалённых клинических результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 220 источников, из них 68 отечественных и 152 иностранных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Преимущества срединной стернотомии привели к её распространению по всему миру в качестве основного операционного доступа в кардиохирургии (Бокерия Л.А., и соавт., 2016; Хубулава Г.Г. и соавт., 2018; Durrleman N. et al., 2006; Sabik J.F. et al., 2006). Однако увеличение количества оперативных вмешательств на органах грудной полости привело к росту послеоперационных осложнений, способствующих развитию хирургической инфекции. По данным А. Redzek, после операций на открытом сердце расхождение краёв стернотомной раны с нарушением фиксации грудины происходит в 14,9% всех случаев повторной госпитализации. Медиастинальная дегисценция приводит, в свою очередь, к развитию у больных как поверхностной, так и глубокой стернальной раневой инфекции, частота выявления которой варьирует от 1 до 10% (Redzek A. et al., 2015). Глубокое поражение тканей грудной стенки с развитием переднего медиастинита возникает в 0,1–3,7% случаев, является грозным осложнением стернотомии и приводит к высоким показателям летальности в послеоперационном периоде (Вишневецкий А.А. и соавт., 2005; Порханов В.А. и соавт., 2012; Кохан Е.П. и соавт., 2018; Ridderstolpe L. et al., 2001; Braxton J.H. et al., 2004; Schimmer C. et al., 2008; Baillot R. et al., 2010; Mannien J. et al., 2011; Heilmann C. et al., 2013; Morgante A. et al., 2017). Так, в работе J.H. Braxton et al. показано, что после проведения коронарного шунтирования у 36078 больных ПСМ развился у 418 (1,16%) пациентов. Летальность была достоверно выше в группе, где течение послеоперационного периода осложнилось развитием стернальной инфекции (11,15 на 100 человеко/лет и 3,81 на 100 человеко/лет соответственно,  $p < 0,001$ ). По другим данным, ПСМ приводит к увеличению в течение года смертности на 10,7% (по сравнению с 2,5% у пациентов без медиастинита), более длительному пребыванию в стационаре (33 дня по сравнению с 9 днями) и высокой стоимости лечения (211 478 долл. США против 82 089 долл. США), чем у кардиохирургических больных с неосложненным послеоперационным периодом

(Sears E.D. et al., 2016). В США на каждый случай лечения ПСМ объём дополнительных расходов составляет около 500 000 долларов (Lee J.C. et al., 2010).

Хирургия гнойных осложнений постстернотомной раны в нашей стране впервые была рассмотрена в монографии Б.В. Петровского «Хирургия средостения (1960). Под редакцией А.А. Вишневого (мл.) в 2005 году вышло клиническое руководство «Хирургия грудной стенки», где был обобщен опыт лечения пациентов с послеоперационным медиастинитом, описаны тактические хирургические подходы. В том же году в монографии С.С. Слесаренко и соавт. была освещена проблема первичных и вторичных «постстернотомических» медиастинитов (Слесаренко С.С. и соавт., 2005). В последующем под руководством В.А. Порханова и В.А. Кубышкина (2014) были разработаны клинические рекомендации по хирургическому лечению больных с передним медиастинитом и остеомиелитом грудины и рёбер после выполнения стернотомии, где вакуум-терапия входила в алгоритм двухэтапного подхода как предпочтительный элемент подготовки постстернотомной раны к закрытию.

Встречаемое в публикациях терминологическое разнообразие лишь подчёркивает значимость проблемы стернальной раневой инфекции. В отечественной литературе превалирует термин «послеоперационный стерномедиастинит», который подразумевает под собой инфекционное осложнение срединной стернотомии с участием в патологическом процессе костной ткани грудины, тканей средостения, с вовлечением (или без вовлечения) поверхностных мягких тканей, с наличием (или без) стабильности грудины (Вишневский А.А. и соавт., 2005; Порханов В.А., Кубышкин В.А. и соавт., 2014). Зарубежные авторы определяют инфекционные осложнения хирургического вмешательства в области грудины как «медиастинальную раневую инфекцию» (англ. mediastinal wound infection, MWI) и подразделяют её на две группы: поверхностную стернальную раневую инфекцию с поражением кожи и подкожно-жировой клетчатки (англ. superficial sternal wound infection, SSWI) и глубокую стернальную раневую инфекцию (англ. deep sternal wound infection, DSWI) с развитием остеомиелита грудины в сочетании с инфицированием

ретростернального пространства или без него (El Oakley R.M., Wright J.E., 1996). В англоязычных публикациях можно встретить термин «синдром Ханумана»<sup>1</sup>, под которым понимают сочетание диастаза грудины и медиастинита, возникших как осложнение после срединной стернотомии. Данный термин подчеркивает, что остеомиелит грудины и передний медиастинит – это составляющие единого патологического процесса, сопровождающегося поражением костной, хрящевой и мышечной тканей грудной стенки (Ennker I.C. et al., 2012; Hountis P. et al., 2012; Badawy M.A. et al., 2014; Spindler N. et al., 2015).

Возможность прогнозирования послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных изучается уже несколько десятилетий. Многочисленные про- и ретроспективные исследования выявили более 20 факторов риска возникновения стернальной инфекции (Хубулава Г.Г. и соавт., 2015; Суворов В.В., 2017; Леднев П.В., Белов Ю.В. и соавт., 2018; Spindler N. et al., 2015). Наличие сопутствующей патологии, выявление носительства условно патогенной микрофлоры у кардиохирургического пациента или медперсонала определяют предоперационные факторы риска возникновения ГСИ. Техника, объём и длительность кардиохирургического вмешательства формируют интраоперационные предпосылки, а послеоперационные обусловлены характером осложнений, возникающих в первые часы или сутки после ушивания передней грудной стенки, и необходимостью рестернотомии для их устранения.

В исследовании L. Ridderstolpe, проведенном на 3008 пациентах, в качестве независимых факторов риска развития медиастинита определены ожирение, сахарный диабет, тяжелая дооперационная степень хронической сердечной недостаточности, курение, бимаммарное шунтирование, послеоперационная продленная искусственная вентиляция лёгких (Ridderstolpe L. et al., 2001). J.F. Gummert с соавторами в работе с охватом 10373 пациентов показал, что, помимо ожирения, сахарного диабета и бимаммарного шунтирования, факторами

---

<sup>1</sup> название синдрома происходит от образа индуистской мифологии, Ханумана – обезьяноподобного божества, широко открывающего свою грудь, чтобы показать сердце Рама

риска ГСИ являются рестернотомия и длительное пребывание в реанимационном отделении (Gummert J.F. et al., 2002). Более поздние публикации продемонстрировали, что рестернотомия в раннем послеоперационном периоде в 9 раз повышает вероятность возникновения послеоперационного стерномедиастинита (Овакимян А.Г. и соавт., 2009; De Paulis et al., 2005). К другим часто описываемым в литературе факторам риска относят хроническую обструктивную болезнь лёгких (El Oakley R.M., Wright J.E., 1996; Van Eck F.M. et al., 2002; Diez C. et al., 2007; Robinson P.J. et al., 2007; Lemaigen, A. et al., 2015), длительную операцию и искусственное кровообращение (Крастин О.А. и соавт., 1989; Вишневикий А.А. и соавт., 2005; Фогт П.Р. и соавт., 2012; Milano C.A. et al., 1995; Kagen J. et al., 2007; Litmathe J. et al., 2011), большой объем перелитых компонентов крови (El Oakley R.M., Wright J.E., 1996; Crabthree T.D. et al., 2004). Установлена связь носительства Золотистого стафилококка в носоглотке у пациентов или членов операционной бригады с увеличением частоты ГСИ (Cimochowski G.E. et al., 2002; Carrier M. et al., 2002; Walsh E.E. et al., 2011).

Роль отдельных факторов риска остаётся противоречивой вследствие полиэтиологичности ПСМ, различных временных промежутков и точек окончания исследований, проблем статистического анализа (Bitkover S.Y. et al., 1998). Например, в ретроспективное исследование M. Borger и соавт. вошло 12 267 пациентов, при этом не выявлено значимой корреляции ожирения с раневыми осложнениями (Borger M.A. et al., 1998).

При развитии стерномедиастинита на фоне декомпенсации диабета существенно увеличиваются сроки лечения и вероятность рецидива гнойного процесса (Нагибина И.А. и соавт., 2019). Частота выявления ГСИ при сахарном диабете удваивается, а при анализе «возрастной» группы пациентов (старше 70 лет) медиастинит развивается в 2,9 раза чаще у больных с диабетом, чем без него (Акчурин Р.С. и соавт., 2012). Сахарный диабет в большинстве исследований рассматривается как предиктор стернальной инфекции (Бокерия Л.А., Белобородова Н.В., 2007; Керен М.А. и соавт., 2015; Loop F.D. et al., 1990; Valla J. et al., 1996; Lu J.C. et al., 2003; Harrington G. et al., 2004; Fowler V.C. et al., 2005;

Robinson P.J. et al., 2007; Risnes I. et al., 2010). Однако в работах других авторов он не является значимым фактором риска (Farinas M.C. et al., 1995; Milano C.A. et al., 1995; The Parisian Mediastinitis Study Group, 1996; Bitkover C.Y., Gardlund B., 1998; Abboud C.S. et al., 2004). В настоящее время имеются убедительные данные, что контроль и коррекция уровня глюкозы в крови во время операции и в периоперационном периоде с помощью внутривенного введения инсулина могут уменьшить риск развития стеральной инфекции (Furnary A.P. et al., 1999; Kramer R. et al., 2008; Rogers S.O. et al., 2009). Уровень углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после операций на сердце является важным прогностическим фактором возникновения хирургической инфекции.

Как правило, больные с ГСИ имеют сочетание факторов риска, повышающих вероятность послеоперационных осложнений. Избыточный вес часто ассоциируется с сахарным диабетом 2-го типа, что достоверно повышает риск развития стеральной инфекции (Singh K. et al., 2011). Бимаммарное шунтирование в сочетании с сахарным диабетом повышает вероятность развития медиастинита в 5 раз (Loop F.D. et al., 1990).

Следует отметить другие не менее важные факторы риска: курение табака (Ridderstolpe L. et al., 2001; Abboud C.S. et al., 2004; Cayci C. et al., 2008; Risnes I. et al., 2010; Ogawa S. et al., 2016), дисфункцию почек (Zhang L. et al., 2006; Robinson P.J. et al., 2007); заболевания периферических сосудов (Ridderstolpe L. et al., 2001; Fakhri M.G. et al., 2007); срочность выполнения хирургического вмешательства (Sakamoto H. et al., 2003; Cayci C. et al., 2008).

Таким образом, послеоперационный стерномедиастинит – это мультифакторное заболевание. Наличие факторов риска развития стеральной инфекции связано как с дооперационным состоянием больного, так и с особенностями проведения кардиохирургического вмешательства и характером течения раннего послеоперационного периода.

Воспаление в постстернотомной ране может возникнуть первично на фоне нестабильности фрагментов грудины (с формированием диастаза), переходя из асептического в гнойный процесс. Вторичное инфицирование грудины

происходит вследствие попадания колоний бактериальных возбудителей с поверхности кожи и мягких тканей, а также из переднего средостения в случае первично развивающегося переднего послеоперационного медиастинита (Вишневецкий А.А. и соавт., 2005; Потемкин А.В. и соавт., 2011;).

Большинство ПСМ в кардиохирургии (около 80%) вызываются грамположительными кокками, относящимися к нормальной флоре кожи, – прежде всего *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (Шихвердиев Н.Н. и соавт., 2017; Кохан Е.П. и соавт., 2018; Tegnell A. et al., 2000; Gardlund B. et al., 2002; Dodds Ashley E.S. et. al., 2007; Engelman R. et. al., 2007; Walsh E.E. et. al., 2011; Gordon R.J. et. al., 2012).

Эффективность лечения стафилококковых инфекций снижается вследствие распространения в стационарах метициллинрезистентных штаммов, которые, помимо устойчивости к бета-лактамам, часто характеризуются резистентностью к другим классам антимикробных препаратов, в частности к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам, фторхинолонам (Гельфанд Б.Р. и соавт., 2015). При колонизации метициллинрезистентными *St. epidermidis* (MRSE) и *St. aureus* (MRSA) синтезируют большое количество внеклеточного полисахарида, образуя защитную биоплёнку вокруг колонии, поэтому лечение ГСИ, вызванной этими возбудителями, требует удаления инфицированного инородного материала (van Wingerden J.J. et al., 2015). Указанные биологические свойства золотистого и эпидермального стафилококков являются факторами риска неблагоприятного исхода послеоперационного периода у кардиохирургических больных, а уровень резистентности их штаммов значительно влияет на исход ГСИ (Mekontso-Dessap A. et al., 2001; Olsson, E. et. al., 2007).

Другими важными для этиологии ГСИ бактериальными возбудителями считаются *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* (Gardlund B. et al., 2002; Gummert J.F. et al., 2002; Abboud C.S. et al., 2004; D'Agostino, D. et. al., 2015). Тяжелое течение медиастинита может быть связано с пневмококковой инфекцией, хотя *Streptococcus pneumoniae* и не является типичным возбудителем при этом осложнении (Upton A. et al., 2005).

Смешанная грамположительная и грамотрицательная инфекция встречается в 40% случаев (Ersoz G. et al., 2006). Стерномедиастинит, требующий длительного проведения искусственной вентиляции лёгких, чаще вызывается грамотрицательной микрофлорой (Rodriguez-Hernandez M.J. et al., 1997; Gardlund B. et al., 2002). По данным С.В. Long с соавт., частота выделения грамотрицательных возбудителей составила 30%, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* – 17%. Бактериemia зарегистрирована в 53% случаев (Long C.B. et al., 2005). Следует отметить, что ГСИ, вызванная *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, демонстрирует более высокие показатели летальности, чем передний медиастинит, вызванный другими видами бактерий (Fatureto M.C. et al., 2005). При тяжелых инфекциях можно найти многовидовую флору или суперинфекции оппортунистических микробов, которые появляются в процессе длительного лечения (D'Agostino D. et al., 2015).

Если ранее кандидозный медиастинит после кардиохирургических операций считался редким случаем, то в настоящее время значение грибов рода *Candida* в этиологии ГСИ неуклонно растет (Попов Д.А., 2011; Malani P.N. et al., 2002; Modrau I.S. et al., 2009; Osada H. et al., 2012; Maleb A. et al., 2014). Некоторые виды *Candida* высоко устойчивы к антимикотической терапии за счет способности образовывать биопленки в глубоких слоях раны (Jabra-Rizk M.A. et al., 2004). Кроме того, по результатам ряда исследований, в смешанных биопленках, включающих грибы рода *Candida* и коагулазонегативные стафилококки, первые защищают вторых от Ванкомицина. В свою очередь, биопленки стафилококков могут ингибировать проникновение Флуконазола, а сами бактерии *St. epidermidis* способны тормозить фагоцитоз грибов рода *Candida*, осуществляя, тем самым, эффективный симбиоз (Adam B. et al., 2002).

Знание иммунологического статуса конкретного больного - одно из необходимейших условий проведения адекватного лечения послеоперационной раневой инфекции (Кузин М.И. и соавт., 1990; Громов М.И., 2006). В работах, посвящённых искусственному кровообращению, было доказано, что травматическое повреждение форменных элементов крови, белков плазмы,

значительная кровопотеря приводят к выраженным нарушениям неспецифической иммунорезистентности, депрессии Т- и В-клеточного звена иммунитета (Крастин О.А., 1989, Asimakopoulos G., 1999; Laffey J.G. et. al., 2002). Иммунодефицит приводит к развитию у хирургических пациентов инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, что связано не только с недостаточной активностью иммунного ответа, но и с чрезмерным количеством нежизнеспособных тканей, прямым контактом компонентов раны с внешней средой (Громов М.И., 2006). Интенсивная работа иммунной системы неизбежно способствует постепенному снижению ее эффективности, истощению запаса как клеточного состава иммунокомпетентных органов, так и возможности продуцирования ими необходимых регулировочных сигналов. Комбинированный вторичный (приобретённый) иммунодефицит, развивающийся при гнойно-септических послеоперационных осложнениях, в том числе ГСИ, характеризуется следующими признаками: снижением концентрации иммуноглобулинов G, M, A; уменьшением фагоцитарной активности нейтрофилов, подавлением процессов презентации антигена на макрофагах, развитием выраженного цитокинового дисбаланса с преобладанием про- или противовоспалительной активности (Гельфанд Б.Р. и соавт., 2017). В настоящее время вопрос иммунной реактивности у больных с ГСИ недостаточно освещён в литературе, а имеющиеся сведения не имеют специфической направленности.

Взгляды на хирургическое лечение ПСМ неоднократно пересматривались на фоне появления новых методик операций или ведения ран. В конце 1970-х и начале 1980-х годов проводилось открытое лечение инфекционных осложнений стернотомной раны, которое включало в себя широкое раскрытие грудины, применение обильных промываний раны растворами антисептиков или антибиотиков, тампонирование и перевязки раны до её вторичного заживления. Рана закрывалась за счет медленной грануляции от дна. В связи с этим процесс лечения длился от 40–60 суток и более. Данная методика была эффективна лишь у небольшого количества пациентов, но, ввиду отсутствия альтернативы, являлась в то время «золотым стандартом». Уровень смертности при открытом лечении ГСИ

достигал 45% (Sarr M.G. et al., 1984). Негативными сторонами открытого вторичного заживления являются нестабильность грудной клетки с необходимостью продленной механической вентиляции легких. Длительное пребывание в отделении реанимации, вынужденная адинамия могут привести к развитию пневмонии, тромбоэмболических осложнений, мышечной дистрофии, декомпенсации хронических заболеваний. Вследствие открытого ведения постстернотомной раны повышается риск разрыва или ранения правого желудочка, аорто-коронарных шунтов, что сопровождается высокой летальностью (Вишневский А.А. и соавт., 2005).

В дальнейшем открытое ведение ПСМ ввиду низкой клинической эффективности сменилось закрытыми методами. Но ещё в 1963 г. Н.В. Shumacker и I. Mandelbaum предложили в качестве основной стратегии лечения раннюю хирургическую обработку, установку проточно-промывной системы и первичное закрытие раны с реостеосинтезом грудины (Shumacker Н.В., Mandelbaum Jr. I., 1963). Преимущества закрытого метода заключаются в том, что хирургическое лечение проводится в один этап и отсутствует существенное влияние на дыхательную функцию (восстанавливается стабильность грудной клетки), уменьшается риск реинфицирования раны, снижается эмоциональная нагрузка на больного. При закрытом ведении особенно важным является адекватное дренирование с активной аспирацией путём установки проточно-промывной системы или дренажей Редона (Слесаренко С.С. и соавт., 2005; Vos R.J. et al., 2014). Впервые аппаратную проточную активную аспирацию в нашей стране внедрил Н.Н. Каншин, что позволило добиться серьёзного улучшения результатов лечения у пациентов с гнойными задними медиастинитами при повреждениях пищевода и дало толчок к развитию ирригационно-аспирационных способов дренирования (Каншин Н.Н. и соавт., 1983). Позже появились различные варианты программированной региональной перфузии (Вишневский А.А. и соавт., 2005). Закрытый одноэтапный метод тоже имеет ряд недостатков: трудности при определении границ воспалительного процесса, не всегда адекватное дренирование средостения (Cohen M. et al., 1997; Горбунов В.А., 2019). Имеются

данные о том, что применение закрытого метода может приводить к хронизации инфекционного процесса в 20–40% случаев (Song D.H. et al., 2004). С развитием мио- и оментопластики в 1980-х годах одноэтапная тактика за два десятилетия стала «традиционной» в хирургическом лечении стерномедиастинита, однако не решила проблему рецидивов ГСИ в раннем и отдаленном послеоперационных периодах. На сегодняшний день «золотым стандартом» в лечении больных с ПСМ считается двухэтапная тактика, предусматривающая купирование гнойного воспаления с отсроченным реконструктивным этапом, чему способствовало активное внедрение водорастворимых мазей в местном лечении ран, а в настоящее время – и вакуум-терапия (Порханов В.А. и соавт., 2012; Митиш В.А. и соавт., 2015; Чикинев Ю.В. и соавт., 2015; Фургал А.А. и соавт., 2019).

При закрытии постстернотомной раны одним из решающих факторов в профилактике местных осложнений после выполнения срединной стернотомии, в том числе повторной, играет надежный гемостаз мягких тканей и краев рассеченной кости, а также правильная фиксация грудной кости при стернорافیи (Назарян К.Э., 2012). Поиски оптимального метода для фиксации грудины, критериями которого является универсальность, надежность и доступность по цене, в кардиохирургии не прекращаются до сих пор (Галеев Н.А., 2017). Самым распространенным, «традиционным» методом остеосинтеза грудины несколько десятилетий считается фиксация костных распилов металлической проволокой (из сплава тантала и титана или нержавеющей стали) с различными вариациями наложения швов (Alhalawani Adel M.F. et al., 2013). Самым популярным стал предложенный F. Robicsek в 1977 г. способ остеосинтеза грудины с использованием проволочного шовного материала, состоящий в наложении укрепляющих восьмиобразных швов парастернально с последующим наложением серкляжных швов вокруг тела грудины и укрепляющих швов (Robicsek F. et al., 1977, 2002). Однако выделение подстернального пространства в условиях рубцового процесса зачастую затруднительно и опасно повреждением ветвей и ствола внутренней грудной артерии, маммарокоронарных шунтов и перикарда, а недостаточная механическая прочность проволочного шва, особенно у пациентов

с факторами риска, приводит к прорезыванию краёв грудины, инфицированию её губчатого вещества (Кудряшов В.В. и соавт., 2013; Meeks M.D. et al., 2013). Диастаз и возникающая на его фоне нестабильность фрагментов грудины в условиях развития раневой инфекции приводит к усложнению условий и требований к проведению повторного остеосинтеза и пластики передней грудной стенки. Это обусловлено радикальным объёмом вмешательства на этапе проведения вторичной хирургической обработки с удалением поражённых участков грудины, рёбер, прилегающих мягких тканей, что впоследствии требует сложной пластики раневого дефекта (Горбунов В.А., 2019). Нитиноловые термоактивные скобы с эффектом памяти и полимерные фиксаторы типа «хомут» (крепления «ZipFix») зарекомендовали себя в качестве новых перспективных видов стернорамии после перенесённого ПСМ (Печетов А.А., 2010; Галеев Н.А., 2017). Подробное исследование и сравнение сразу трёх способов фиксации грудины приводит в своей кандидатской диссертации Галеев Н.А. (2017). С помощью факторного анализа исследователь предложил алгоритм выбора оптимального метода стернорамии: использование проволочных швов для сохраненных пациентов без факторов риска (сахарного диабета 2-го типа, ожирения, кашлевого синдрома, средней плотности грудины менее 50 НУ, хронической болезни почек), стернорамия нитиноловыми скобами для пациентов с наличием факторов риска, но не старше 65 лет и индексом массы тела менее 30 кг/м<sup>2</sup>, стернорамия полимерными фиксаторами типа «хомут» пациентам с наличием факторов риска (Галеев Н.А., 2017).

В случае, когда объем грудины достаточен, она стабильна, и прочность ее не вызывает сомнения, возможно несколько способов пластики грудной стенки в зависимости от вариантов лечения ПСМ. В восьмидесятые годы 20-го века в реконструктивном лечении послеоперационных ран грудной стенки широкое распространение получила пластика мышечным лоскутом на питающей ножке. Первым о применении лоскута большой грудной мышцы для закрытия дефекта грудины сообщил M.J. Jurkiewicz и соавт. в 1980 году (Jurkiewicz M.J. et al., 1980). Также были предложены пластики широчайшей мышцей спины, прямой мышцей

живота и большим сальником (Lee A.V. et al., 1976; Jones G. et al., 1997; Wettstein R. et al., 2002). Метод тотальной стернумэктомии с оментопластикой для лечения осложненного медиастинита был впервые описан Lee et al. в 1976 г. Преимуществом этого метода, с одной стороны, является использование иммунной активности большого сальника. С другой стороны, метод забора лоскута большого сальника из лапаротомной раны связан с высоким риском развития таких осложнений как послеоперационная вентральная грыжа, динамическая кишечная непроходимость, инфицирование брюшной полости (Даньков В.Н., 2012; Tassi V. et al., 2013; Dornseifer U. et al., 2016). Использование лапароскопии для мобилизации лоскута большого сальника с целью реконструкции грудной клетки помогает избежать осложнений, связанных с лапаротомией, однако имеет другие недостатки: возможность респираторных расстройств, сложность оперативной техники, недостаточное кровоснабжение лоскутов. В связи с этим торакооментопластика должна оставаться операцией резерва у ограниченной группы пациентов (Печетов А.А. и соавт., 2017; Bilal M.S. et al., 2011; Levy A.S., Ascherman J.A., 2019).

В настоящее время всё большее значение приобретает пластика дефектов грудной стенки местными тканями: путём отделения большой грудной мышцы с обеих сторон от грудины по всей линии ее прикрепления к надкостнице (до парастернальных либо среднеключичных линий). Таким образом, формируется единый мобильный комплекс (кожа, подкожная клетчатка, большая грудная мышца) с каждой стороны, позволяющий сблизить края раны, включая покрытие нижней трети грудины (Горбунов В.А. и соавт., 2016; Levy A.S., Ascherman J.A., 2019). В.А. Митиш с соавт. продемонстрировали опыт успешного хирургического лечения хронического послеоперационного остеомиелита грудины и ребер при помощи пластической реконструкции передней стенки грудной клетки комплексами местных тканей. Авторы акцентируют внимание на радикальной хирургической обработке гнойного очага и подготовке к закрытию путём регулярной санации раны с помощью ультразвуковой кавитации для ускорения перехода раневого процесса в фазу регенерации (Митиш В.А. и соавт., 2015).

Данный метод объединяет в себе преимущества миопластики, закрытия дефекта с учётом анатомического соответствия слоёв передней грудной стенки и эстетического восприятия самим пациентом.

При закрытии постстернотомной раны необходимо руководствоваться полнотой купирования глубокой стернальной инфекции, учитывать наличие у пациента отягчающей сопутствующей патологии. Двухэтапный подход в лечении ПСМ позволяет провести патогенетически обоснованное лечение больных путём создания «управляемой» раневой среды, которая способствует очищению, деконтаминации и подготовке раны к пластическому закрытию. Данная тактика включает безотлагательную ревизию и хирургическую обработку постстернотомной раны в совокупности с рациональной антибиотикотерапией и методиками локального воздействия на раневой процесс.

В России стала классической монография Ю.А. Давыдова и А.Б. Ларичева «Вакуум-терапия ран и раневой процесс» (1999), где авторами впервые был обобщен многолетний опыт разносторонних экспериментальных исследований и клинических наблюдений влияния отрицательного давления на течение процессов регенерации при острых и хронических ранах различного генеза. Данный метод объединил преимущества открытого и закрытого лечения ран. Американские ученые M.J. Morykwas и L.C. Argenta внедрили в клиническую практику вакуум-ассистированные повязки с использованием портативных аппаратов, закрепив коммерческое название разработанной методики – «VAC» (англ. «vacuum assisted closure») терапия (Argenta L.C., Morykwas M.J., 1997). В англоязычных публикациях также распространена аббревиатура NPWT (англ. «negative pressure wound treatment») – лечение раны отрицательным давлением. Воздействие локального отрицательного давления улучшает течение всех стадий раневого процесса: уменьшает отек, способствует усилению местного кровообращения, сокращает уровень микробной обсемененности раны, способствует уменьшению раневой полости, снижает выраженность раневой экссудации, осуществляя поддержание влажной среды, необходимой для нормального заживления раны. Все эти факторы способствуют увеличению интенсивности клеточной

пролиферации, усиливают синтез в ране основного вещества соединительной ткани и протеинов (Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б. и соавт., 1999; Оболенский В.Н. и соавт., 2010; Горюнов С.В. и соавт., 2013).

В 2008 г. Всемирной организацией по изучению заживления ран и Международной группой экспертов были сформулированы и опубликованы рекомендации по применению VAC-терапии (Expert Working Group, 2008). Высокую эффективность использования вакуум-ассистированных повязок в лечении гнойно-септических осложнений после стернотомии отмечают многие авторы: описано сокращение сроков заживления ран и длительности госпитализации, уменьшение летальности, ускорение реабилитации пациентов и повышение их качества жизни (Оболенский В.Н. и соавт., 2016; Tarzia V. et al., 2014; Akil, A. et al., 2015; Listewnik M.J. et al., 2015). Вакуум-терапия позволяет сократить продолжительность искусственной вентиляции легких у больных с ПСМ и раньше их активизировать (Deniz H. et al., 2012; Steingrimsson S. et al., 2012). Эффективность VAC-систем описана при переднем медиастините, вызванном метициллинрезистентным Золотистым стафилококком и грибковой инфекцией рода *Candida* (Osada H. et al., 2012; Yamauchi A. et al., 2013). Вакуум-терапия при лечении стеральной раневой инфекции позволяет в два раза сократить время до реконструктивного этапа и может быть использована как переходный, так и окончательный метод лечения ПСМ (Вишневский А.А., Печетов А.А., 2010; Белов Ю.В. и соавт., 2013; De Brabandere K. et al., 2012, Elawadi M.A. et al., 2012).

Большую актуальность во всем мире приобретает развитие антибиотикорезистентности у больных с инфекционными осложнениями после хирургических вмешательств. Устойчивость к антибактериальным препаратам сформировалась у ведущих возбудителей хирургической инфекции (Кафтырева Л.А. и соавт., 2014; Tacconelli E. et al., 2017). По данным оценки глобальной резистентности – проект AWARE (англ. «Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation Surveillance Program») – в 2008-2012 гг. наибольшее распространение устойчивости к антимикробным препаратам

выявлено среди штаммов *St. aureus* – 52,6%, *Enterococcus spp.* - около 10%, грамотрицательных энтеробактерий - около 10% (Farrell D.J. et al., 2012). Согласно проспективному многоцентровому исследованию ЭРГИНИ, проведённому в 2013 г. в многопрофильных стационарах России, распространённость нозокомиальных инфекций во взрослых стационарах Москвы составила 7,6% (Яковлев С.В. с соавт., 2016). В стационарах РФ частота MRSA в последние годы постоянно растёт и в среднем составляет 65%. Проблема MRSA-инфекций наиболее актуальна в отделениях реанимации и интенсивной терапии – 54,8%, травматологии – 42,1%, ожоговой травмы – 77,5% (Гельфанд Б.Р., Кубышкин В.А. и соавт., 2015). Другой актуальной проблемой в лечении инфекционных осложнений после хирургических вмешательств является быстрый рост резистентности в результате продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у грамотрицательных энтеробактерий, прежде всего *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к цефалоспорином (Белобородов В.Б., 2020). Частота выявления полирезистентных штаммов синегнойной палочки увеличилась с 1,3 до 3,9% (Гельфанд Б.Р., Кубышкин В.А. и соавт., 2015).

Таким образом, существенно снижается эффективность традиционных методов лечения хирургических инфекций, в том числе послеоперационного стерномедиастинита. Возникающие на этом фоне проблемы в адекватном подборе антибактериальной терапии для эффективного подавления микробной инвазии приводят к увеличению длительности применения, повышению дозировок и появлению связанных с этим побочных эффектов, ухудшающих весь прогноз лечения. При выборе эффективного режима антибактериальной терапии для лечения ГСИ необходимо учитывать не только широкий спектр потенциальных возбудителей, но и высокий риск появления полирезистентных штаммов, развития антибиотикоассоциированного колита (Шляпников С.А. и соавт., 2020).

Учитывая вышеизложенное, в хирургической практике возрастает актуальность применения бактериофагов – вирусов, паразитирующих на микробных клетках. Препараты фагов представлены стерильным фильтратом

бактериальных фаголизатов и способны повышать эффективность лечения инфекционных осложнений после хирургических вмешательств (Хайруллин И.Н., 2003). В лечении хирургической инфекции предпочтительным является применение поливалентных пиобактериофагов, или «фаговых коктейлей», с широким охватом патогенных штаммов за счёт смешивания стерильных фильтратов нескольких узкоспецифичных фагов (Ильина Т.С. и соавт., 2019). В лечении гнойных ран, диабетической стопы уже зарекомендовал себя препарат «Секстафаг» (производство АО «НПО «Микроген»), направленный против стафилококков, стрептококков, патогенных кишечных бактерий, синегнойной палочки, протей, клебсиелл (Салмина Т.А. и соавт., 2016; Брюсов П.Г., Зубрицкий В.Ф., 2017). Лечение биопленочных инфекций с помощью «фаговых коктейлей» приводит к уменьшению бактериальной биомассы в уже сформированных биопленках, в других случаях — к предотвращению образования биопленок (Chanishvili N., 2012; Chan K. et al., 2013; Al-Wrafy F. et al., 2016). Важно подчеркнуть, что применение поливалентного пиобактериофага не исключает использования других антибактериальных и противовоспалительных препаратов (Ильина Т.С. и соавт., 2019). Комбинирование фагов с антибиотиками или антисептиками достаточно детально изучено в работах с использованием как планктонных культур бактерий, так и биопленок (Kutateladze M., Adamia R., 2010; Pires D.P. et al., 2017; Valerio N. et al., 2017). Повышенная антибактериальная активность таких комбинаций по сравнению с использованием лишь одного фага, одного антибиотика или антисептика достигается за счёт эффекта синергизма (усиления), приводящего к быстрому удалению патогенных микроорганизмов при использовании сублетальных концентраций антибиотиков и фага, часто с увеличением вирулентности фагов (Pires D.P. et al., 2017; Domingo-Calap P. et al., 2018). Бактериофаги способны инфицировать и лизировать клетки бактерий, присутствующих в биопленках, образованных одним или несколькими их видами (Parasion S. et al., 2014; Pinto A.M. et al., 2020).

Фаготерапия показала свою эффективность при иммуносупрессивных состояниях на фоне протекания хирургической инфекции, способствуя выработке

факторов специфического и неспецифического иммунитета (Акимкин В.Г. с соавт., 2010). При лечении бактериофагами на молекулярном и клеточном уровне происходит запуск фагоцитоза, повышается метаболическая активность нейтрофилов с последующим снижением их числа в пользу увеличения популяции Т-лимфоцитов (Ильина Т.С., 2001; Barrow P.A., et al., 1997; Gorski A. et al., 2012). Данное свойство позволяет отнести их к средствам иммуноориентированной терапии (Чушков Ю.В., 2011). Кроме того, исследования по фармакокинетике показали высокую проникающую способность бактериофагов в ткани организма независимо от способа применения: местного или общего (Kaczkowski H. et al., 1990). Так, после перорального приёма препаратов фаговые частицы определяются в крови через 1 ч., в содержимом бронхов – через 1,5-2 ч., в моче – через 2 ч. (Парфенюк Р.Л., 2004).

Отсутствие противопоказаний и осложнений при использовании в клинической практике, возможность их применения в сочетании с антибиотиками, активность в отношении антибиотикорезистентных штаммов и адаптация к современным возбудителям – все это позволяет оценить препараты бактериофагов как высокоэффективное и перспективное средство терапии гнойно-септических инфекций, таких как послеоперационный стерномедиастинит. Однако мы не нашли в литературе упоминаний ни о монокомпонентном, ни о сочетанном применении фаготерапии в рамках лечения стеральной раневой инфекции после кардиохирургических операций. Не удалось найти и публикации, раскрывающие состояние иммунного статуса у больных со стерномедиастинитом.

Оптимальный алгоритм комплексного хирургического лечения больных с ГСИ должен включать патогенетически обоснованные способы ведения инфицированной постстернотомной раны с учётом наличия полирезистентной биоплёночной микрофлоры. Вакуум-терапия обладает рядом преимуществ перед «повязочно-мазевым» методом и закрытым проточно-аспирационным дренированием, однако не решает всех проблем в борьбе со стерномедиастинитом. Поиск новых способов повышения эффективности лечения ГСИ стал побуждающим мотивом для выполнения данной работы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

Работа основана на материалах обследования и лечения 88 пациентов с глубокой стерильной инфекцией в центрах сердечно-сосудистой хирургии и отделений гнойной хирургии ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» и ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» с 2010 по 2019 годы.

Средний возраст пациентов составил  $63,4 \pm 1,0$  лет (от 45 лет до 81 года). В обследованной популяции было 86 (93,7%) мужчин и 2 женщины (2,3%), что объясняется спецификой контингента больных в госпиталях Минобороны России. Из рисунка 2.1 видно, что лица в возрасте 55 и более лет составили 79,5% от всех пациентов. Исходя из полученных результатов, ПСМ чаще развивается у людей зрелого и пожилого возраста, у большинства из которых имеется ряд сопутствующих заболеваний, создающий весомые трудности в лечении таких больных.

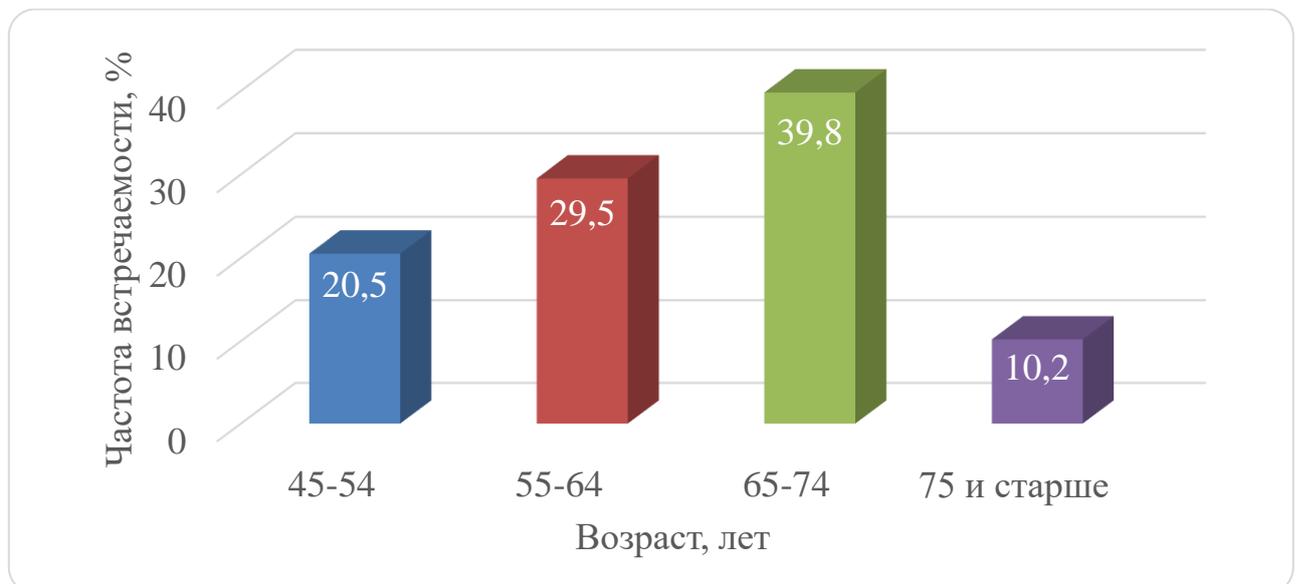


Рисунок 2.1 – Распределение больных с ПСМ по возрасту

В рамках проводимого исследования была специально разработана информационная карта пациента, разделы которой отражали сведения, необходимые для выполнения поставленных научных задач: об основном и сопутствующих заболеваниях, о факторах риска, объёме кардиохирургического вмешательства, клинических проявлениях и исходах послеоперационного стерномедиастинита, о состоянии физического статуса пациентов, результатах диагностических и лечебных мероприятий.

Большинство больных перенесли операции прямой реваскуляризации миокарда в различных вариантах – 80 человек (91%) (табл. 2.1).

Таблица 2.1 - Виды кардиохирургических операций

Вид операции	Количество больных	
	абс.	%
<i>Прямая реваскуляризация миокарда</i>	<b>80</b>	<b>91</b>
МКШ	4	4,6
АКШ	19	21,6
МКШ+АКШ	41	46,6
БиМКШ	2	2,3
БиМКШ+АКШ	2	2,3
МКШ (АКШ) + <i>резекция или пластика аневризмы левого желудочка</i>	6	6,8
АКШ + <i>протезирование восходящего отдела аорты аутоперикардом</i>	1	1,1
МКШ (АКШ) + <i>протезирование аортального клапана</i>	4	4,6
АКШ + <i>протезирование митрального клапана</i>	1	1,1
<i>Протезирование митрального или аортального клапанов</i>	<b>7</b>	<b>7,9</b>
<i>Хирургическая радиочастотная абляция и резекция ушек обоих предсердий</i>	<b>1</b>	<b>1,1</b>
<b>Всего</b>	<b>88</b>	<b>100</b>

У 6 (6,8%) пациентов реваскуляризация миокарда сочеталась с операцией резекции или пластики аневризмы левого желудочка. Количество шунтов

составило от одного до четырёх. В качестве шунтирующих артерий с применением аутовен при маммаро-коронарном шунтировании (МКШ) использовали внутреннюю грудную артерию, при аорто-коронарном шунтировании (АКШ) – аорту. В 48,9% кардиохирургическое вмешательство включало обе упомянутые методики. Протезирование клапанов сердца выполнялось у 12 из 88 пациентов (13,6%), из них в четырёх случаях протезирование аортального клапана сочеталось с АКШ или МКШ, в одном – с АКШ и протезированием митрального клапана.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2-3-го функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) определена у 58 из 88 больных (65,9%), ХСН 1-го ФК выявлена у 10 (11,4%) пациентов, ХСН 4-го ФК – у 2 больных (2,3%). Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) 2 и 3-го ФК с комбинированными митральными или аортальными пороками сердца наблюдалось у 8 пациентов (9,1%). Митральный порок сердца, комбинированный со стенозом аортального клапана, после перенесённого первичного инфекционного эндокардита наблюдался в 1 случае (1,1%). ИБС с постинфарктной аневризмой левого желудочка отмечена у 6 из 88 пациентов (6,8%). Сочетание митрально-аортального порока сердца с врождённым пороком (открытое овальное окно) наблюдалось у одного больного (1,1%). По поводу врождённого комбинированного аортального порока сердца прооперированы 2 пациента (2,3%). Нарушения ритма сердца диагностированы у 30 из 88 больных (34,1%), постинфарктный кардиосклероз (от 1 до 4 острых инфарктов миокарда в анамнезе) верифицирован у 59 пациентов (67,0%).

В зависимости от выбранной лечебной тактики было сформировано три группы больных. В 1-ю группу (сравнения) вошло 48 пациентов, у которых лечение ПСМ проводилось по стандартной и «традиционной» методикам: открытым ведением раны после вторичной хирургической обработки с помощью мазевых повязок и последующим выполнением реконструктивно-восстановительной операции, либо с использованием одноэтапного способа закрытия постстернотомного дефекта и проведением активного аспирационного дренирования. Во 2-й группе (основная,  $n=20$ ) после санации применяли только

методику локального отрицательного давления, или вакуум-терапию, в 3-й группе (основная,  $n=20$ ) вакуум-ассистированные повязки комбинировали с пероральным приёмом и локальной обработкой раны бактериофагами (табл. 2.2).

Таблица 2.2 - Характеристика пациентов группы сравнения и основных групп

Показатели		1-я группа (сравнения), $n=48$	2-я группа (основная), $n=20$	3-я группа (основная), $n=20$
Возраст, лет ( $M\pm m$ )		63,5±1,4	61,9±1,6	62,8±1,5
Пол (м/ж)		47/1	19/1	20/0
Исходный ФК ХСН по НУНА	I ФК	19	5	3
	II ФК	23	12	11
	III ФК	5	3	2
ОИМ* в анамнезе		34	14	11
Шунтирующие операции (АКШ, МКШ)		45	17	13
Операции протезирования клапанов, аорты (с/без АКШ, МКШ)		3	3	7

\*ОИМ – острый инфаркт миокарда

Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием являлась гипертоническая болезнь, которая была выявлена у 76 больных (86,3%). Сочетание атеросклеротического поражения коронарного русла с поражением сосудов других локализаций (брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей и/или аорты и ее ветвей) было выявлено у 44 из 88 больных (50,0%), что свидетельствовало о развитии у них генерализованного атеросклероза. Такие факторы риска развития ПСМ как ожирение и сахарный диабет, были выявлены у 26 (29,5%) и 29 пациентов (33,0%) соответственно. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 28 из общего количества больных (31,8%). Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, гастродуоденит отмечены в 48 случаях (54,5%), что, вероятно, было связано как с погрешностями в диете, так и с приемом больными назначенных ранее антиагрегантных и

глюкокортикоидных препаратов. Проведённый в рассматриваемых группах пациентов анализ коморбидной патологии отображён в таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Анализ сопутствующей патологии в исследуемых группах больных

Вид патологии		1-я группа (сравнения), n=48, абс. (%)	2-я группа (основная), n=20, абс.(%)	3-я группа (основная), n=20, абс.(%)
Гипертоническая болезнь	1-я стадия	1 (2,1%)	1 (5%)	1 (5%)
	2-я стадия	16 (33,3%)	6 (30%)	4 (20%)
	3-я стадия	24 (50%)	12 (60%)	11 (55%)
	Всего	41 (85,4%)	19 (95,0%)	16 (80,0%)
Хроническая обструктивная болезнь легких и внутрибольничная пневмония	ДН0	2 (4,2%)	2 (10%)	3 (15%)
	ДН1	6 (12,5%)	4 (20%)	1 (5%)
	ДН2	4 (8,3%)	2 (10%)	3 (15%)
	ДН3	1 (2,1%)	0	0
	Всего	13 (27,1%)	8 (40,0%)	7 (35,0%)
Сахарный диабет 2-го типа	Компенсированный	4 (8,3%)	3 (15%)	2 (10%)
	Субкомпенсированный	6 (12,5%)	1 (5%)	4 (20%)
	Декомпенсированный	3 (6,3%)	2 (10%)	4 (20%)
	Всего	13 (27,1%)	6 (30,0%)	10 (50,0%)
Ожирение	1-я степень	3 (6,3%)	0	1 (5%)
	2-я степень	5 (10,4%)	4 (20%)	3 (15%)
	3-я степень	4 (8,3%)	2 (10%)	1 (5%)
	4-я степень	0	2 (10%)	1 (5%)
	Всего	12 (25,0%)	8 (40,0%)	6 (30,0%)
Мультифокальный атеросклероз		20 (41,7%)	9 (45%)	15 (75%)
Заболевания пищеварительной системы		29 (60,4%)	9 (45%)	10 (50%)

У большинства больных стерная инфекция возникла на фоне сопутствующих заболеваний, среди которых преобладали известные предоперационные факторы риска развития стерномедиастинита: ХОБЛ, сахарный диабет и ожирение. Характерная для курильщиков с длительным «стажем», ХОБЛ проявлялась интенсивным кашлем в раннем послеоперационном периоде, способствуя прорезыванию или разрыву проволочных швов грудины, расхождению краёв стернотомного распила, нарушению целостности послеоперационного рубца и проникновению патогенной флоры в переднее

средостение. Сахарный диабет и ожирение являются нарушением обменных процессов в организме, которые приводят к снижению устойчивости тканей к инфекционному возбудителю и ослаблению регенеративного потенциала.

Срок манифестации стерномедиастинита после кардиохирургической операции составил  $12,4 \pm 2,3$  суток.

В симптоматике ГСИ преобладали жалобы на боли в области постстернотомной раны – в 81 случае (92,0%), интермиттирующая лихорадка не менее 4-7 суток – у 55 больных (62,7%), гнойное отделяемое из раны – у 58 (65,9%) и серозное – у 30 (34,1%) человек. Свищевая форма остеомиелита грудины выявлена у 31 пациента (35,2%) из общего количества больных (рис. 2.2).



Рисунок 2.2 – Больной С., 71 год. История болезни №13672. Послеоперационный стерномедиастинит, свищевая форма остеомиелита грудины через 5 месяцев после операции – МКШ передней нисходящей артерии, АКШ задней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии

Очаги костной деструкции грудины совпадали, как правило, с локализацией стальных лигатур. Частично или полностью открытая постстернотомная рана в момент поступления в отделение гнойной хирургии наблюдалась у 57 пациентов (64,8%) (рис. 2.3).



Рисунок 2.3 – Больной Р., 73 года. История болезни №1779. Послеоперационный стерномедиастинит через 10 суток после операции – МКШ передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, аортокоронарного аутовенозного шунтирования огибающей ветви левой коронарной артерии. Открытая рана на передней поверхности грудной клетки, на дне – инфицированная проволочная лигатура в средней трети и лавсановая нить в нижней трети

Согласно шкале Американской ассоциации анестезиологов (ASA), все больные с ГСИ были разделены на несколько категорий: класс 2 (наличие системных заболеваний умеренной тяжести) – у 13 (14,8%) пациентов, класс 3 (тяжелые, но компенсированные заболевания) – у 48 (54,5%), класс 4 (пациенты с тяжёлым некомпенсированным заболеванием, которое представляет постоянную угрозу для их жизни) – у 27 больных (30,7%). Количество пациентов 4-го класса значительно преобладало в 3-й группе, как и случаи рестернотомии в раннем послеоперационном периоде в связи с кровотечением, разрывом проволочных швов грудины от сильного кашля или их прорезыванием на фоне остеопороза (табл. 2.4). Нестабильность грудины во 2-й и 3-й группах исследуемых больных встречалась в 1,4 раза чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группе со стандартной и «традиционной» тактиками лечения стерномедиастинита.

Таким образом, по большинству показателей исходного состояния пациентов исследуемые группы были статистически однородными. В то же время,

получены достоверные различия в распределении больных по классам операционно-анестезиологического риска и количеству ранних рестернотомий.

Таблица 2.4 – Распределение пациентов по шкале ASA и наличию отягчающих факторов протекания глубокой стеральной инфекции

Показатели	1-я группа (сравнения), <i>n</i> =48, абс.(%)	2-я группа (основная), <i>n</i> =20, абс.(%)	3-я группа (основная), <i>n</i> =20, абс.(%)
Состояние пациентов по шкале ASA			
2-й класс	9 (18,8%)	2 (10%)	2 (10%)
3-й класс	28 (58,3%)	12 (60%)	8 (40%)
4-й класс	11 (22,9%)	6 (30%)	10 (50%)*
Отягчающие факторы протекания ПСМ			
Диастаз и нестабильность грудины	22 (45,8%)	13 (65%)	13 (65%)
Рестернотомия в раннем послеоперационном периоде * $p_{1-3} < 0,05$ и $p_{2-3} < 0,05$	11 (22,9%)	4 (20%)	7 (35%)*

В рамках используемой в исследовании классификации R.M. El Oakley и J.E. Wright (1996), опирающейся на глубину распространения стеральной инфекции, больных распределяли на 5 типов в зависимости от сроков манифестации ПСМ, наличия факторов риска и неэффективных попыток хирургического лечения (табл. 2.5). В качестве факторов риска по нарастанию влияния на развитие медиастинита выделялись сахарный диабет 2-го типа, ожирение, применение иммуносупрессивной терапии. Следует отметить, что у пациентов из группы со стандартной и «традиционной» методиками лечения в большинстве наблюдений выявлялся 4-й тип ГСИ, который характеризовался рецидивами и неоднократными попытками оперативного лечения в анамнезе. Во 2-й и 3-й группах у больных преобладала ГСИ 3-го типа, что свидетельствовало не только о значительной части пациентов полиморбидного характера, но и об уменьшении рецидивов стеральной инфекции на фоне изменения лечебной тактики.

Таблица 2.5 – Распределение пациентов по классификации R.M. El Oakley et J.E. Wright (1996)

Показатели	1-я группа (сравнения), n=48, абс.(%)	2-я группа (основная), n=20, абс.(%)	3-я группа (основная), n=20, абс.(%)
тип 1 (развивается в течение первых 2 недель после операции при отсутствии факторов риска)	3 (6,3%)	2 (10%)	2 (10%)
тип 2 (развивается от 2 до 6 недель после операции при отсутствии факторов риска)	11 (22,9%)	2 (10%)	1 (5%)
тип 3а (медиастинит I типа при наличии одного или более факторов риска)	8 (16,7%)	7 (35%)	5 (25%)
тип 3б (медиастинит II типа при наличии факторов риска)	3 (6,3%)	3 (15%)	8 (40%)
тип 4а (медиастинит I, II, или III типа после одной неэффективной попытки лечения)	5 (10,4%)	3 (15%)	2 (10%)
тип 4б (медиастинит I, II или III типа после более чем одной неэффективной попытки лечения)	13 (27,1%)	1 (5%)	1 (5%)
тип 5 (впервые выявлен более чем через 6 недель после операции)	5 (10,4%)	2 (10%)	1 (5%)

В целях соблюдения рационального подхода к эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов посевов анализировались риски появления резистентных или полирезистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекции (Graffunder E.M. et al., 2002; Carmelli Y. et al., 2008; Stevens D.L. et al., 2014). В нашем исследовании мы опирались на стратификацию рисков наличия резистентной микрофлоры, разработанную Y. Carmelli (2008) применительно к хирургическим инфекциям кожи и мягких тканей. Согласно данной классификации, пациентов 1-го типа с минимальным

риском присутствия резистентных возбудителей характеризует ряд критериев: молодой возраст без сопутствующих заболеваний, отсутствие предшествующей антибактериальной терапии, отсутствие предшествующего контакта с системой здравоохранения. К больным 2-го типа, то есть с вероятным наличием резистентных возбудителей, относятся люди пожилого возраста (старше 65 лет), имеющие сопутствующую патологию; антибактериальную терапию в предшествующие 90 дней, контакты с системой здравоохранения в анамнезе (госпитализация, дневной стационар и стационар на дому, диализ), но без инвазивных процедур. Пациенты 3-го типа с высоким риском выявления полирезистентных возбудителей – это больные с тяжелой сопутствующей патологией (ХОБЛ, сахарным диабетом 2-го типа, нейтропенией, синдромом приобретённого иммунодефицита и другими иммуносупрессивными состояниями), антибактериальной терапией в анамнезе (в предшествующие 90 дней), с наличием длительной госпитализации и/или инфекции, возникшей после инвазивных процедур в стационаре. Такие больные представляют наибольшую проблему, так как наряду с MRSA-инфекцией у них могут присутствовать грамотрицательные неферментирующие полирезистентные возбудители (синегнойная палочка, ацинетобактер) и/или БЛРС-продуцирующие энтеробактерии (Гельфанд А.Б. и соавт., 2015).

При выполнении исследования среди больных с ГСИ случаев 1-го типа согласно стратификации рисков по Y. Carmelli выявлено не было, что свидетельствует о нормальном течении послеоперационного периода при отсутствии морбидного фона и предшествующей антибактериальной терапии. Пациенты 2-го типа (с вероятным наличием резистентных возбудителей) составили 17% от общего числа. Основная доля больных в исследовании (73 из 88, или 83%) относилась к 3-му типу с высоким риском выделения полирезистентных штаммов (рис. 2.4).

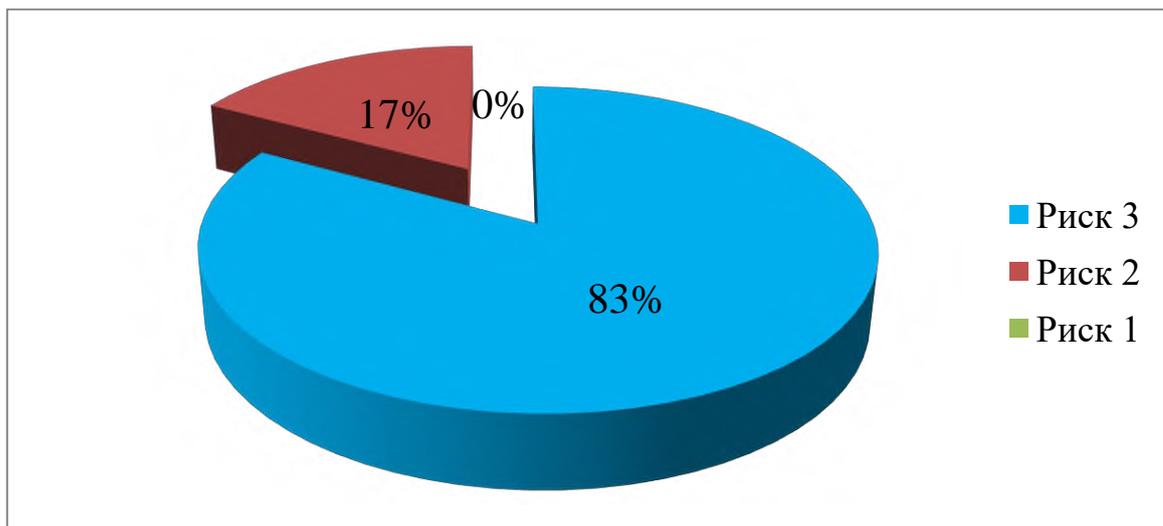


Рисунок 2.4 – Распределение пациентов в соответствии со стратификацией рисков наличия резистентных или полирезистентных бактериальных возбудителей, n=88

## 2.2 Методы исследования

Оценка состояния больных в предоперационном и послеоперационном периодах производилась по результатам клинических, лабораторных и инструментальных обследований. Лабораторные методы включали необходимый спектр клинических анализов, микробиологические исследования, которые выполнялись на базе лабораторно-диагностических отделений ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» и ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ. В рамках обследования пациентов с ГСИ инструментальной диагностике отводится особая роль. Определение объёма хирургической обработки и дальнейшей тактики лечения формируется на основе результатов рентгенографических исследований, мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости и стенок грудной клетки. В рамках диагностического пред- и послеоперационного обследования больным проводили также электрокардиографию, спирографию, ультразвуковое исследование плевральных полостей, эзофагогастродуоденоскопию, бронхоскопию (при наличии показаний) и другие специализированные исследования.

### 2.2.1 Клинические и лабораторные методы исследования

Обследование начинали со сбора жалоб и подробного анамнеза больных, анализа предыдущих выписок. Выясняли характер пройденного до текущей госпитализации лечения и динамику развития осложнения.

При осмотре грудной клетки определяли ее форму и наличие деформаций, гиперемию краёв раны или послеоперационного рубца, при пальпации выявляли болезненность, флюктуацию или крепитацию в области шва грудины, сопутствующую дыхательным движениям. Нестабильность грудины выявлена у 54,5% больных, о чём свидетельствовала патологическая подвижность двух фиксированных половин относительно друг друга, а также в области поперечных переломов, прорезывания металлических лигатур.

Всем пациентам до операции и в динамике на протяжении послеоперационного периода выполняли общеклинический анализ крови с помощью автоматического гематологического анализатора «Sysmex ХЕ 2100» (Япония). Биохимическое исследование крови (с определением уровня общего белка, альбумина, общего билирубина и его фракций, мочевины, креатинина, глюкозы, калия, натрия, хлоридов, общего кальция, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка плазмы) проводили с помощью биохимических анализаторов «Beckman Coulter AU 680» (США) и «Olympus AU 680» (Япония). Плазменные факторы гемостаза исследовали на автоматическом коагулометре «Sysmex CSI 2100» (Япония).

По уровню лейкоцитов и характеру лейкоцитарной формулы, количеству С-реактивного белка плазмы, скорости оседания эритроцитов оценивали выраженность и динамику воспалительного процесса, при выявлении клинических и лабораторных признаков синдрома системной воспалительной реакции исследование дополняли определением уровня прокальцитонина в крови. Учитывая длительное применение антибиотиков в высоких дозах, у всех больных с ГСИ проводилась оценка динамики изменения уровня печёночных трансаминаз

(аланинаминотрансферразы, аспартатаминотрансферразы), креатинина в сыворотке крови.

Для оценки эффективности лечения и необходимости коррекции антибактериальной терапии исследовали качественный и количественный состав раневой микрофлоры, определяли ее чувствительность к антибиотикам. Микробиологическое исследование биоптатов и отделяемого из постстернотомных ран, средостения, а также эвакуированной жидкости из плевральных полостей, посева крови проводили в бактериологических лабораториях ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» и ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ.

Посев материала осуществлялся в термостате при температуре 37<sup>0</sup>С на стандартные питательные среды (желточно-солевой агар, неселективные среды) с последующим изучением чувствительности к антибиотикам выделенных штаммов микроорганизмов диско-диффузионным методом в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» и Федерального центра госсанэпиднадзора Минздрава России, а также на основе указаний Института клинических лабораторных стандартов США (Онищенко Г.Г. и соавт., 2004; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004). Забор раневого материала на посев у больных исследуемых групп выполнялся в день поступления (до хирургической обработки), затем на 3, 7 и 14-е сутки лечения.

Количественное определение содержания микробных тел в ране из расчёта на 1 грамм ткани проводили по модифицированному методу М.И. Кузина, И.И. Колкера, Б.М. Костюченка и соавт. (1980). Биоптаты мягких тканей помещали в стерильные чашки Петри. В лаборатории их взвешивали и растирали. Из полученной гомогенной массы делались 10, 100, 1000-кратные разведения стерильным физиологическим раствором. Все приготовленные разведения в объёме 0,2 мл засеивались на чашки Петри со специальной средой, где после 18-24 часов инкубации в термостате при температуре 37<sup>0</sup>С проводился количественный подсчёт колоний. Разработанный в лаборатории микробиологии и иммунологии

Института хирургии им. А.В. Вишневского в 80-х годах прошлого столетия метод комплексного бактериологического анализа включает как изучение видового состава микрофлоры, так и количественной характеристики степени бактериальной обсемененности гнойных ран. В течение многих лет данная методика с успехом применяется в клинической практике для объективного контроля за качеством хирургической обработки гнойных ран, оценки эффективности проводимого лечения и позволяет сравнивать различные способы санации и местного воздействия на раны между собой (Кузин М.И. и соавт., 1990; Митиш В.А. и соавт., 2018).

Фагочувствительность определяли упомянутым ранее диско-диффузионным методом или способом «стекающей капли», то есть путём оценки степени лизиса культуры по четырехкrestной системе, когда на чашку Петри с «газоном» исследуемого штамма наносится капля бактериофага и инкубируется в термостате в течение 18–24 часов: «+» низкая активность; «++» зона лизиса на месте капли с большим количеством вторичного роста; «+++» зона лизиса на месте капли с единичными колониями вторичного роста; «++++» сплошной лизис на месте капли без колоний вторичного роста; «-» отсутствие литической активности (Асланов Б.И., 2015). При отсутствии чувствительности выделенного микробного агента к поливалентному бактериофагу, определяли его чувствительность к специфическому фагу.

Иммунологические исследования выполнялись на базе лаборатории клинической микробиологии и антимикробной терапии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева. Определение клеточного состава (иммунофенотипирование) лимфоцитов крови – основной компонент в оценке иммунного статуса – выполнялся методом проточной цитофлуориметрии на цитофлуориметре Cytotflex S (Beckman Coulter Inc., США). Исследования субпопуляций лимфоцитов проводили с применением сертифицированной панели моноклональных антител (Beckman Coulter Inc., США), позволяющими определить на поверхности клеток следующие кластеры дифференцировки (CD): «CD3+» – маркеры Т-лимфоцитов общих; «CD4+» – маркеры Т-хелперов; «CD8+»

– маркеры Т-супрессоров; «CD20+» – маркеры В-клеток. В исследовании также применялся индексный показатель: иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – отношение количества Т-хелперов к Т-супрессорам («CD4+/CD8+»). При идентификации этих клеток с помощью моноклональных антител нормальные значения показателя составляют 1,5-1,9.

Иммуноглобулины классов Ig G, M, A определяли методом иммуноферментного анализа на фотометре фирмы "Bio-Rad Laboratories, Inc.", США.

### 2.2.2 Инструментальные методы обследования

Обзорную рентгенографию грудной клетки и прицельную рентгенографию грудины проводили на рентгенодиагностическом комплексе Униэксперт («Адани Технолоджис», Белоруссия). При наличии свищевой формы остеомиелита грудины выполняли фистулографию (рис. 2.5).

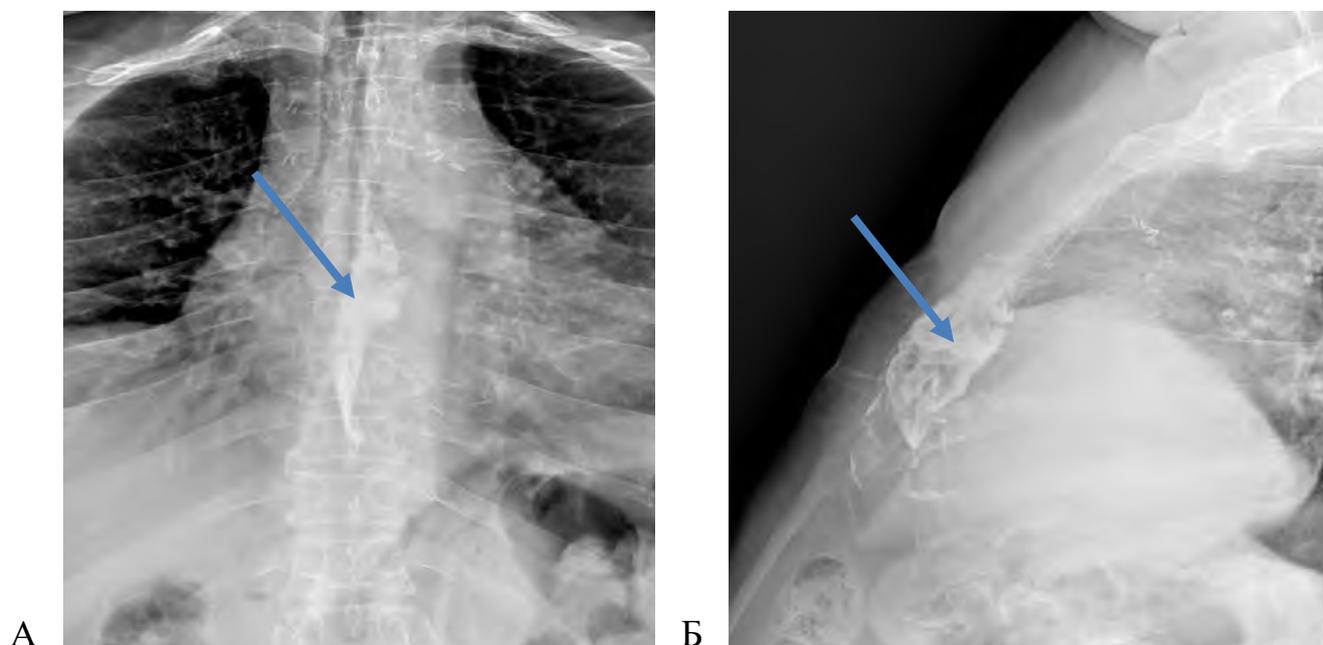


Рисунок 2.5 – Больной Ш., 56 лет. Фистулография во фронтальной (А) и латеральной (Б) проекциях. Введение водорастворимого контрастного вещества через свищевой ход, стрелки указывают на затек контраста в переднее средостение

Исследование проводилось в покое, при натуживании или кашле. При этом оценивалось накопление вводимого контрастного вещества в очаге деструкции грудины или ребра, направление и протяжённость свищевого хода, его связь с проволочной лигатурой или фиксатором.

Ультразвуковую диагностику проводили на аппарате Philips Affiniti 30 (Нидерланды). Исследование позволяло, главным образом, определить наличие жидкости в плевральных полостях и переднем средостении на всех этапах лечения. В послеоперационном периоде контролировалась эффективность работы дренажных систем путем выявления жидкостных скоплений.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) выполнялась на 64-срезовой томографе «Optima™ CT 660» («General Electric Healthcare», США) в аксиальной проекции (толщина среза 1 мм) с дальнейшим реконструированием в сагиттальной и фронтальной проекциях с толщиной реконструирования 0,65-1,25 мм с построением MPR, MIP, SSD и VRT реконструкций. Для построения изображения в качестве основных использовали костный и мягкотканый алгоритмы, а также 3D-моделирование грудины. МСКТ является «золотым стандартом» в диагностике медиастинита (рис. 2.6).

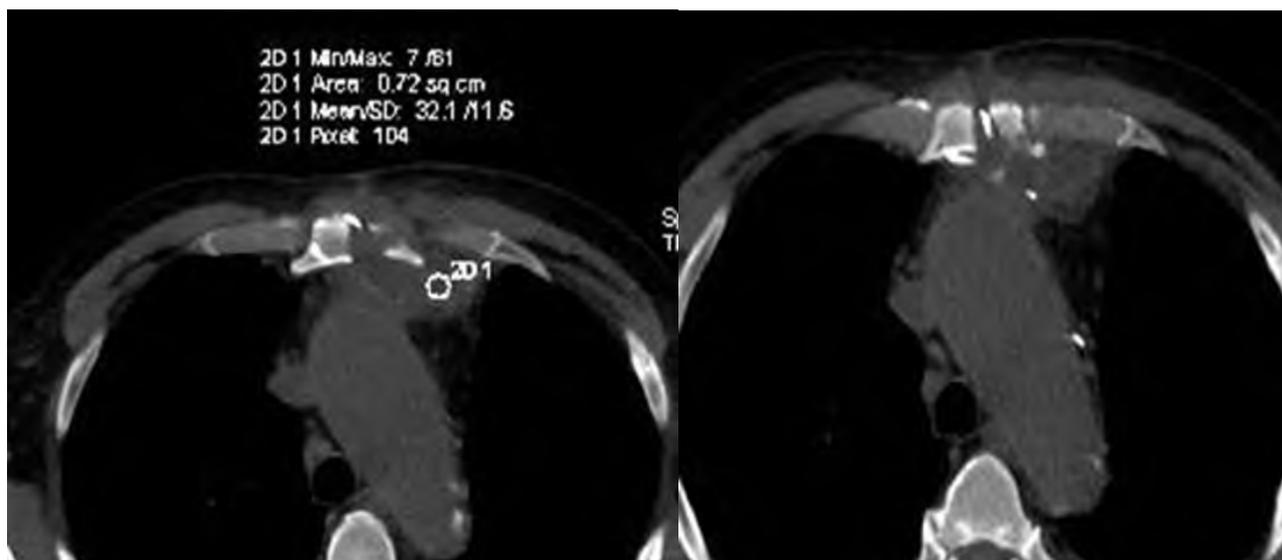


Рисунок 2.6 – Больной Н., 63 лет, история болезни №3075. МСКТ через 3 недели после аортокоронарного шунтирования. Послеоперационный стерномедиастинит с диастазом грудины.

МСКТ-симптоматика включает такие признаки медиастинита как увеличение размеров переднего средостения; наличие пузырьков воздуха в медиастинальной клетчатке; скопление жидкости в переднем средостении, полости перикарда и плевральных полостях, инфильтрация мягких тканей, уплотнение клетчатки; увеличение лимфоузлов средостения; наличие плевральных сращений.

При оценке признаков остеомиелита грудины и рёбер выявляли остеодеструкцию, секвестры и полости; изменения кортикального слоя; свищевые ходы; наличие неоднородной структуры и повышенной плотности костной ткани (800-2000 единиц Хаусфилда); присутствие жидкостного компонента; «вакуум-феномена» в костной и хрящевой тканях грудины и ребер; остеопороза при хроническом течении остеомиелита.

При выборе способа реконструкции постстернотомной раны учитывали наличие или отсутствие признаков несостоятельности швов, поперечных переломов и ложных суставов грудины; количество фрагментов, которыми она была представлена, а также ширину диастаза между краями распила или степень и сроки консолидации в случае сращения половин грудины.

В нашем исследовании МСКТ была выполнена у 83% больных в группе сравнения (с учётом ретроспективных данных) и у 100% пациентов основных групп. У большинства исследованных больных (у 92%) МСКТ-признаки ПСМ встречались в различном сочетании: от 2 до 8 у одного пациента. Из рисунка 2.7 видно, что чаще выявлялись такие признаки глубокой стеральной инфекции как пузырьки воздуха в области грудины, медиастинальной клетчатки – в 16 (18,2%) случаях; жидкость в полости перикарда, переднем средостении или плевральных полостях – у 17 (19,3%) больных; инфильтрация мягких тканей, уплотнение подкожно-жировой клетчатки – у 29 (33%); очаги остеомиелита грудины, рёбер – у 18 (20,5%) пациентов.

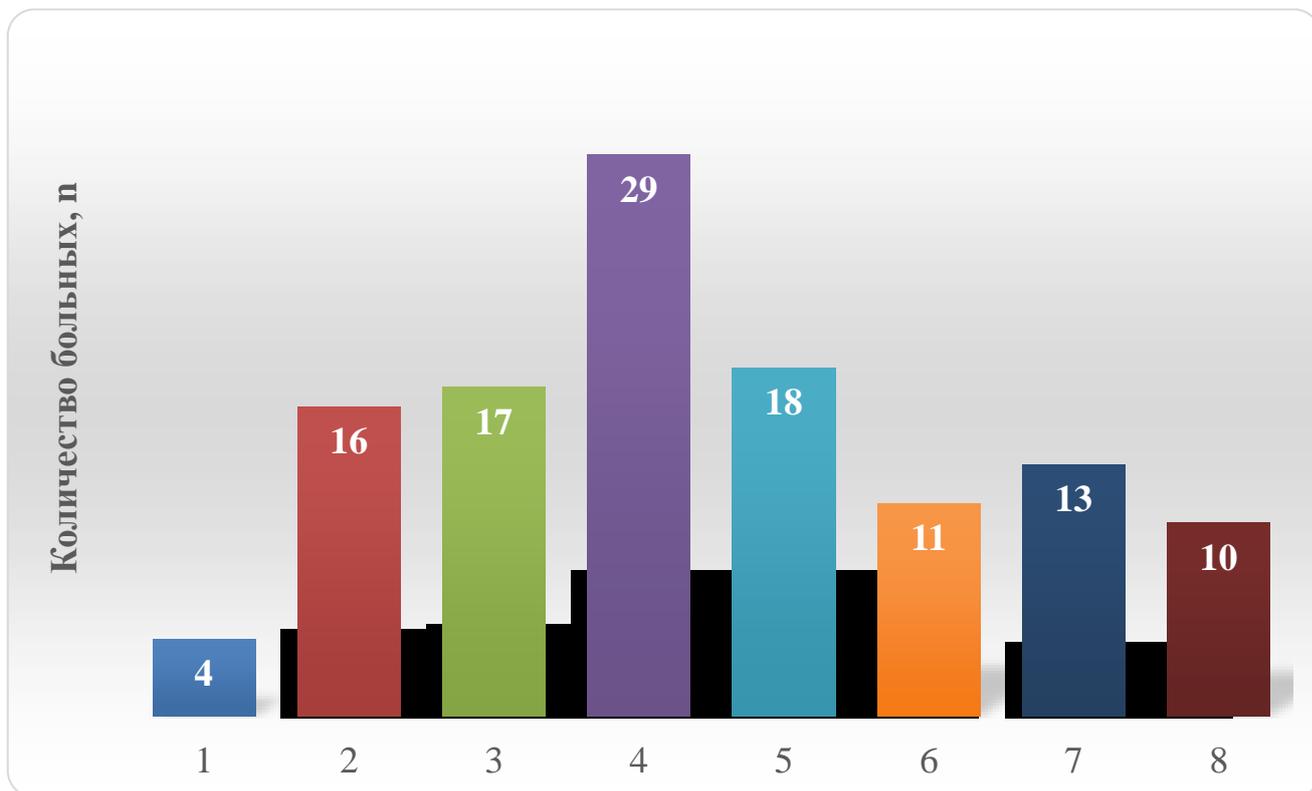


Рисунок 2.7 – Количественный анализ МСКТ-признаков ПСМ ( $n=88$ ): 1 – увеличение прекардиального пространства; 2 – пузырьки воздуха в области грудины, медиастинальной клетчатки; 3 – жидкость в полости перикарда, переднем средостении или плевральных полостях; 4 – инфильтрация мягких тканей, уплотнение клетчатки; 5 – очаги остеомиелита грудины, рёбер; 6 – диастаз краев грудины, разрыв проволоочных швов; 7 – лимфаденопатия средостения; 8 – патология лёгких (пневмония, пневмофиброз, эмфизема)

Для оценки степени дыхательной недостаточности проводили спирографию с использованием пульмонологического комплекса Master Lab pro «Erich Jaeger» (Германия).

Всем пациентам перед операцией выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с целью исключения язвенной болезни и эрозивных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

### 2.3 Методики, использованные в комплексном лечении

Терапия локальным отрицательным давлением реализована с сентября 2015 г. у 40 пациентов с ГСИ, вошедших во 2-ю и 3-ю (основные) группы. Наложение

вакуум-ассистированных повязок подразумевает использование полиуретановой мелкопористой губки, которая вырезается по периметру раны и укладывается так, чтобы максимально заполнить объём раневой полости. При диастазе грудины дном постстернотомной раны является переднее средостение, которое предварительно необходимо укрывать неадгезивным сетчатым перевязочным материалом (фетр медицинский из фторопласта-4, силиконовое покрытие VivanoMed (производитель «HARTMANN», Германия)) для исключения повреждения структур сердца и коронарных шунтов. Затем раневую полость герметизируют с помощью приклеивания прозрачной полиэтиленовой плёнки, проделывают по центру отверстие, которое закрывают портом с клеящейся поверхностью, соединённым через силиконовую трубку с медицинским вакуумным аспиратором. Для проведения вакуум-терапии мы использовали портативные аппараты «Venturi» («Talley», Великобритания) (рис. 2.8) и «S042 NPWT VivanoTec» (Германия).



Рисунок 2.8 – Больной В., 59 лет, история болезни №2681. Наложена вакуум-ассистированная повязка на инфицированную постстернотомную рану с подключением портативного вакуумного аспиратора «Venturi Mino» («Talley»).

Приборы снабжены насосом с электроприводом, способным поддерживать отрицательное давление у поверхности раны не менее 12 часов за счет сетевого источника питания с адаптером и встроенной литиевой батареей. Вакуумная

терапия ран осуществлялась путём поддержания целевого уровня локального отрицательного давления в пределах от 80 до 120 мм рт. ст. Наборы снабжены одноразовыми контейнерами для сбора раневого экссудата, трубками и разъёмами для регулировки длины системы, что обеспечивает мобильность пациента.

В рамках комплексного лечения в 3-й группе больных для стартовой терапии выбран современный комбинированный поливалентный пиобактериофаг «Секстафаг» (производство АО НПО «Микроген» Минздрава России), содержащий смесь стерильных фильтратов фаголизатов стафилококков, стрептококков, протей, клебсиелл, синегнойной и кишечной палочек в виде раствора для внутреннего и наружного применения в упаковках по 20 мл. При проведении первой перевязки у больного осуществлялся забор материала из раны для исследования качественного и количественного состава микрофлоры, определения чувствительности выявленных возбудителей как к антибактериальным препаратам, так и к «Секстафагу». В случае отсутствия выделенного микробного агента в спектре действия этого поливалентного пиобактериофага или его резистентности к входящим в состав препарата бактериофагам переходили к определению чувствительности полученной микрофлоры к специфическим фагам (стафилококковому, синегнойному, стрептококковому и т. д.), добиваясь тем самым охвата всего спектра выявленных штаммов. Применение бактериофагов в лечении послеоперационного стерномедиастинита проводилось согласно инструкции по применению лекарственного препарата.

#### 2.4. Изучение качества жизни пациентов

Изучение качества жизни, то есть социально-психологический раздел исследований у больных, перенесших ГСИ, базировалось на анализе показателей качества жизни с помощью опросника Medical Out Comes Study Chort Form (SF-36), разработанного J.E. Ware в 1993 г. Опросник состоит из 11 разделов, включающих 36 вопросов. Результаты в виде оценок в баллах от 0 до 100 по 8

шкалам подвергаются статистической обработке. Каждый из показателей качества жизни рассчитан индивидуально, вычислено среднее значение, которое характеризовало уровень показателей качества жизни больных на протяжении достаточно длительного временного промежутка (от 1 до 3 лет после операции). Все показатели сгруппированы в двух суммарных измерениях: физического и психического компонентов здоровья. В составе физического компонента объединены показатели общего здоровья (ОЗ), физического функционирования (ФФ), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (РФ), интенсивности боли (ИБ). Психический компонент качества жизни сформирован из показателей ролевого функционирования, обусловленного психическим состоянием (ПС), социального функционирования (СФ), жизненной активности (ЖА) и самооценки психического здоровья.

## 2.5 Статистическая обработка данных исследования

Статистические расчеты проводились в пакете прикладных программ «Statistica 10.0», опираясь на систему управления базами данных «Access» и электронные таблицы «Excel». Определяли такие показатели описательной статистики как среднее арифметическое ( $M$ ), ошибку среднеарифметического ( $m$ ), среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ). Для факторов, заданных качественными показателями, использовали метод оценки значимости относительных величин в независимых выборках –  $t$ -критерий Стьюдента. Для факторов, заданных числовыми значениями, проводили исследование на нормальность распределения каждого численного фактора в группе методом Шапиро–Уилка. Если хотя бы один фактор в сравнении имел распределение, отличное от нормального, для расчета достоверного различия использовали  $U$ -критерий Манна–Уитни. Если факторы, участвующие в исследовании, имели нормальное распределение, для расчетов использовали  $t$ -критерий Стьюдента для независимых численных выборок. Для сравнения параметров всех групп использовали метод дисперсионного анализа (ANOVA-тест). Точность всех исследований  $p < 0,05$ . При выборе статистических

процедур учитывались методологические требования международного конгресса по гармонизации GCP «Статистические принципы для клинических исследований» (International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice, 1998).

Таким образом, по возрастному составу и основному кардиологическому заболеванию сравниваемые группы не имеют существенных отличий. В свою очередь, сопоставляя структуру сопутствующей патологии во всех трёх группах больных, обращает на себя внимание увеличение количества пациентов 3 и 4-го класса по шкале ASA, подвергаемых кардиохирургическому вмешательству за последние годы. Данный факт можно связать с расширением показаний к оперативному лечению заболеваний сердца у больных при наличии тяжёлой сопутствующей патологии, что, в свою очередь, приводит к увеличению частоты осложнений раннего послеоперационного периода.

## ГЛАВА 3. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ГЛУБОКОЙ СТЕРНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Общие принципы лечения во всех группах больных основывались на стадии раневого процесса, типе глубокой стернальной инфекции. Диагностика и своевременная коррекция сопутствующих заболеваний позволяли минимизировать риски анестезиологического пособия и оперативного вмешательства. Также оценивались параметры иммунного статуса больных, качественные и количественные характеристики бактериальных возбудителей, наличие у них резистентности, факторов риска развития стерномедиастинита. С учетом вышеизложенных критериев, в анализируемых группах планируются лечебные мероприятия, включающие три основных направления борьбы с генерализацией раневой инфекции:

- 1) коррекцию системных нарушений, рациональную антибактериальную терапию;
- 2) устранение очага гнойно-деструктивного процесса путём проведения хирургической обработки;
- 3) локальное воздействие на постстернотомную рану после хирургической обработки с целью формирования оптимальных условий для её очищения и регенерации.

### 3.1 Периоперационное ведение больных

Пациентам со стернальной раневой инфекцией в день поступления отменяли непрямые антикоагулянты и антиагреганты (в случае их назначения в анамнезе) и переводили на прием прямых антикоагулянтов (фракционированный либо нефракционированный гепарин) в терапевтических дозах, под контролем уровня активированного частичного тромбопластинового времени. Полноценную хирургическую обработку постстернотомной раны у таких больных при условии их стабильного состояния выполняли после снижения уровня международного

нормализованного отношения ниже 2,0. Целью «гепариновой мост-терапии» является уменьшение рисков интра- и послеоперационного кровотечения с сохранением должного уровня тромбопрофилактики (Gorenek B. et al., 2015; Denas G. et al., 2017).

Исходная хроническая сердечная недостаточность и низкие функциональные кардиологические показатели предполагали предоперационную подготовку с проведением внутривенной суточной инфузии кардиотоников для поддержания сократительной функции миокарда. При выявлении нарушений ритма сердца больные осматривались аритмологом. Пероральная или внутривенная антиаритмическая терапия под контролем суточного ЭКГ-мониторирования потребовалась для 26 из 88 больных (29,5%).

Пациентам с сахарным диабетом 2-го типа (32,9% от всех больных) назначали необходимую диету (стол № 9б по Певзнеру), корректировали уровень глюкозы крови введением препаратов инсулина короткого и пролонгированного действия, которыми временно заменяли пероральные средства. Помимо контроля уровня глюкозы в биохимическом анализе крови, выполнялся мониторинг гликемического профиля, гликированного гемоглобина и уровня глюкозы в суточной моче. Компенсация гипергликемии на фоне сахарного диабета 2-го типа в предоперационном периоде была достигнута у всех 88 пациентов.

У 24 (27,3%) больных с длительно текущей ГСИ отмечалась гипопроteinемия, в целях коррекции которой проводилось дополнительное энтеральное питание готовыми смесями, введение 10 или 20%-ного раствора альбумина. При железодефицитной анемии использовались препараты железа внутривенно или перорально, а в отдельных случаях при нефрогенной анемии на фоне хронической болезни почек 3б стадии (у двоих возрастных пациентов из основных групп) применялись стимуляторы эритропоэза (эритропоэтин-альфа). В коррекции анемии нуждались 10 (11,4%) из 88 больных.

Обследование дыхательной системы являлось обязательным компонентом предоперационной подготовки и включало флюорографию органов грудной

клетки, оценку функции внешнего дыхания. Большинство исследуемых пациентов с ГСИ (83%) были «курильщиками» с многолетним стажем, 28 человек (31,8%) наблюдались по поводу хронической обструктивной болезни лёгких. Для таких больных искусственная вентиляция лёгких во время проведения кардиохирургической операции является весомым фактором риска возникновения вентилятор-ассоциированной пневмонии, имевшей место в 13 случаях (14,8%). В послеоперационном периоде при выраженных дыхательных расстройствах для эвакуации вязкого секрета, взятия смыва для бактериологического анализа и исключения другой патологии трахеобронхиального дерева у 8 (9,1%) больных была проведена санационно-диагностическая бронхоскопия. У 39 (44,3%) пациентов обследование дыхательной системы было дополнено ультразвуковым исследованием плевральных полостей с лечебной плевральной пункцией при наличии показаний: у 16 (18,2%) из 88 больных.

Основные принципы периоперационного обследования больных с ГСИ представлены на рисунке 3.1.



Рисунок 3.1 – Алгоритм периоперационного обследования

### 3.2 Стратегия антибактериальной терапии у пациентов с глубокой стеральной инфекцией

Успешное лечение послеоперационного стерномедиастинита включает адекватную хирургическую тактику в сочетании с этиотропной антимикробной терапией и локальным ведением инфицированной постстернотомной раны.

Первичная эмпирическая антимикробная терапия основывалась на стратификации пациентов по факторам риска наличия резистентных или полирезистентных микроорганизмов, а также на использовании современных антибиотиков широкого спектра действия, активных в отношении ведущих возбудителей ГСИ. Согласно принципам деэскалационной антибактериальной терапии, лечебные схемы при необходимости корректировали после каждого получения результатов чувствительности высеянных возбудителей к антимикробным препаратам, заменяя эмпирическую терапию на этиотропную путём назначения препаратов с целевым спектром.

С учетом частоты выявления условно патогенной микрофлоры (*St. aureus*, *St. epidermidis*) как основного этиологического фактора развития ГСИ, в 27% всех лечебных схем использовали активную против метициллинрезистентных штаммов группу оксазолидионов (Линезолид), в 21,4% цефалоспорины 3-4-го поколений (Цефтриаксон, Цефепим), в 12,9% назначений – внутривенное введение антимикробного препарата из группы липогликопептидов Ванкомицина, в 10,5% лечебных схем вошли цефалоспорины пятого поколения, активные против MRSA-возбудителей – Цефтаролина фосамил (Зинфоро), Цефтобипрола медокарил (Зефтера) (рис. 3.2). Также 16,8% от всех назначений антибиотиков приходилось на группу фторхинолонов 1-3-го поколений (Офлоксацин, Моксифлоксацин, Левофлоксацин). Метронидазол входил в 6,1% схем и применялся в совокупности с цефалоспоридами и фторхинолонами за счёт эффективного воздействия на спектр факультативных анаэробов (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*) без высокого риска

развития перекрестной резистентности флоры к другим антимикробным препаратам.



Рисунок 3.2 – Частота применения ряда антибактериальных препаратов у больных с глубокой стеральной инфекцией,  $n=88$

При тяжёлом течении стерномедиастинита с генерализацией инфекционного процесса и развитием сепсиса больные проходили лечение в условиях отделения гнойно-септической реанимации: 32 и 88 (36,3%) пациента. Искусственная вентиляция лёгких потребовалась у 17 (53,1%) больных в септическом состоянии. Антибактериальная терапия в отделении реанимации и интенсивной терапии отличалась направленностью на подавление полирезистентной микрофлоры и суперинфекции. В зависимости от выявленного возбудителя в лечебную схему включали антибиотики с активностью в отношении синегнойной палочки, БЛРС-продуцентов (*Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*): карбапенемы 2-го класса (Меропенем, Имипенем), цефалоспорины или полусинтетические пенициллины, комбинированные с ингибиторами бета-лактамаз (Цефоперазон+Сульбактам, Пиперациллин+Тазобактам, Сульгасин). Также при наличии MRSA-инфекции применялись липогликопептид нового поколения (Телеванцин), цефалоспорины 5-

го поколения (Зифтера, Зинфоро), циклические липопептиды (Даптомицин), а при выявлении полирезистентных *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* – Имипенем и Цефепим/Сульбактам в комбинации с Полимиксином В.

При наличии риска инвазивного кандидоза, отсутствии клинического улучшения на фоне таргетной антибактериальной терапии к лечению добавлялись противогрибковые препараты (Yusuf E. et al., 2018). В условиях отделений реанимации Флуконазол был назначен 5 из 88 (5,7%) больных на фоне выраженного иммунодефицита.

Особенностями проведения системной антибактериальной терапии у больных с ГСИ являлись более длительный курс (3-6 недель), применение высоких доз препаратов в связи с труднодостижимой минимально подавляющей концентрацией в очаге инфекции (при остеомиелите грудины и рёбер), а также персистенцией MRSA-возбудителей в составе биоплёнки на поверхности проволочных швов, фиксаторов грудины. Средняя длительность антимикробной терапии составила  $27,2 \pm 18,3$  суток. Для усиления активности в отношении микробных биоплёнок, повышения эффективности против резистентных возбудителей, в большинстве случаев (в 87,1% от всех назначений) применяли сочетание антибактериальных препаратов.

Частота использования антимикробных препаратов в исследуемых группах больных носила ряд отличий и представлена на рисунках 3.3 – 3.5.

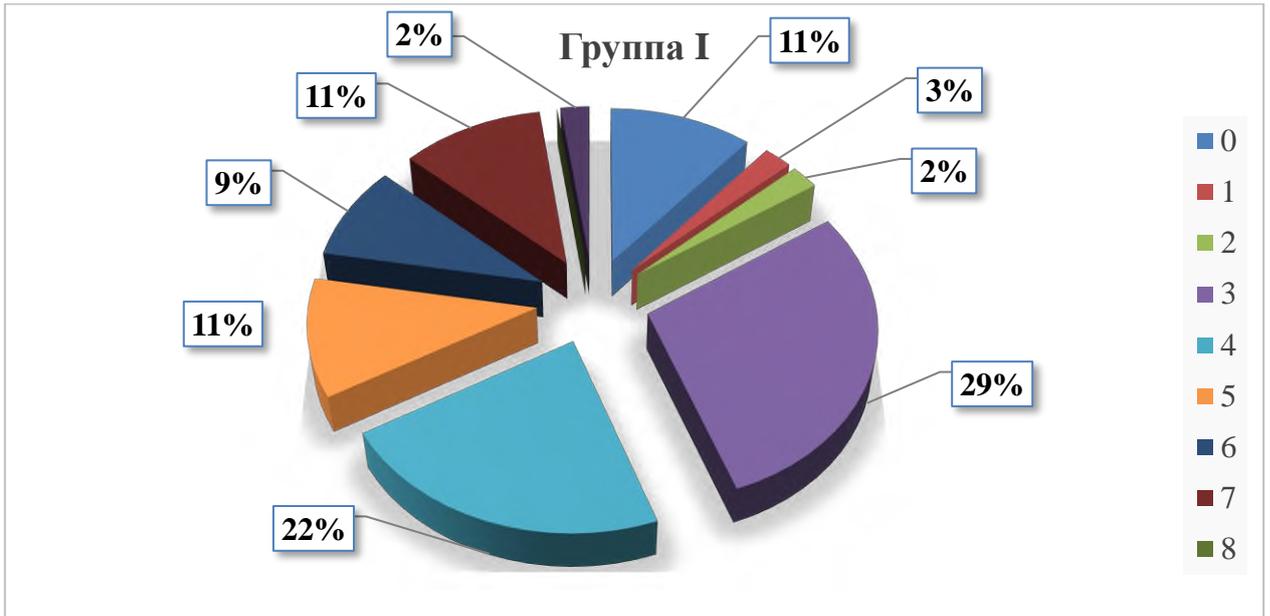


Рисунок 3.3 – Частота назначения антимикробных препаратов в группе стандартного и «традиционного» лечения: 0 – оксазолидионы, 1 – ингибиторзащищённые пенициллины, 2 – аминогликозиды, 3 – цефалоспорины 3-4 поколений; 4 – карбопенемы; 5 – фторхинолоны, 6 – Метронидазол, 7 – Ванкомицин, 8 – липопептиды, линкозамиды

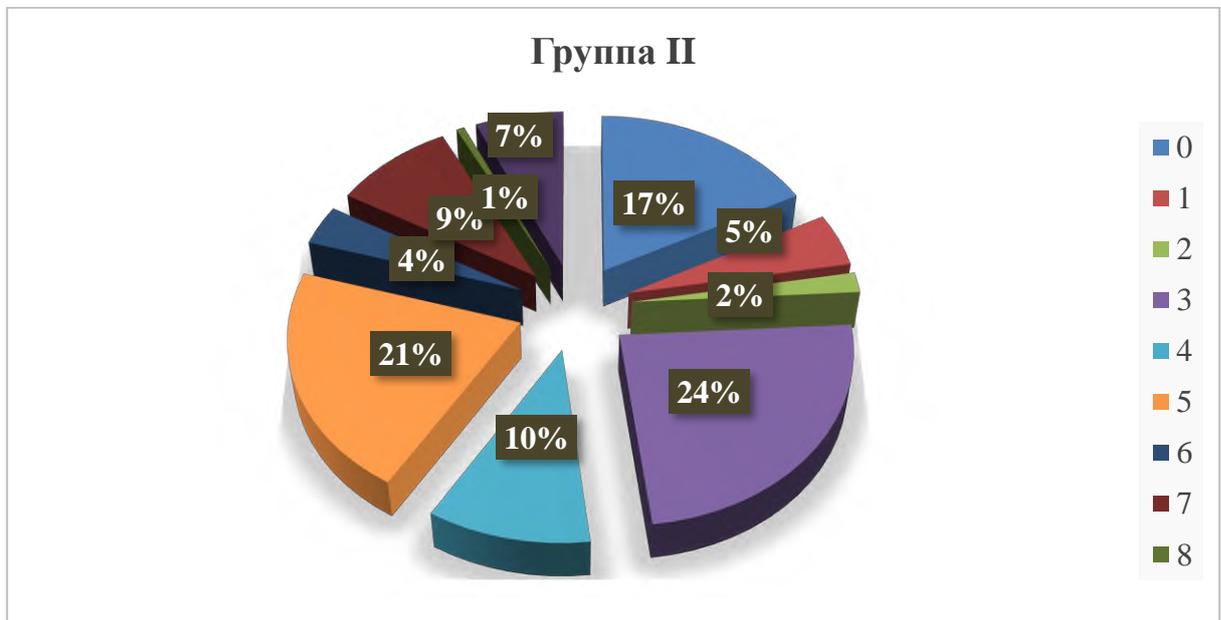


Рисунок 3.4 – Частота использования антимикробных препаратов в группе моноконпонентного применения вакуум-терапии: 0 – оксазолидионы, 1 – ингибиторзащищённые пенициллины, 2 – аминогликозиды, 3 – цефалоспорины 3-4-го поколений; 4 – карбопенемы; 5 – фторхинолоны, 6 – Метронидазол, 7 – Ванкомицин, 8 – липопептиды, 9 - линкозамиды

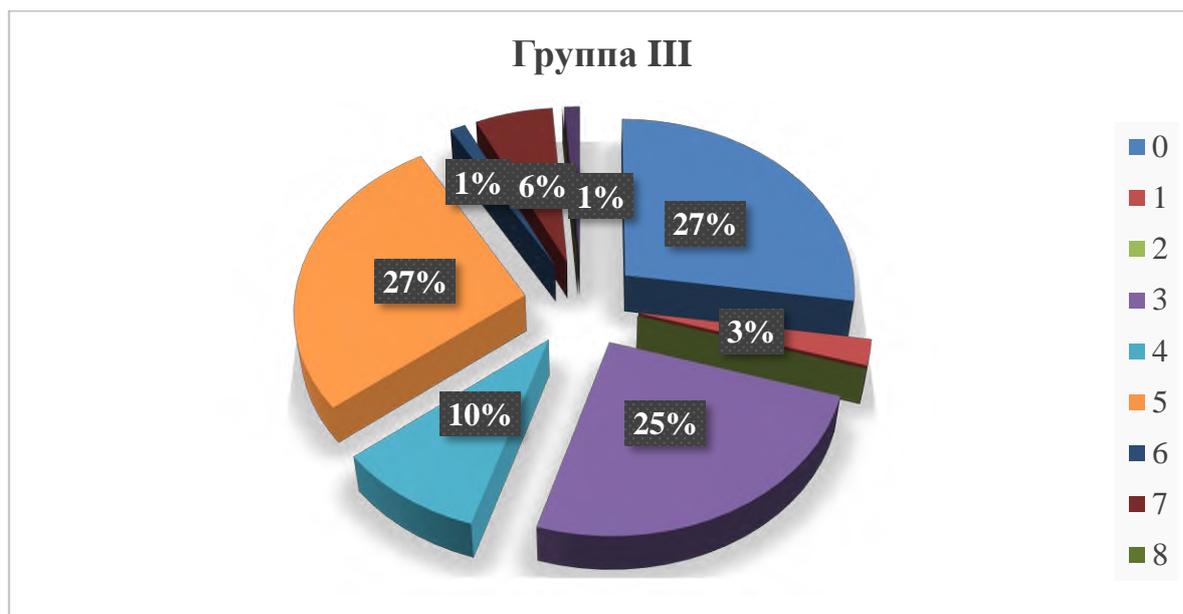


Рисунок 3.5 – Частота использования антимикробных препаратов в группе комплексного лечения с применением вакуум-терапии в сочетании с бактериофагами: 0 – оксазолидионы, 1 – ингибиторзащищённые пенициллины, 2 – аминогликозиды, 3 – цефалоспорины 3-5 поколений; 4 – карбопенемы; 5 – фторхинолоны, 6 – метронидазол, 7 – ванкомицин, 8 – липопептиды, линкозамиды

На рисунке 3.3 видно, что базовой антимикробной терапией в группе больных со стандартным и «традиционным» методами ведения ГСИ являлись препараты широкого спектра действия из ряда цефалоспоринов, фторхинолонов, а также карбопенемы – препараты резерва. Следует отметить, что подход к назначению антибактериальных препаратов в ретроспективном периоде (до 2015 г.) не опирался на стратификацию пациентов с учётом риска выявления резистентной микрофлоры.

Текущее состояние проблемы бактериальной полирезистентности продиктовало необходимость внедрения в лечебных учреждениях программы стратегического контроля антибактериальной терапии (СКАТ). Во 2-й и 3-й (основных) группах пациентов в схемах лечения шире стали использоваться современные антимикробные препараты, активные в отношении метициллин-, ванкомицин-резистентных возбудителей, БЛРС-продуцентов.

Однако остаётся актуальной проблема осложнений при длительном проведении антибактериальной терапии: нарушение функции печени и почек,

развитие антибиотикоассоциированного колита, селекция резистентных штаммов с развитием суперинфекции. На этом фоне актуальность внедрения бактериофагов в схему лечения пациентов с ПСМ приобретает особую важность. Бактериофаги не способствуют развитию резистентности бактериальных возбудителей, появлению аллергических реакций и побочных эффектов, не обладают токсичностью.

### 3.3 Виды хирургической тактики

Активная хирургическая тактика является основополагающей в лечении пациентов с ГСИ и включает в себя купирование гнойно-воспалительного процесса в грудной стенке и переднем средостении путём вторичной хирургической обработки (ВХО) для формирования благоприятных условий заживления и закрытия постстернотомной раны, перехода к реконструктивно-восстановительному этапу.

Санация включала общепринятую хирургическую тактику в первой фазе раневого процесса, объём которой зависел от степени вовлеченности в воспалительно-деструктивный процесс компонентов постстернотомной раны. Тактически ВХО разделялась на последовательные этапы: вскрытие флегмоны грудной стенки, радикальная некрэктомия в пределах здоровых тканей передней грудной стенки, резекция поражённых отрезков рёбер, некрсеквестрэктомия инфицированных и свободно лежащих костных фрагментов грудины, удаление порванных и прорезавшихся металлических лигатур или миокардиальных электродов, санация и дренирование ретростернальных затёков, гнойных полостей в межрёберных мышцах.

Удаление стальных лигатур и фиксирующих систем грудины – необходимый элемент радикальной хирургической обработки раны при ПСМ. Цель данного этапа заключается в устранении источника инфекции, вегетирующей в составе биоплёнок на поверхности фиксирующих элементов. По данным

А.А. Вишневого (2012), при остеосинтезе грудины стальной проволокой у 52,2% больных развивалась стерная инфекция.

Объем иссечения нежизнеспособных тканей при выполнении ВХО следует выбирать индивидуально с учётом оценки вовлеченности в гнойно-деструктивный процесс костной и хрящевой тканей, фрагментированности и диастаза грудины. Необходимо взять во внимание сопутствующую патологию, ухудшающую процессы репарации в ране, способствующую развитию нестабильности грудины и ослабляющую общую иммунорезистентность организма: сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, ожирение, хроническую обструктивную болезнь лёгких, хроническую болезнь почек, перенесённые онкологические заболевания.

Современные методы диагностики, несмотря на высокую информативность, не дают полного представления о распространении поражения тканей передней грудной стенки и средостения при воспалительно-деструктивном процессе, поэтому окончательное решение об объёме вмешательства хирург вынужден принимать во время операции (Вишневский А.А. и соавт., 2005). В связи с анатомическими особенностями постстернотомной раны (близостью расположения структур сердца, коронарных шунтов и сосудистых протезов, плевральных полостей), возможностью развития патологической подвижности грудной стенки ввиду обширности дефекта после радикальной некрэктомии, ВХО при глубокой стерной инфекции в ряде случаев могла быть частичной, носить этапный характер. Критериями адекватности ВХО являлись клиническая оценка общего состояния больного и самой раны в первые пять суток послеоперационного периода (Кузин М.И. и соавт., 1990).

В соответствии с классификацией R.M. El Oackley et. J.E. Wright, характер проводимой ВХО у пациентов с ГСИ существенно различался в зависимости от сроков манифестации осложнения. Так, у больных 1-го (7,9%) и 3а типов (22,7%) стерномедиастинит был выявлен в течение первых двух недель после кардиохирургической операции и характеризовался отсутствием рубца, удерживающего фрагменты грудины, достоверных признаков остео- и

хондродеструкции, а также демаркации некротизированных тканей с вероятностью прогрессирования некроза. Высокая активность раневой инфекции у пациентов данной категории способствовала развитию синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса, а исходно тяжёлое общее состояние, обусловленное недавно перенесённым кардиохирургическим вмешательством, приводило к обострению хронических заболеваний, декомпенсации углеводного обмена, гипопроteinемии, анемии. У 48% из 25 пациентов 4а и 4б типов, то есть перенесших одну или несколько неэффективных попыток лечения, изначально ПСМ был выявлен в течение первых двух недель (рис. 3.6).

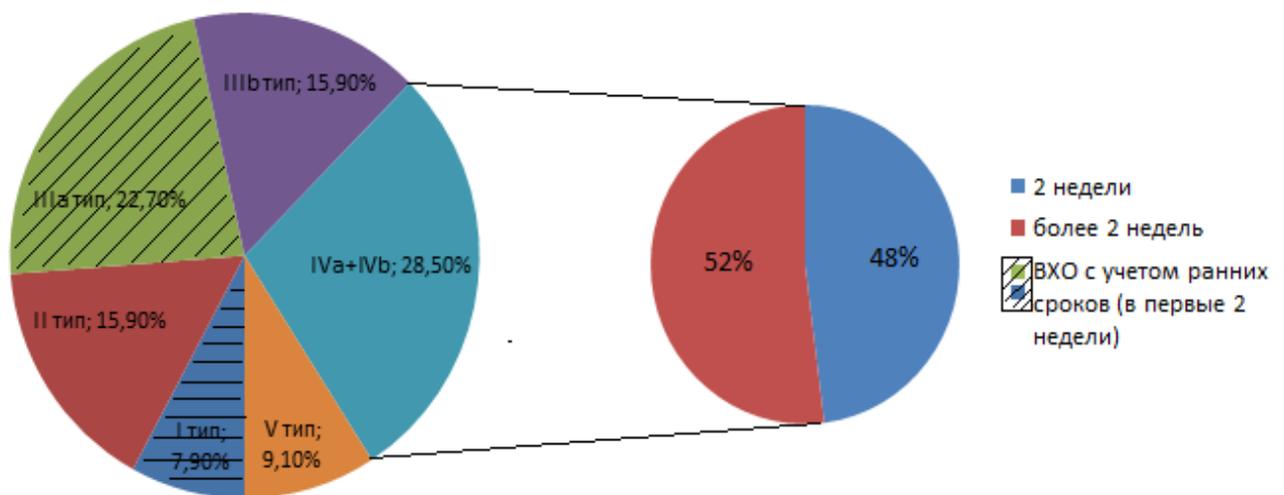


Рисунок 3.6 – Типы послеоперационного стерномедиастинита в соответствии с классификацией R.M. El Oackley et. J.E. Wright (1996),  $n=88$

Ещё более сложная в тактическом плане категория больных относится ко 2-му и 3б типам ГСИ, которая манифестирует в период от двух до шести недель и отличается более низкой активностью инфекционного процесса, сомнительной прочностью рубца консолидированных фрагментов грудины. Имеющийся рубцовый процесс может значительно затруднять ревизию ретростерального пространства и перикарда, что усложняет своевременное выявление гнойных

затёков. Подобные трудности хирургической санации доказывают необходимость применения этапного метода лечения.

Хирургическую тактику ведения больных мы разделили на три вида в зависимости от объёма санации и этапности лечения:

1. Одноэтапный подход подразумевал полную ВХО, включавшую иссечение поражённых участков в пределах здоровых тканей, остеонекрэктомию грудины в один этап с реостеосинтезом, последующей пластической реконструкцией передней грудной стенки и закрытым проточно-аспирационным дренированием (рис. 3.7). Одноэтапный «традиционный» метод был применён в 49,3% оперативных вмешательств у больных из группы сравнения ( $n=48$ ) с 2010 по 2015 годы и составил 29,5% в общей доле всех выполненных операций. К одноэтапному лечению прибегали с учётом тяжести состояния пациента, данных фистулографии, МСКТ грудной клетки, объективной картины во время операции. Однако выбор адекватного объёма иссечения нежизнеспособных тканей весьма трудно предугадать, так как, помимо общесоматического статуса больного, следует учитывать объём перенесённого кардиохирургического вмешательства, факт повторных рестернотомий, наличие отягчающей сопутствующей патологии.

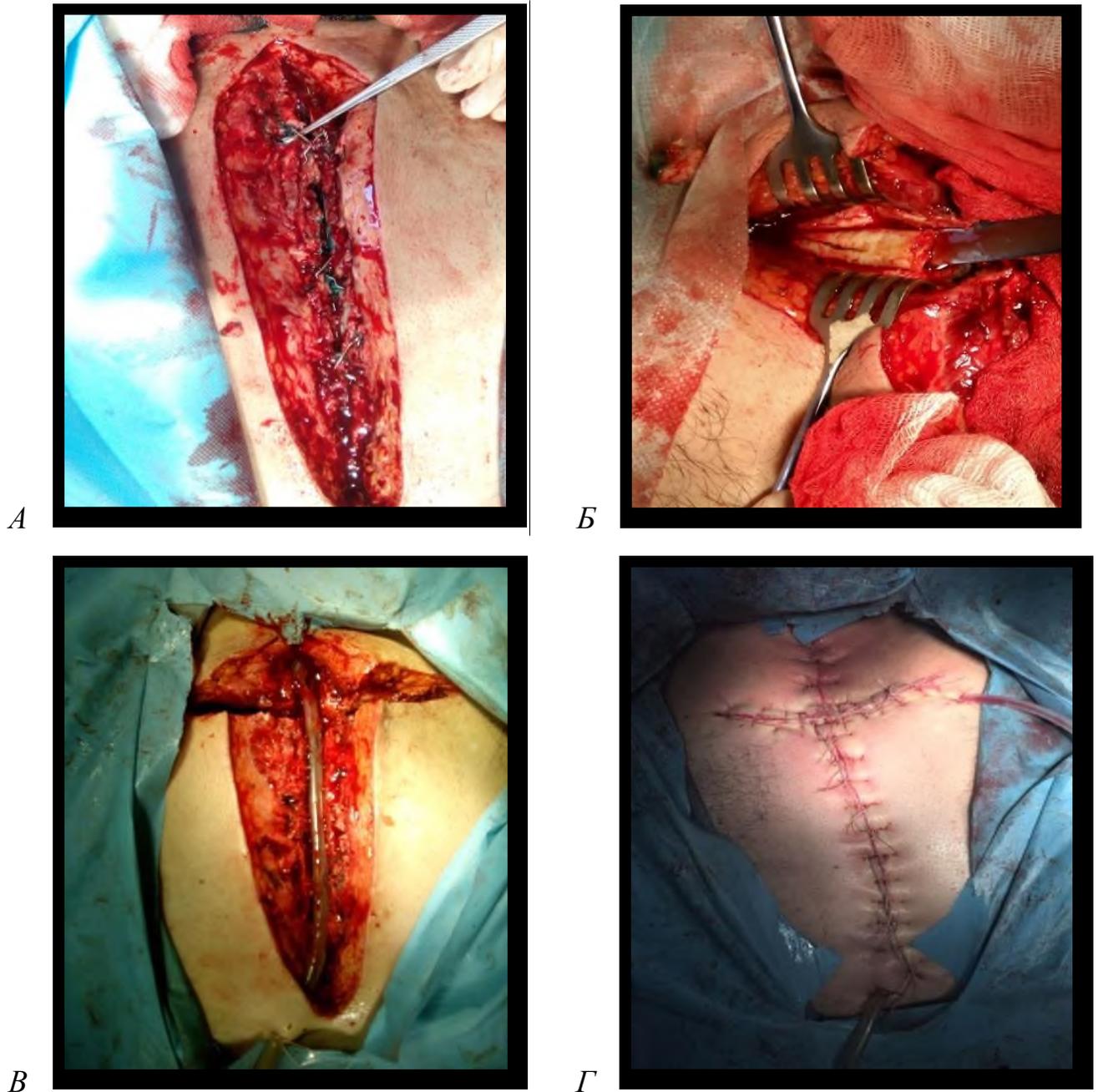


Рисунок 3.7 – Больной Ш., 49 лет, история болезни №3284. Вторичная хирургическая обработка при ПСМ 3б типа с одномоментной пластикой передней грудной стенки и закрытым проточно-аспирационным дренированием: *А* – удаление инфицированных лигатур, *Б* – резекция поражённого ребра, *В* – установка дренажа в санированную рану, *Г* – вид послеоперационной раны

2. Двухэтапный подход был разделён на два типа. Их объединял общий принцип: проведение радикальной вторичной хирургической обработки с подготовкой раны к последующей реконструктивной операции. Первый тип был применён в 50% санаций и включал полную ВХО, последующее местное лечение

постстернотомной раны стандартным или комплексным методами, отсроченный пластический этап при достижении критериев готовности раны к пластике: реостеосинтез грудины, пластика местными тканями или оменто-, миопластика при обширных дефектах. Двухэтапный подход 2-го типа (8,2% операций) подразумевал полную ВХО в объёме иссечения свищей, устранения очагов остеомиелита грудины или рёбер, использование вакуум-ассистированных повязок в комплексе или без фаготерапии, наложение ранних вторичных швов. Тактика использовалась у пациентов с 5-м типом глубокой стернальной инфекции во 2-й и 3-й группах больных. В 1-й группе пациентов со свищевой формой хронического остеомиелита грудины оперировали по одноэтапному принципу.

3. Трёхэтапный подход подразумевает неполную (частичную) ВХО с целью локализации воспалительно-деструктивного процесса и отсроченного его устранения (12,3% больных). Такая тактика не предполагает удаления всех контаминированных стальных лигатур или фиксирующих систем, ограничивается местным стандартным или комплексным лечением с массивной антимикробной терапией и применением вакуум-ассистированных повязок, фаготерапии до полного, либо частичного заживления постстернотомной раны вторичным натяжением. К отсроченному устранению очагов остеомиелита грудины (рис. 3.8) прибегали в случае отсутствия целесообразности выполнения радикальной остеонекрэктомии с удалением инфицированных стальных лигатур из-за тяжёлого общего состояния больных или опасности развития острой дыхательной недостаточности в результате патологического смещения органов средостения и лёгких после расхождения краёв грудины.

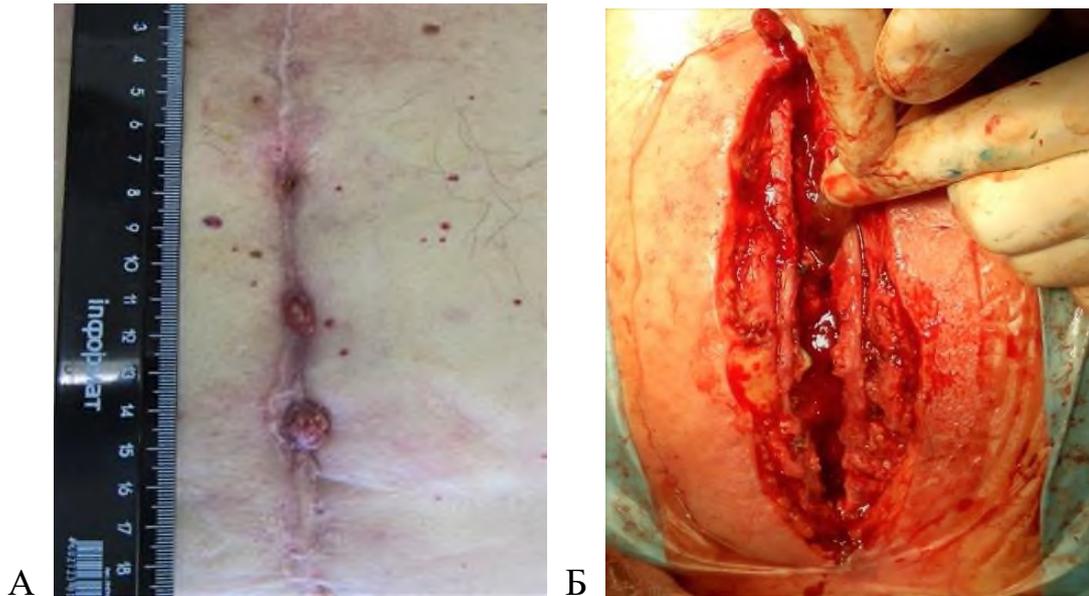


Рисунок 3.8 – Больной Н., 77 лет, история болезни №10420.

*А* – вид раны через 7 нед после аортокоронарного шунтирования, 4 нед после частичной ВХО, *Б* – санация раны с удалением очагов остеомиелита грудины, которая сохранила стабильность за счёт сращения нижних кортикальных пластин,

#### 3.4 Характер лечения больных в исследуемых группах

В группе сравнения использовались преимущественно два вида тактики лечения ГСИ: «традиционный» одноэтапный и двухэтапный со стандартным повязочно-мазевым способом ведения раны (рис. 3.9).



Рисунок 3.9 – Хирургическая тактика в группе сравнения ( $n=73$  операции)

У 50,7% больных после санации в рамках двух- и трёхэтапного подхода постстернотомную рану вели «повязочно-мазевым» методом, причём в 20,4% из этих случаев двухэтапный подход применили после попытки одноэтапного закрытия постстернотомной раны в связи с рецидивом ГСИ.

Использовалось местное аппликационное лечение препаратами, обладающими гидрофильностью и оказывающими на рану антимикробное, дегидратирующее, некролитическое, противовоспалительное действие: водорастворимыми мазями на основе полиэтиленгликоля - «Левомеколь», «Левосин», «Офломелид». В ходе перевязок постстернотомная рана в фазе очищения последовательно обрабатывалась 3%-ным раствором перекиси водорода, 0,01%-ным раствором хлоргексидина или 0,2%-ным раствором «Лавасепта», гелем «Пронтосан», накладывались повязки с антисептиками на основе повидон-йода («Йодопирон», «Бетадин»), ранозаживляющие повязки («Бранолинд Н», «Воскопран») для стимуляции роста и защиты формируемых грануляций. В комплекс лечебных мероприятий выборочно курсами включались местные физические воздействия (обработка NO-содержащим газовым потоком посредством аппарата «Плазон», ультразвуковая кавитация, ультрафиолетовое облучение).

Одноэтапный подход составил 49,3% от всех saniрующих операций в исследуемой группе и представлял собой ведение ушитой постстернотомной раны методом «программированного» промывания растворами антисептиков с помощью дозированной вакуум-аспирации, разработанным и обоснованным Н.Н. Каншиным на группе больных с гнойным медиастинитом. Полную вторичную хирургическую обработку раны завершали пластикой местными тканями, включавшей реостеосинтез фрагментов грудины стальными лигатурами в виде отдельных швов, либо по способу F. Robicsek, или фиксирующими пластинами с последующим закрытием раны с помощью мобилизации больших грудных мышц или кожно-жирового лоскута. По дну раны размещали силиконовый двухпросветный дренаж. Следует отметить, что дном раны в

зависимости от глубины воспалительно-деструктивного процесса могли быть как сращённые соединительнотканной пластинкой нижние края фрагментов грудины на ранних сроках консолидации, так и само переднее средостение и перикард. Установив над скреплённой грудиной и в переднем средостении двухпросветные дренажи на всю длину ушитой раны, формировали систему для проведения проточно-аспирационного дренирования (рис. 3.10).



Рисунок 3.10 – Больной П., 69 лет, история болезни 17349. Лечение ПСМ одноэтапным способом. После радикальной ВХО постстернотомная рана ушита, установлена проточно-аспирационная система с вакуумным аспиратором «Висма-Планар» (Белоруссия)

В просвет дренажей капельно непрерывно вводили 0,1-0,2%-е растворы Диоксидина (500-1000 мл/сут) или раствор «Бетадин» 3 раза в сутки по 50-100 мл. Эвакуацию промывной жидкости осуществляли вакуумным аспиратором «Висма-Планар В 80А» (Белоруссия) в режиме переменного низкого вакуума (до - 200 мм рт. ст.). В зависимости от выраженности инфекционно-воспалительного процесса и тяжести течения послеоперационного периода один раз в 3-5 суток выполняли

бактериологическое исследование промывной жидкости, предварительно перекрыв поступление антисептика в дренаж на 6-8 часов. При положительных посевах промывное лечение продолжали. Объем промывной жидкости постепенно уменьшали до 500 мл в сутки. Дренажи удаляли при получении стерильных посевов. При длительном промывании (более 7 сут) во избежание формирования канала вокруг дренажной трубки, дренаж подтягивали каждые 1-2 дня с продолжением вакуумной аспирации, а затем удаляли. Через 2-3 суток проводили контрольное УЗИ мягких тканей, МСКТ передней грудной стенки.

Главным отличием при лечении ГСИ в основных группах было включение вакуум-терапии, основанной на временной герметизации раневой полости с помощью специальной повязки и подключения портативного вакуумного аспиратора, что в совокупности формировало VAC-систему. В 3-й группе алгоритм, помимо включения вакуум-ассистированных повязок, дополнялся применением поливалентного пхиобактериофага «Секстафаг» или других селективных фагов. Через сутки после ВХО проводили установку VAC-системы. Раневой экссудат поступал в сменные контейнеры объёмами 150-300 мл (рис. 3.11).

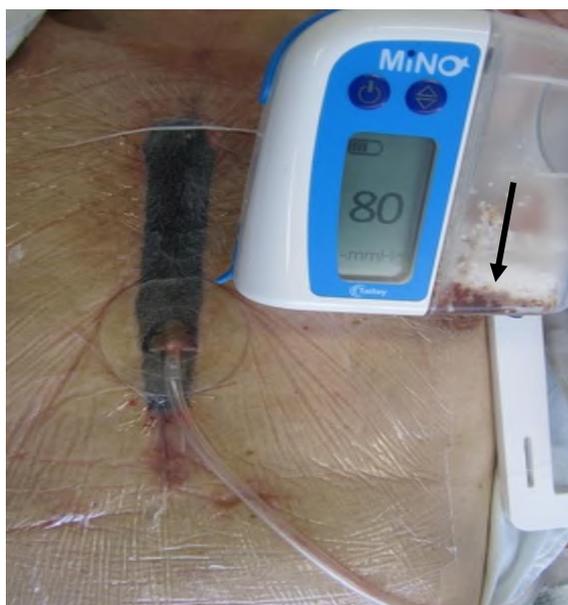


Рисунок 3.11 – Больной В., 59 лет, история болезни №2681. Наложена вакуум-ассистированная повязка, поступление раневого экссудата указано стрелкой

Осуществляя динамический контроль состояния постстернотомной раны, замену VAC-системы выполняли в условиях перевязочной по истечению первых суток, затем на вторые, постепенно удлиняя интервал вакуум-терапии в зависимости от интенсивности раневой экссудации и динамики фазы очищения. В ранние сроки после ВХО вакуум-ассистированная повязка могла перестать адекватно функционировать из-за обильного отделяемого из раны, заполнения микропор полиуретановой губки сгустками крови, что требовало её замены и повторной установки. Максимальный срок функционирования одной VAC-системы составил 5 суток, а количество сеансов вакуум-терапии у одного больного варьировало от 2 до 7 при разной тяжести протекания ПСМ. Анализ использования локального отрицательного давления во 2-й и 3-й группах пациентов представлен в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Распределение пациентов основных групп по количеству выполненных смен вакуум-ассистированных повязок

Количество повязок за курс лечения	Группа 2 (основная), n=20, абс.(%)	Группа 3 (основная), n=20, абс.(%)
2	4 (20%)	2 (10%)
3	3 (15%)	6 (30%)
4	5 (25%)	5 (25%)
5	4 (20%)	4 (20%)
6	2 (10%)	3 (15%)
7	2 (10%)	–

Оптимальный уровень отрицательного давления (разряжения) устанавливали, руководствуясь рекомендациями по применению вакуумной терапии, а также критериями индивидуального подбора к определенному пациенту и конкретной ране (Горюнов С.В. и соавт., 2013; Expert Working Group, 2008). Как правило, уровень отрицательного давления составлял 80–120 мм рт. ст. В качестве

критериев индивидуального подбора рассматривались субъективные ощущения пациента, равномерность прилегания герметизирующего слоя, полнота и точность воспроизведения контура раневого дефекта и рельефа дна раны основой адсорбирующего элемента. Так, у 6 больных на 1-е сутки после установки VAC-системы под повязкой появились тянущие боли, обусловленные деформацией дна и краев раны. Подобные симптомы купировались путём устранения избыточного для данного пациента разряжения до комфортных оптимальных величин в диапазоне от минус 80 до минус 100 мм рт ст.

При выборе режима работы VAC-системы мы руководствовались патофизиологическими принципами, подробно обоснованными в монографии Ю.Л. Давыдова и А.Б. Ларичева (1999). Постоянный режим локального отрицательного давления поддерживался в фазу очищения постстернотомной раны, способствовал эвакуации обильного экссудата, тем самым формируя адекватный детоксикационный и деконтаминационный эффекты. Переменный режим оптимален для грануляционной фазы и отличается щадящим отношением к регенеративным процессам, стимулирует клеточную пролиферацию.

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, критериями эффективности проводимой вакуум-терапии служили: появление продуктивных грануляций во всех отделах раны, выраженное уменьшение экссудации, отрицательный бактериальный посев, отсутствие системной воспалительной реакции, нормопротейнемия (Порханов В.А., Кубышкин В.А. и соавт., 2014).

Для эффективного очищения раны от некротических тканей у 7 больных с ожирением 3-4-й степени во 2-й и 3-й группах лечение было дополнено этапными обработками постстернотомной раны методом ультразвуковой кавитации аппаратом Sonoca 180, Soering (Германия), режим 2, суммарная экспозиция обработки от 4 до 6 мин (в зависимости от площади раневой поверхности), с последующим наложением вакуум-ассистированных повязок.

Дополненный алгоритм комплексного применения вакуум-терапии и бактериофагов в 3-ей группе больных с ГСИ основывался на использовании

препарата, представляющего собой «фаговый коктейль» с широким спектром поражения типовых бактериальных возбудителей, – пиогенного поливалентного бактериофага «Секстафаг», чувствительность к которому была выявлена у 73,9% полученных штаммов (см. главу 4). В остальных случаях подбирались другие селективные бактериофаги из производственной линейки АО «НПО «Микроген». Получен Патент РФ на изобретение способа лечения (рис. 3.12).



Рисунок 3.12 – Патент РФ №2746975 на изобретение способа комплексного лечения послеоперационного стерномедиастинита путём сочетанного использования VAC-систем и бактериофагов

На первые сутки после ВХО и далее при каждой смене VAC-системы выполнялось орошение бактериофагом стенок постстернотомной раны с помощью пропитанного марлевого тампона или шприца, включая фрагменты рёбер и

грудины, а также неадгезивного перевязочного материала, укрывающего дно раневого дефекта. В зависимости от площади раневой поверхности на каждую перевязку требовалось от 40 до 100 мл препарата (рис. 3.13).



Рисунок 3.13 – Больной О., 64 года, история болезни №1222. Пропитывание марлевого тампона пиогенным бактериофагом «Секстафаг» для ручного орошения стенок постстернотомной раны с последующим наложением VAC-системы

После наложения вакуум-ассистированной повязки в целях проникновения бактериофагов в стенки раны в достаточном титре выдерживался 1 час экспозиции, затем включался портативный вакуумный аспиратор, создавая локальное отрицательное давление на заданном режиме. Одновременно больной проходил курс перорального приёма препарата с бактериофагами за 30 мин до еды по 20 мл 3 раза в день в течение 10 суток. В случае невозможности энтерального введения препарата в связи с тяжестью состояния больного, характерного для септического шока и декомпенсации сопутствующих заболеваний, помимо орошения, производилось дополнительное обкалывание стенок раны в суммарном объёме не более 60 мл. Замена VAC-систем у таких больных осуществлялась ежедневно, что

позволяло вовремя принять решение о выполнении повторной ВХО, эвакуировать обильный экссудат путем смены контейнеров и сохранять исправность вакуумной системы, соблюдать интенсивный режим орошения и паравульнарного введения бактериофагов до купирования септического состояния.

Для иллюстрации метода комплексного лечения ПСМ приводим клиническое наблюдение. Больной Ш., 73 года, история болезни №7204 поступил в отделение гнойной хирургии ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ 18.12.2018 г. с жалобами на умеренную слабость, утомляемость при ходьбе, периодическое повышение температуры тела, гнойное отделяемое из послеоперационной раны.

Из анамнеза известно, что через две недели после кардиохирургической операции больной отметил повышение температуры тела до 39°C, обратился в поликлинику по месту жительства, направлен на стационарное лечение в отделение гнойной хирургии.

Локальный статус при поступлении: щелевидная рана в области средней и нижней трети передней поверхности грудной стенки, 7,0 x 1,5 см с гнойным отделяемым, в просвете - стальные лигатуры. Определялись признаки нестабильности грудины: диастаз краёв в средней трети 0,3-0,5 см при дыхательных движениях (рис. 3.14, А).

Больному проведена комплексная лабораторная, инструментальная диагностика. Данные лабораторных исследований: анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 103 г/л, эритроциты  $3,4 \times 10^{12}/л$ ), лейкоцитоз ( $12,9 \times 10^9/л$ ) со «сдвигом» лейкоцитарной формулы крови влево, гипопроотеинемия (56 г/л).

Микробиологическое исследование: *Staphylococcus epidermidis* метициллинрезистентный (MRSE) с микробной обсемененностью  $10^6$  микробных тел в 1 г ткани, умеренно чувствительный к Ванкомицину, Линезолиду. Одновременно выявлена чувствительность полученной микрофлоры к пиогенному поливалентному пиобактериофагу «Секстафаг».

По данным МСКТ (рис. 3.14, *Б*) при поступлении: состояние после срединной стернотомии, фиксации проволочными швами, отмечается диастаз грудины, неоднородная имбибиция престернальной клетчатки. Легкие воздушны, без очаговых изменений. В базальных сегментах левого легкого отмечается усиление перибронхиального интерстиция, с реактивным плевритом. Бронхиальное дерево проходимо. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены, за исключением единичных в верхнем средостении (5-6 мм). В левой плевральной полости содержится жидкость в объеме 100-150 мл.

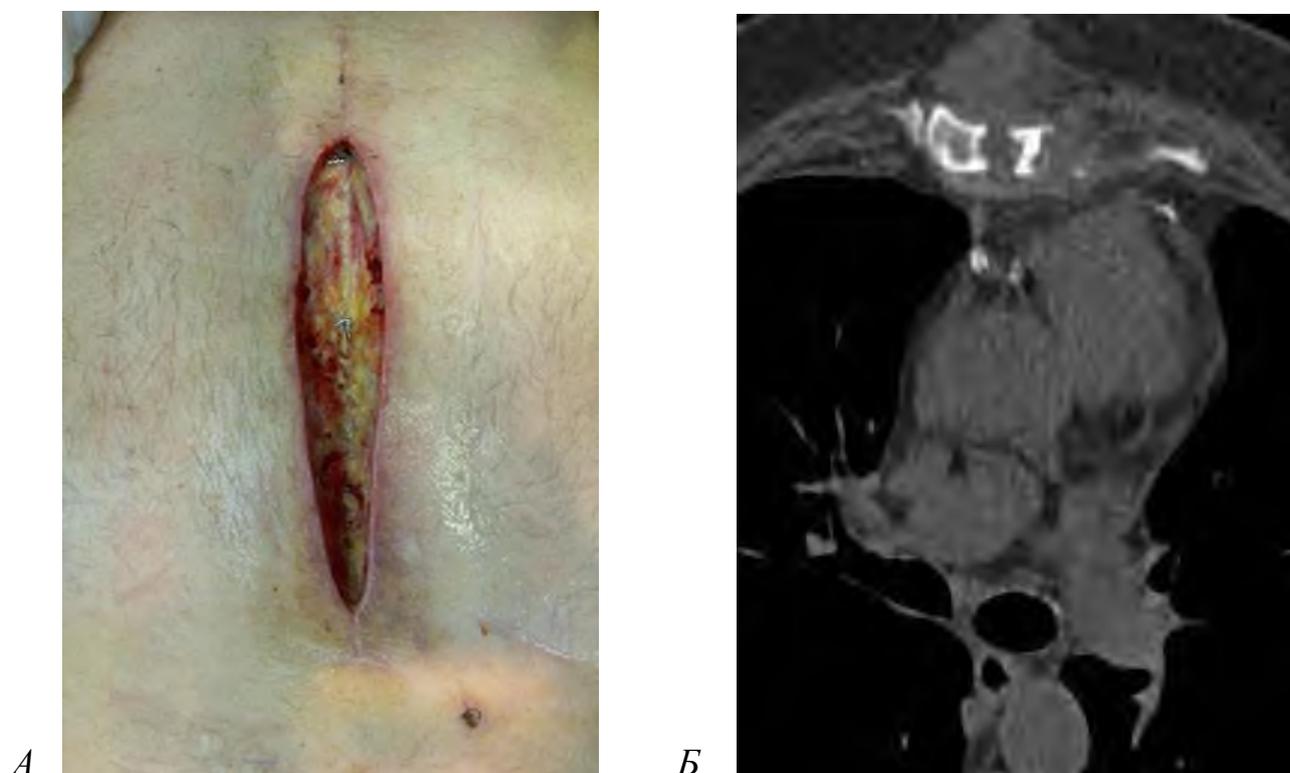


Рисунок 3.14 – Больной Ш., 73 года, история болезни №7204. Послеоперационный стерномедиастинит, Шб тип. Несостоятельность швов, остеомиелит и диастаз грудины.

*А* – вид постстернотомной раны (дно раны – грудина, скрепленная проволочными швами, покрытая фибрином, стенки пропитаны гнойным отделяемым); *Б* – на МСКТ грудной клетки отмечается диастаз грудины, неоднородная имбибиция престернальной клетчатки

В рамках лечения выбран двухэтапный подход с применением комплексного лечения. Пациенту 22.12.2018 г. выполнена вторичная хирургическая обработка

постстернотомной раны, ревизия, санация переднего средостения. Операция проведена под эндотрахеальным наркозом, длительность вмешательства составила 1 ч 40 мин.

Выставлен окончательный диагноз: *«Гнойно-гранулирующая рана передней грудной стенки после протезирования аортального клапана от 04.12.2018 г. Послеоперационный стерномедиастинит, IIIб тип. Несостоятельность швов, диастаз грудины».*

Фоновые заболевания: *«Ишемическая болезнь сердца. Не-Q инфаркт миокарда в переднебоковой стенке левого желудочка от 28.11.2016 г. Ранняя постинфарктная стенокардия. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Пароксизм трепетания предсердий от 05.12.2016 г. Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск очень высокий. Хроническая сердечная недостаточность 2А ст., 3 ФК по NYHA. Левосторонний реактивный плеврит».*

Сопутствующая патология: *«Атеросклероз магистральных артерий головы. Состояние после транзиторной ишемической атаки от октября 2016 года в вертебрально-базиллярном бассейне. Ожирение I степени (индекс массы тела 31,1 кг/м<sup>2</sup>). Хроническая обструктивная болезнь лёгких, неустойчивая ремиссия».*

Через сутки после санирующей операции в рамках комплексного лечения постстернотомная рана орошена поливалентным пиобактериофагом «Секстафаг» (в объёме 40 мл), наложена VAC-система, экспозиция 1 час с последующим включением портативного вакуумного аспиратора («Venturi Mino») с поддержанием необходимого режима отрицательного давления на уровне 100-120 мм рт. ст. Проведён курс перорального приёма «Секстафага» по схеме (10 суток). Перехода раневого процесса в регенеративную фазу удалось добиться на 12-е сутки после 5 смен вакуум-ассистированных повязок и орошений стенок раны бактериофагом. После купирования гнойно-деструктивного воспалительного процесса, появления в постстернотомной ране зрелых грануляций, двух отрицательных посевов на микрофлору, нормализации показателей иммунограммы на 18-е сутки после поступления выполнена реконструктивно-

восстановительная операция – реостеосинтез грудины креплениями ZipFix, пластика передней грудной стенки местными тканями с помощью двусторонней мобилизации кожно-пекторальных лоскутов, их соединения путём формирования дубликатуры, ушивания раны с подлоскутной локализацией дренажей на активной аспирации по Редону. Послеоперационный период протекал без осложнений. На 6-е сутки после пластики были убраны дренажи, на 10-е – пациент выписан из стационара.

В отдаленном периоде через 11 месяцев по факту осмотра состояние больного удовлетворительное, жалоб нет. В результате операции достигнута полная ликвидация остаточной полости в переднем средостении, послеоперационный рубец окрепший, без признаков воспаления, достигнута надежная стабилизация каркаса грудной клетки (рис. 3.15).



Рисунок 3.15 – Больной Ш., 73 года. Сформированный послеоперационный рубец через 11 месяцев после лечения глубокой стернальной инфекции

Стратификация пациентов в соответствии с принципами стратегии контроля антимикробной терапии, систематизация хирургической тактики в зависимости от

типа ГСИ и общесоматического состояния больного, принцип рационального сочетания современных методик локального ведения раны позволили обеспечить индивидуальный подход и улучшить результаты лечения стерномедиастинита на каждом этапе. В условиях борьбы с полирезистентными бактериальными возбудителями, наличия коморбидной патологии комплексное применение вакуум-терапии и бактериофагов направлено на повышение эффективности существующего алгоритма лечения ГСИ у кардиохирургических больных (рис. 3.16)



\* ССВР – синдром системной воспалительной реакции

Рисунок 3.16 – Дополненный алгоритм лечения глубокой стеральной инфекции у кардиохирургических больных

### 3.5 Резюме

В зависимости от типа послеоперационного стерномедиастинита и коморбидной патологии каждому больному требуется индивидуальный подход к хирургической тактике и периоперационному ведению, учитывающий особенности протекания осложнения в момент его выявления. Не вызывает сомнений, что пациенты с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями, являются самой сложной проблемой в лечении глубокой стеральной инфекции. Диагностика и своевременная компенсация хронических сопутствующих заболеваний позволяют минимизировать риск анестезиологического пособия и оперативного вмешательства. Проблема выбора адекватной антибактериальной терапии такой тяжёлой жизнеугрожающей инфекции нозокомиального происхождения, какой является глубокая стеральная инфекция, имеет особую актуальность в связи с общемировой тенденцией по распространению полирезистентной флоры, огромных затрат на разработку новых антимикробных препаратов (Белобородов В.Б. и соавт., 2020). Принцип стратификации пациентов по факторам риска наличия резистентных или полирезистентных микроорганизмов играет ключевую роль в современном лечении инфекционных осложнений после хирургических вмешательств (Программа СКАТ, 2018).

В основе лечения ГСИ лежат базовые постулаты гнойной хирургии по предотвращению генерализации инфекционных осложнений, способствующие скорому и эффективному переходу раневого процесса в фазу регенерации. Считаем термин «вторичная хирургическая обработка» целесообразным и наиболее обоснованным при описании первого этапа лечения ПСМ, направленного на борьбу с инфекционными осложнениями в постстернотомной ране. Цель данной операции – снижение микробной обсеменённости раны путём вскрытия гнойного очага и затёков, иссечения некротизированных и инфильтрированных гнойным экссудатом тканей, а также осуществление адекватного дренирования. Мы разделяем позицию В.А. Митиша и соавт. по

поводу сроков резекции выступающих в рану изменённых участков рёбер, которую необходимо выполнять на этапе реконструктивно-пластического вмешательства. Подобная стратегия даёт возможность более чётко определить границу поражения рёберной дуги и выполнить концевую резекцию на меньшем протяжении ребра, непосредственно перед закрытием раны (Митиш В.А. и соавт., 2015).

Учитывая ретроспективный опыт применения, мы считаем, что одноэтапный метод закрытия постстернотомной раны оправдан только при отсутствии признаков развития хирургической инфекции и должен использоваться для устранения ранних осложнений после кардиохирургической операции в условиях специализированного отделения. Показания к использованию метода должны ограничиваться стерильной дегисценцией, кровотечениями с необходимостью рестернотомии в ранние сроки после кардиохирургических операций.

Принцип этапности и многокомпонентности, получивший широкое признание в нашей стране благодаря работам А.В. Вишневого (мл.), является основным в лечении пациентов с ПСМ. В руководстве «Хирургия грудной стенки» (2005) автор обобщил многолетний опыт лечения ПСМ с использованием двухэтапного подхода путем открытого ведения раны грудной стенки. Разделение хирургического лечения на этапы целесообразно для менее травматичной ликвидации обширных раневых дефектов, способствующих интоксикации и развитию расстройств дыхания и гемодинамики. Следует отметить, что описанная автором методика лечения не включала применение метода локального отрицательного давления и фаготерапии, которые, в свою очередь, не противоречат вышеизложенным принципам, а дополняют их на этапе подготовки к реконструктивному этапу лечения.

За последнее десятилетие отметилась тенденция к появлению третьего вида хирургической тактики, что объясняется расширением показаний к кардиохирургическим вмешательствам среди возрастных и полиморбидных пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском. Не

прекращаются дискуссии вокруг устранения диастаза грудины дотягиванием проволочных лигатур. Современные исследования подтверждают тот факт, что оставление скомпрометированных стальных лигатур способствует формированию очага инфекции с развитием остеомиелита грудины и рёбер (Горбунов В.А., 2019). С другой стороны, выделенный нами третий тип хирургической тактики лечения ПСМ оправдан как единственный способ избежать жизнеугрожающих осложнений у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском. Формирующаяся через 4-6 недель свищевая форма остеомиелита грудины или рёбер устраняется при повторной санации, но с меньшими рисками развития жизнеугрожающих осложнений. К тому же выводу при анализе неблагоприятных результатов лечения ГСИ пришел М.А. Медведчиков-Ардия в своём диссертационном исследовании (2018): «Удаление металлических лигатур, которые относительно удовлетворительно фиксируют створки грудины, опасно развитием нестабильности грудной клетки и ухудшением прогноза лечения».

Вопрос внедрения вакуум-терапии связан, в первую очередь, с принятием решений, когда начать и когда прекратить лечение раны локальным отрицательным давлением и перейти к дальнейшей хирургической реконструкции грудной стенки (van Wingerden et. al., 2015). Во 2-й и 3-й группах VAC-системы применялись через сутки после ВХО, что позволяло оценить радикальность и эффективность проведенного вмешательства на следующий день, адекватность дренирования затеков, отсутствие или наличие прогрессирования зоны некрозов.

Вакуум-терапии удалось объединить в себе преимущества закрытого (одноэтапного) и открытого (двухэтапного) подходов лечения послеоперационного стерномедиастинита, позволяя одновременно достигать сокращения сроков лечения, числа перевязок и психоэмоциональной нагрузки на больных, добиваться управляемого раневого процесса. Однако монокомпонентное использование вакуум-ассистированных повязок в ряде случаев действительно приводит к росту штаммов золотистого стафилококка и синегнойной палочки, что

совпало с результатами ранее ранее опубликованных исследований (Moues C.M. et. al., 2011).

При определении готовности к реконструкции грудной стенки R. Gustafsson et. al. (2003) и J.J. van Wingerden et. al. (2014) руководствовались уровнем С-реактивного белка в плазме крови ( $< 30-70$  мг/л), в то время как другие ориентировались на три последовательных отрицательных посева из раны в качестве наиболее надежных предикторов готовности раны к закрытию (Gaudreau G. et. al., 2010). В нашей работе решение о выполнении реконструктивного этапа принималось на основании критериев, указанных в «Клинических рекомендациях по хирургическому лечению больных послеоперационным медиастинитом и остеомиелитом грудины и рёбер» (Порханов В.А., Кубышкин В.А. и соавт., 2014). При наличии явных признаков перехода раны в фазу регенерации и образования зрелых грануляций, отрицательных бактериальных посевов, стабилизации состояния больного на первое место выходили вопросы пластики дефекта грудной стенки: сопоставимость створок и наличие поперечных переломов грудины, степень её фрагментации, состояние рёберного каркаса. Таким образом, стратегия реконструктивного этапа формировалась на основе коллегиального взаимодействия с участием кардиохирургов, пластических и гнойных хирургов, анестезиологов-реаниматологов, специалистов терапевтического профиля.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 4.1. Оценка иммунной реактивности

В каждой из трёх изучаемых групп у 10 больных, выбранных рандомизированно, в процессе лечения проводили забор крови из локтевой вены для определения показателей клеточного и гуморального иммунитета. Исследование выполняли при поступлении и на 3, 7 и 14-е сутки от начала лечения. При этом определяли общее количество зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, НК-клеток, зрелых В-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), а также содержание иммуноглобулинов классов G, M, A.

Результаты проведенных анализов выявили у кардиохирургических больных с ПСМ до санации гнойного очага снижение показателя ИРИ в среднем до  $0,6 \pm 0,14$  ед., что вдвое ниже нормы (1,2-1,9 ед.). В момент поступления пациентов в отделения гнойной хирургии во всех исследуемых группах состояние параметров клеточного иммунитета свидетельствовало об ослаблении иммунной реактивности организма (табл. 4.1).

Через 3 дня лечения больных из 1-й группы количество Т-общих лимфоцитов (CD3) снизилось до  $41,0 \pm 1,32\%$  ( $p_0=0,05$ ), Т-хелперов (CD4) – до  $14,5 \pm 0,51\%$  ( $p_0=0,04$ ), а содержание Т-супрессоров (CD8) возросло до  $35,6 \pm 0,77\%$  ( $p_0=0,05$ ). Поэтому ИРИ составлял всего лишь 0,4 ед. Количество В-лимфоцитов осталось практически на том же уровне ( $18,1 \pm 0,43\%$ ). При включении в местное лечение ГСИ вакуум-ассистированных повязок во 2-й группе уровни Т-общих лимфоцитов и Т-хелперов на 3-и сутки приблизились к нижним границам нормы и составили  $54,1 \pm 1,47\%$  ( $p_2=0,04$ ) и  $30,1 \pm 0,6\%$  ( $p_2=0,04$ ) соответственно. Отмечалось небольшое повышение Т-супрессоров ( $32,7 \pm 0,75\%$ ), ИРИ возрос до 0,9 ед., а превышение уровня В-лимфоцитов сократилось до  $16,2 \pm 0,4\%$ . ( $p_2=0,04$ ).

Таблица 4.1 – Сравнительный анализ иммунологических показателей у больных исследуемых групп, n=30

Выборки из групп исследуемых пациентов	Сроки иммун. исслед. (сутки)	Тобщ. (CD3), %	T х (CD4), %	Tc(CD8), %	<b>ИРИ, ед.</b>	НК, %	В, %	IgG, г/л	IgM, г/л	IgA, г/л
При поступлении (средний показатель), n=30, p <sub>0</sub> <0,05	1*	45,7±1,33	18,4±0,56	31,2±0,75	<b>0,6±0,03</b>	10,9±0,24	18,9±0,43	16,3±0,41	0,6±0,04	4,2±0,10
«Традиционное» и стандартное лечение, n=10, p <sub>1</sub> <0,05	3	41,0±1,32	14,5±0,51	35,6±0,77	<b>0,4±0,03</b>	11,7±0,24	18,1±0,43	16,0±0,41	0,8±0,04	3,9±0,14
	7	46,3±1,33	21,4±0,58	31,9±0,75	<b>0,7±0,03</b>	13,1±0,27	17,2±0,41	14,7±0,38	1,1±0,05	3,1±0,12
	14*	51,1±1,45	31,6±0,60	29,4±0,74	<b>1,1±0,03</b>	14,7±0,27	15,9±0,40	13,8±0,35	1,8±0,08	2,8±0,10
Вакуум-терапия, n=10, p <sub>2</sub> <0,05	3	54,1±1,47	30,1±0,60	32,7±0,75	<b>0,9±0,03</b>	11,5±0,24	16,2±0,40	14,9±0,38	1,1±0,05	3,5±0,13
	7*	65,1±1,61	35,7±0,67	29,4±0,74	<b>1,2±0,03</b>	14,1±0,27	12,3±0,32	13,4±0,35	1,2±0,06	2,8±0,10
	14*	69,8±1,67	40,1±0,89	26,1±0,61	<b>1,5±0,05</b>	15,8±0,28	10,7±0,21	12,7±0,35	1,4±0,06	2,3±0,009
Вакуум-терапия+ бактериофаги, n=10, p <sub>3</sub> <0,05	3*	63,1±1,60	34,7±0,67	29,8±0,74	<b>1,2±0,09</b>	16,3±0,28	13,9±0,39	13,7±0,35	1,2±0,06	3,1±0,12
	7*	69,3±1,67	41,0±0,89	27,1±0,71	<b>1,5±0,05</b>	15,1±0,28	8,3±0,19	13,1±0,35	1,5±0,06	2,7±0,10
	14*	74,1±2,03	43,2±0,98	24,8±0,63	<b>1,7±0,05</b>	14,2±0,28	6,4±0,15	12,6±0,35	1,7±0,08	2,2±0,009
Контрольная группа**, n=30	1	61,1±1,53	45,3±1,01	28,6±0,70	<b>1,6±0,05</b>	13,1±0,27	9,1±0,43	12,2±0,35	1,4±0,06	2,9±0,10
Нормальные показатели		60-80	35-45	25-30	<b>1,2-1,9</b>	12-17	5-12	12-14	1,3-1,7	2,1-2,9

Примечание: \* p<sub>0</sub> – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p<sub>1</sub> – статистически значимые различия с показателями при поступлении; p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub> – статистически значимые различия с показателями 1-й группы;

\*\*контрольная группа сформирована из сотрудников, проходивших углубленное медицинское обследование

Использование бактериофагов в группе комплексного лечения уже на 3-и сутки способствовало нормализации показателей иммунограммы у большинства больных: CD3-лимфоциты составили  $63,1 \pm 1,6\%$  ( $p_3=0,03$ ), CD4 –  $34,7 \pm 0,67\%$  ( $p_3=0,02$ ), CD8 –  $29,8 \pm 0,74\%$  ( $p_3=0,34$ ).

На 7 и 14-е сутки у кардиохирургических больных со стандартным и «традиционным» способами лечения иммунологическая картина характеризовалась слабовыраженной компенсаторной динамикой в виде повышения уровня Т-общих лимфоцитов и Т-хелперов и снижения Т-супрессоров, которая, в конечном итоге, не приводила к достижению оптимальных значений. На 14-е сутки ИРИ составил 1,1 ед., количество В-лимфоцитов оставалось повышенным:  $15,9 \pm 0,40\%$ ,  $p_7=0,04$  (рис. 4.1).

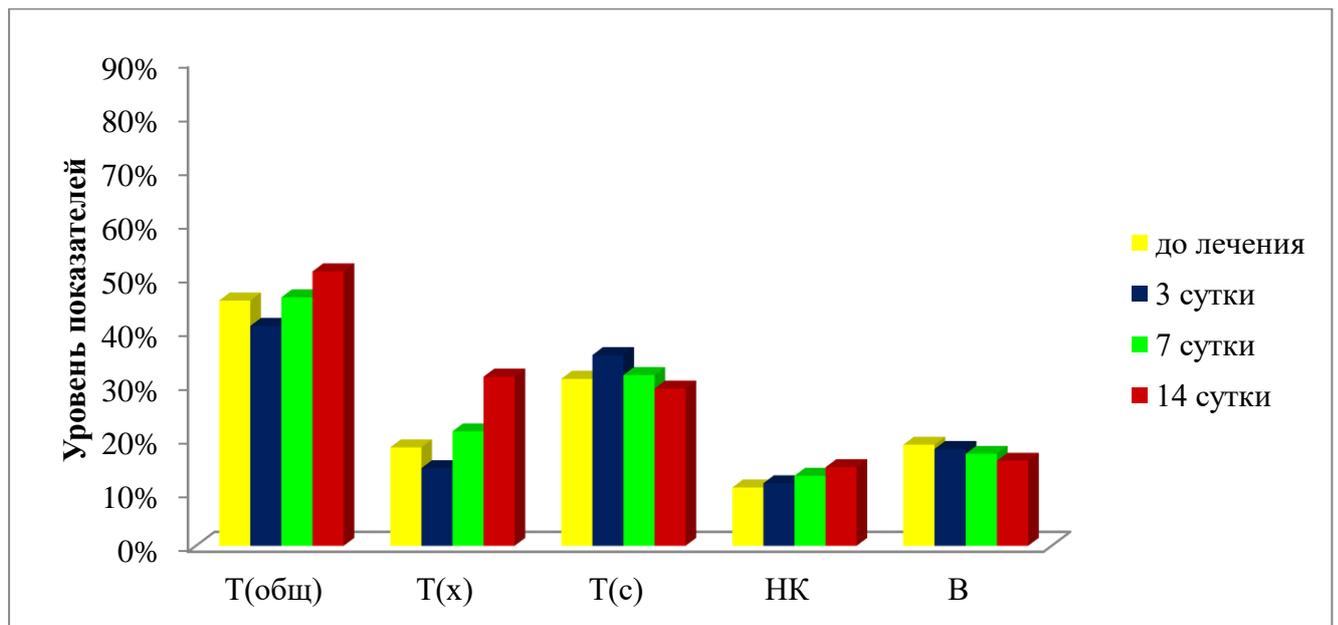


Рисунок 4.1 – Динамика показателей клеточного иммунитета у больных, получавших стандартное и «традиционное» лечение (1-я группа)

При выполнении вторичной хирургической обработки постстернотомных ран с последующим использованием VAC-систем к 7-м суткам от момента начала лечения общее количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, НК-клеток соответствовало нормальным величинам (рис. 4.2). Соотношение CD4/CD8 (ИРИ) достигало нижней границы нормы на 14-е сутки.

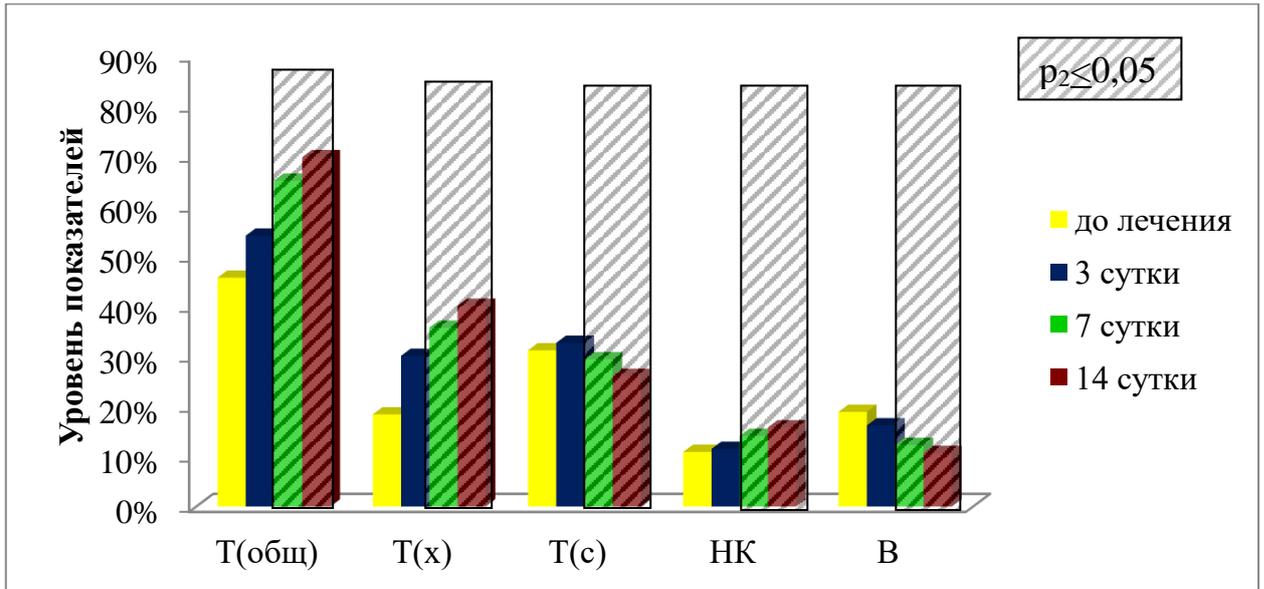


Рисунок 4.2 – Динамика показателей клеточного иммунитета у больных, получавших вакуум-терапию (2-я группа)

Комплексное применение вакуум-терапии и бактериофагов в лечении ГСИ у больных 3-й группы привело к повышению уровня Т- и В-лимфоцитов уже к 3-им суткам от начала лечения. При этом ИРИ вернулся к оптимальным показателям и составил 1,5 ед. уже на 7-е сутки (рис. 4.3).

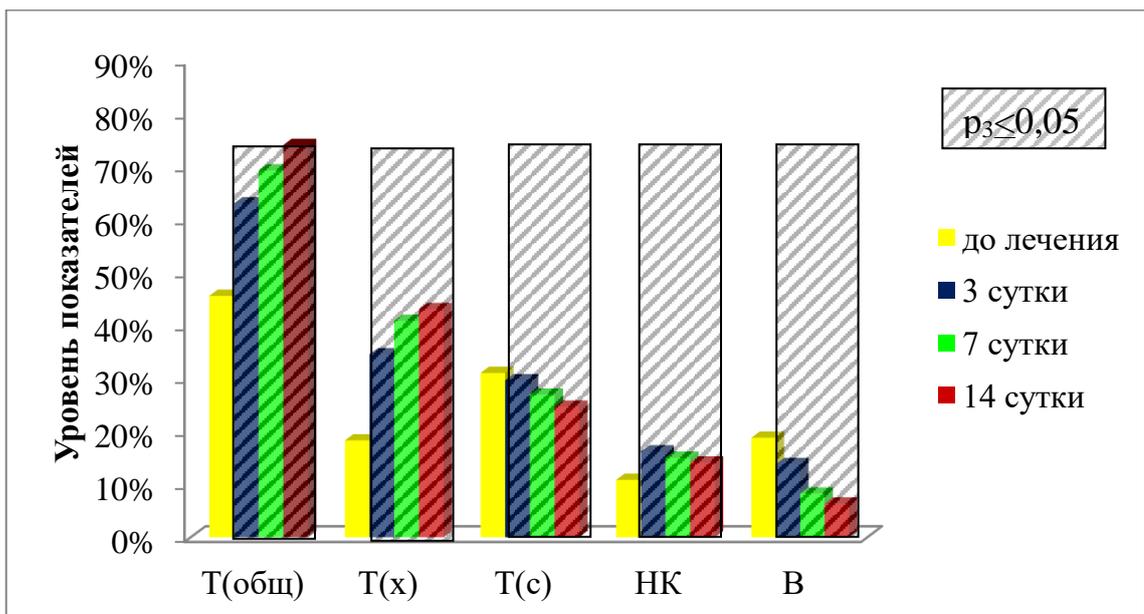


Рисунок 4.3 – Динамика иммунологических показателей крови у больных, получавших лечение с использованием вакуум-терапии и бактериофагов (3-я группа)

В процессе исследования гуморального иммунитета нами была отмечена сходная закономерность. До лечения у всех больных были повышены Ig G ( $16,3 \pm 0,41$  г/л) и Ig A ( $4,2 \pm 0,1$  г/л) и резко снижено количество Ig M ( $0,6 \pm 0,04$  г/л). Через 3-е суток при общепринятой тактике эти показатели практически оставались на том же уровне ( $16,0 \pm 0,41$  г/л,  $3,9 \pm 0,14$  г/л,  $0,9 \pm 0,04$  г/л соответственно). В группе комплексного лечения на 3-и сутки значение IgG достигало верхней границы нормы ( $13,7 \pm 0,35$  г/л,  $p_2=0,05$ ), как и Ig A ( $3,1 \pm 0,12$  г/л), Ig M – нижней границы нормы ( $1,2 \pm 0,06$  г/л).

Таким образом, у больных 1-й и 2-й групп отмечался дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов за счет снижения содержания CD4-клеток (Т-хэлперов) и увеличения количества CD8-цитотоксических лимфоцитов (Т-супрессоров). Анализ выполненных иммунограмм показал, что частота выявления нормальных значений иммунологических показателей во 2-й группе больных с применением вакуумной терапии на 7-е сутки была достоверно выше в сравнении с группой общепринятых подходов к лечению ГСИ ( $p_2=0,05$ ). В группе комплексного лечения восстановление параметров клеточного иммунитета происходило уже на 3-и сутки ( $p_3=0,05$ ).

Восстановлению иммунной реактивности в 3-й группе больных в наиболее короткие сроки способствовало суммарное достижение детоксикационного эффекта на местном и системном уровне за счёт выполнения ВХО, сочетанного использования вакуум-терапии и бактериофагов.

#### 4.2 Анализ результатов лабораторных и микробиологических исследований

Общая реакция организма на операционную травму и искусственное кровообращение при выполнении кардиохирургического вмешательства снижали диагностическую значимость лабораторных показателей крови. Уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, С-реактивного пептида и общего белка у пациентов трёх исследуемых групп достоверно не различался (табл. 4.2).

Таблица 4.2 – Средний уровень лабораторных показателей в исследуемых группах до проведения хирургической обработки

Лабораторные показатели	1-я группа (сравнения), $n=48, M\pm m$	2-я группа (основная), $n=20, M\pm m$	3-я группа (основная), $n=20, M\pm m$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	11,2 $\pm$ 0,9	10,7 $\pm$ 1,6	11,8 $\pm$ 1,5
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,1 $\pm$ 0,7	3,8 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 0,6
Гемоглобин, г/л	115,0 $\pm$ 17,4	108,9 $\pm$ 22,8	110,1 $\pm$ 19,3
Общий белок, г/л	65,7 $\pm$ 7,4	63,4 $\pm$ 3,8	64,1 $\pm$ 5,5
С-реактивный белок плазмы, мг/л	66,4 $\pm$ 51,2	68,5 $\pm$ 43,0	71,8 $\pm$ 58,9

Ранняя диагностика инфекционных осложнений после операций на сердце, особенно с применением искусственного кровообращения, чрезвычайно затруднительна, так как даже неосложнённое послеоперационное течение сопровождается болями в ране, подъёмом температуры тела до субфебрильных величин и воспалительными изменениями в крови. Нормальный уровень показателей крови при манифестации ГСИ имел место в 27,2% случаев, лейкопения – в 6,8%. Уровень С-реактивного белка плазмы в группах мог варьировать от 4 до 200 мг/л у ряда пациентов с развитием сепсиса.

Проведён анализ результатов микробиологических исследований биоптатов и отделяемого из постстернотомных ран пациентов с ГСИ путём верификации и количественного подсчёта в динамике бактериальных возбудителей, определения их антибиотико- и фагорезистентности. Исходная микробиологическая картина постстернотомных ран отличалась преобладанием монокультур грамположительных микроорганизмов (у 68 из 88 больных, 77,2%), представленных в 63 (92,7%) случаях группой грамположительных стафилококков (рис. 4.4).

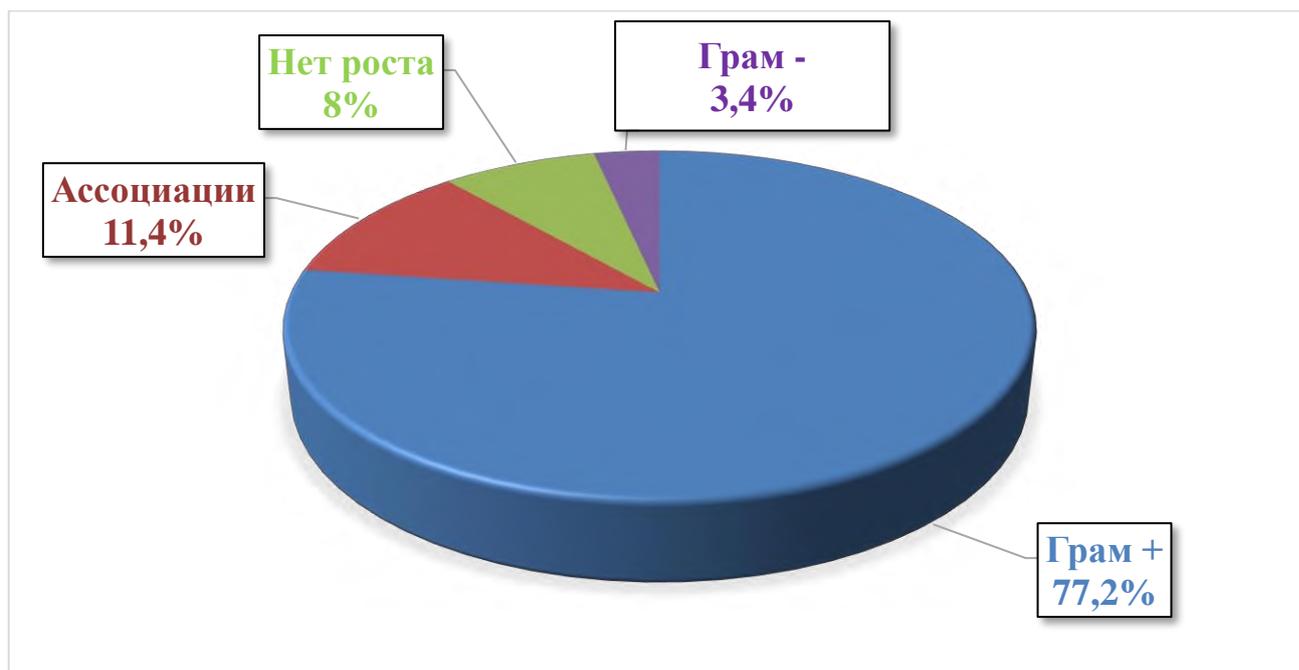


Рисунок 4.4 – Характер выявленных возбудителей у больных с ПСМ при поступлении ( $n=88$ )

Штаммы *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* сформировали монофлору грамотрицательного бактериального спектра, общая доля которого в этиологической структуре была незначительна: у 3 из 88 больных, или 3,8% (рис. 4.4). Однако данные возбудители характеризуются множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам и представляют серьёзную проблему в лечении раневой инфекции (Программа СКАТ, 2018).

У 7 из 88 (7,9%) пациентов роста бактериальной флоры обнаружено не было, что не соответствовало наблюдаемой клинической картине. Отрицательные посевы коррелировали с фактами проведения пациентам антибиотикотерапии в анамнезе на амбулаторном или стационарном этапах лечения за 2-3 недели до поступления в отделение гнойной хирургии. Грибы рода *Candida* в качестве возбудителя ПСМ в исследуемых группах зарегистрированы не были, однако назначение противогрибковых препаратов проводилось в рамках стандартов лечения пациентов с выраженным иммунодефицитом (5,7%) на фоне тяжёлого течения стерильной инфекции.

Микробные ассоциации выявлены у 10 (11,3%) больных и состояли в большинстве случаев из двухкомпонентных и трехкомпонентных сочетаний (у 9 из 10 пациентов). В составе ассоциаций, включавших в себя 26 штаммов, доминировала грамположительная флора (рис. 4.5).

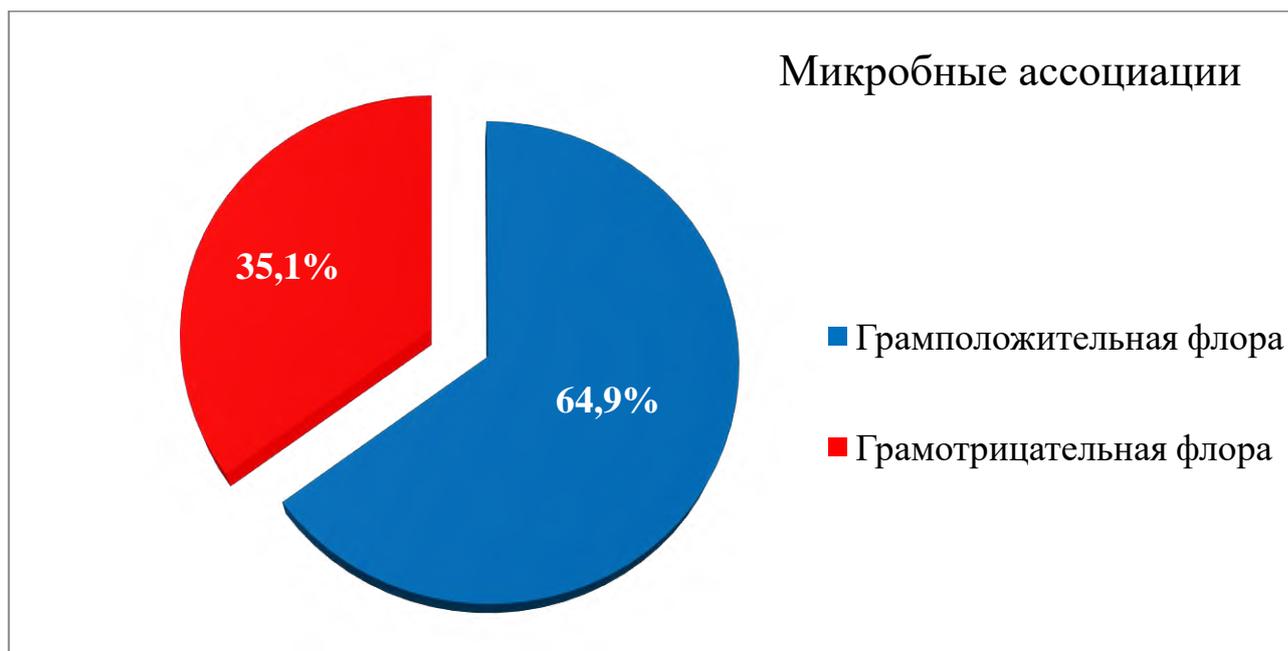


Рисунок 4.5 – Соотношение грамположительной и грамотрицательной флоры в микробных ассоциациях

Доля *St. aureus* в микробных ассоциациях составила 42,3% (в 11 посевах из 26), при этом MRSA-штаммы были обнаружены в 3-х бактериальных колониях (11,5%). В 7,7% (2 посева) был выявлен *Enterococcus faecalis*, в 15,4% (4 посева) – *St. epidermidis* (рис. 4.6).

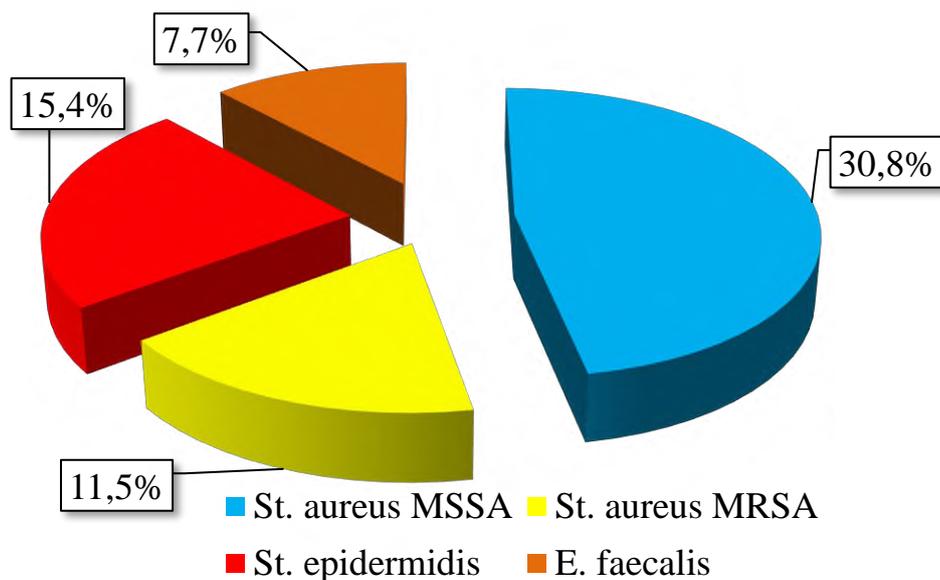


Рисунок 4.6 – Видовой спектр грамположительных бактерий в микробных ассоциациях при входном микробиологическом контроле ( $n=26$  штаммов)

Грамотрицательные микроорганизмы в ассоциациях характеризовались видовым разнообразием с общей частотой встречаемости 34,6% (9 штаммов из 26) и были представлены следующими возбудителями: *Escherihia coli* – в 11,5% (3) посевах, *Pseudomonas aeruginosa* – в 11,5% (3), *Proteus mirabilis* – в 3,9% (1), *Acinetobacter baumannii* – в 7,8% (2) (рис. 4.7).

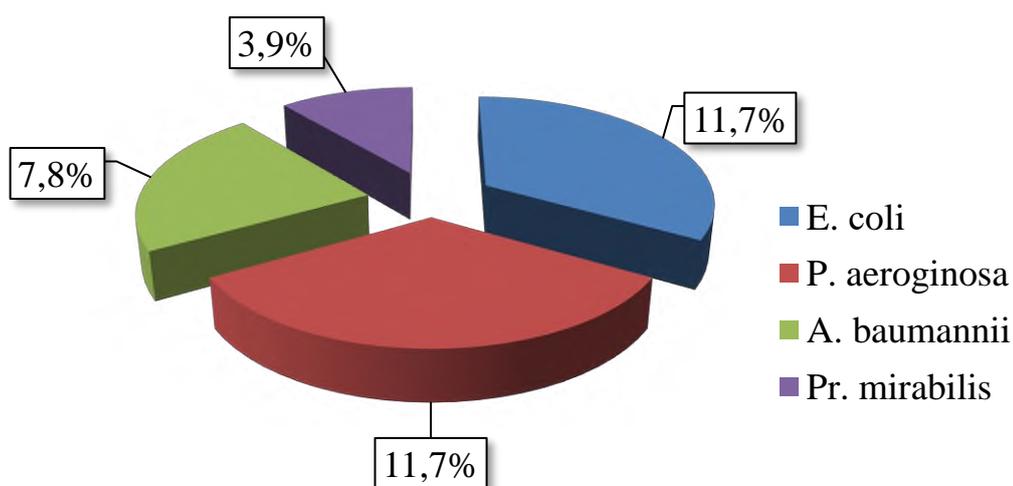


Рисунок 4.7 – Видовой спектр грамотрицательных бактерий в микробных ассоциациях при входном микробиологическом контроле ( $n=26$  штаммов)

Структура выявленной в посевах микрофлоры с учётом деления на исследуемые группы существенно не различалась, за исключением увеличения доли MRSA-штаммов золотистого стафилококка с 12,5% (6 из 48) в группе со стандартным и «традиционным» лечением до 20,0% (4 из 20) и 25,0% (5 из 20) во 2-й и 3-й группах соответственно (табл. 4.3). Частота встречаемости штаммов эпидермального (коагулазонегативного) стафилококка колебалась от 25% в 1-й группе до 30% и 15% в группах с монокомпонентным применением VAC-систем и комплексного лечения соответственно.

Таблица 4.3 – Результаты бактериологического анализа в группах больных с ГСИ при поступлении,  $n=88$

Вид возбудителя	1-я группа (сравнения), $n=48$ , абс. (%)	2-я группа (основная), $n=20$ , абс. (%)	3-я группа (основная), $n=20$ , абс. (%)
<b>Грамположительная монофлора</b>	38 (79,2±5,9)	16 (80,0±9,2%)	14 (70,0±8,3)
<i>Staphylococcus aureus MSSA</i>	11 (22,9±6,1)	5 (25,0±9,9)	3 (15,0±8,2)
<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	6 (12,5±4,8)	4 (20,0±9,2)	5 (25,0±9,9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (включая MRSE, $n=9$ )	12 (25,0±6,3)	6 (30,0±10,5)	3 (15,0±8,2)
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	1 (2,1±2,1)	–	–
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2 (4,2±2,9)	1 (5,0±5,0)	–
<i>Staphylococcus hominis</i>	–	–	1 (5,0±5,0)
<i>Staphylococcus intermedius</i>	1 (2,1±2,1)	–	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (4,2±2,9)	–	1 (5,0±5,0)
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis, striatum</i>	3 (6,2±3,5)	–	1 (5,0±5,0)
<b>Грамотрицательная монофлора</b>	2 (4,2±2,9)	–	1 (5,0±5,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2,1±2,1)	–	–
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (2,1±2,1)	–	1 (5,0±5,0)
<b>Микробные ассоциации</b>	5 (10,4±4,4)	2 (10,0±6,9)	3 (15,0±8,2)
<b>Роста бактериальной флоры не обнаружено</b>	3 (6,2±3,5)	2 (10,0±6,9)	2 (10,0±6,9)

Таким образом, микробиологический пейзаж у больных с ГСИ характеризовался увеличением со временем доли условно патогенной грамположительной флоры на фоне возрастающего потока больных с тяжёлой сопутствующей патологией, длительным их лечением, сопряжённым с пребыванием в условиях отделения реанимации и неминуемо приводящим к внутригоспитальной циркуляции штаммов.

В таблице 4.4 представлен анализ резистентности наиболее встречаемой микрофлоры при послеоперационном стерномедиастините. Столь высокий уровень её резистентности к широко применяемым антибиотикам свидетельствует о внутрибольничной этиологии выявленных возбудителей. Из 104 штаммов, выделенных у 88 больных с ГСИ, 59 (56,7%) характеризовались полирезистентностью, 7 штаммов сохранили чувствительность только к одному или двум антибиотикам и были расценены как чрезвычайно резистентные: *P. aeruginosae*, *A. baumannii*, *St. aureus* (MRSA), *K. pneumoniae*. В нашей работе подтверждена высокая активность Цефтаролина и Линезолида в отношении грамположительной MRSA и MRSE-флоры ( $p < 0,05$ ), выявленной в 27 (26,0%) посевах.

Таблица 4.4 – Активность антибактериальных препаратов по отношению к штаммам основных возбудителей ПСМ,  $n=104$  (с учётом штаммов из микробных ассоциаций)

Антимикробные препараты	<i>St. aureus</i>				<i>St. epidermidis</i> , $n=25$ (включая MRSE, $n=9$ )		<i>E. faecalis</i> , $n=5$		<i>P. aeruginosae</i> , $n=3$		<i>A. baumannii</i> , $n=4$	
	MSSA*, $n=27$		MRSA*, $n=18$		$n$	%	$n$	%	$n$	%	$n$	%
	$n$	%	$n$	%								
Цефтаролина фосамил	27	100,0	17	94,4	23	92,0	3	60,0	0	–	0	–
Цефтриаксон	22	81,5	3	16,7	14	56,0	0	–	0	–	0	–
Меропенем	27	100,0	0	–	21	84,0	2	40,0	2	66,7	3	75,0
Ванкомицин	19	70,4	13	72,2	18	72,0	3	60,0	2	–	0	–
Амоксиклав	25	92,6	4	22,2	16	64,0	2	40,0	0	–	0	–
Гентамицин	22	81,5	6	33,3	17	68,0	2	40,0	1	33,3	1	25,0
Левифлоксацин	18	66,7	8	44,4	14	56,0	3	60,0	1	33,3	0	–
Линезолид	27	100,0	16	88,9	19	76,0	4	80,0	0	–	0	–

Примечание: MSSA – метициллинчувствительные, MRSA – метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка;

MRSE – метициллинрезистентные штаммы эпидермального стафилококка

«–» нет данных за чувствительность к антибактериальному препарату

Проведена сравнительная оценка деконтаминации ран у больных исследуемых групп в динамике (табл. 4.5).

Таблица 4.5 – Динамика выявления возбудителей ГСИ в процессе лечения

Выделенный возбудитель	Частота выявления штаммов абс. (%)					
	до лечения			через 10 сут		
	Общепри- нятые методы, n=48, абс. (%)	Вакуум – терапия, n=20, абс. (%)	Вакуум- терапия + фаги, n=20, абс. (%)	Общепри- нятые методы, n=48, абс. (%)	Вакуум – терапия, n=20, абс. (%)	Вакуум- терапия+ фаги, n=20, абс. (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA	11 (22,9±6,1)	5 (25,0±9,9)	3 (15,0±8,2)	8 (16,6±6,1)	2 (10,0±6,9)	–
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	6 (12,5±4,8)	4 (20,0±9,2)	5 (25,0±10,5)	7* (14,6±5,1)	3 (15,0±8,2)	2 (10,0±6,9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (включая MRSE, n=9)	12 (25,0±6,3)	6 (30,0±10,5)	3 (15,0±8,2)	9 (18,8±5,6)	2 (10,0±6,9)	1 (5,0±5,0)
<i>Staphylococcus</i> (прочие виды)	4 (8,3±4,0)	1 (5,0±5,0)	1 (5,0±5,0)	3 (6,3±3,5)	–	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (4,2±2,9)	–	1 (5,0±5,0)	4 (8,3±4,0)	1 (5,0±5,0)	–
<i>Corynebacterium</i>	3 (6,3±3,5)	–	1 (5,0±5,0)	1 (2,1±2,1)	–	–
Грамотрицатель- ная монофлора	2 (4,2±2,9)	–	1 (5,0±5,0)	3 (6,3±3,5)	2* (10,0±6,9)	1 (5,0±5,0)
Микробные ассоциации	5 (10,4±3,8)	2 (10,0±6,9)	3 (15,0±8,2)	6 (12,5±4,8)	1 (5,0±5,0)	0
Отрицательный посев	3 (6,2±3,5)	2 (10,0±6,9)	2 (10,0±6,9)	7 (14,6±5,1)	9 (45,0±11,4) p=0,05**	16 (80,0±9,9) p=0,01**

\* увеличение за счёт присоединения штаммов *P. aeruginosae*;

\*\* различия достоверны в сравнении с результатами при стандартной и «традиционной» методиках лечения ( $p < 0,05$ ), различия между двумя основными группами недостоверны ( $p > 0,05$ )

В группе комплексного применения вакуум-терапии с бактериофагами частота отрицательных посевов на 10-е сутки составила 80% и оказалась в 5,5 раз выше ( $p = 0,012$ ), чем в группе сравнения, и в 1,7 раза выше, чем в группе больных с использованием монокомпонентной вакуум-терапии ( $p > 0,05$ ). При регулярном

наложении вакуум-ассистированных повязок без включения в лечебный алгоритм бактериофагов хоть и наблюдалось трёхкратное увеличение количества посевов с отрицательным ростом микробной флоры (45% на 10-е сутки в сравнении с 14,6% в 1-й группе,  $p=0,05$ ), однако обращало на себя внимание присоединение в двух случаях полирезистентных штаммов *P. aeruginosae* и слабая динамика подавления штаммов *St. aureus* (MRSA) и *St. epidermidis* (MRSE).

Оценивая полученные результаты, мы учитывали, что необходимым условием генерализации инфекционного процесса является превышение индикаторами микробной инвазии «критического уровня», составляющего  $10^5$ – $10^6$  бактерий в 1 г ткани, полученной из глубины раны (Кузин М.И., 1990). Концентрация всех возбудителей перед пластическим этапом не превышала  $10^2$  КОЕ/г, что соответствовало требованиям Национальных клинических рекомендаций по лечению послеоперационного стерномедиастинита (Порханов В.А., Кубышкин В.А. и соавт., 2014). Достижение данного результата в исследуемых группах происходило в разные сроки (табл. 4.6).

Таблица 4.6 – Сравнительная оценка времени наступления эффективной деконтаминации в зависимости от лечебных подходов у больных с ГСИ, сут

Характеристика	1-я группа (сравнения), $n=48$	2-я группа (основная), $n=20$	3-я группа (основная), $n=20$
Снижение бактериальной обсеменённости до $0$ - $10^2$ КОЕ/г, сут	$15,7 \pm 2,1$	$10,5 \pm 1,6$ , $p_1 > 0,05$	$6,1 \pm 1,1$ , $p_2 < 0,05$

Комплексный метод сочетанного применения вакуум-терапии и бактериофагов позволил снизить бактериальную обсеменённость ран уже к 6-м суткам ( $p < 0,05$ ). Снижение контаминации с «критического уровня» до минимальных значений в более ранние сроки способствовало своевременному

закрытию постстернотомной раны без истощения репаративных процессов и декомпенсации защитных систем организма больного.

В группе больных с применением методики комплексного лечения ПСМ применялся коммерческий препарат - поливалентный пиобактериофаг «Секстафаг» (АО «НПО «Микроген» Минздрава России). При проведении первой перевязки пациентам выполняли забор материала из раны для исследования качественного и количественного состава микрофлоры с определением чувствительности выявленных возбудителей как к антибактериальным препаратам, так и к «Секстафагу». По результатам исследований общее количество выявленных в 3-й группе штаммов, чувствительных к поливалентному пиобактериофагу, составило 73,9% (табл. 4.7).

Таблица 4.7 – Чувствительность возбудителей глубокой стернальной инфекции к препарату «Секстафаг» у больных группы комплексного лечения,  $n=26$  штаммов (из состава микробных ассоциаций  $n=9$ )

Штаммы	Грамположительные кокки					Грамотрицательная флора			
	<i>St. aureus</i>		<i>St. epidermidis</i> **	<i>E. faecalis</i> ***	<i>St. hominis</i>	<i>Pr. mirabilis</i> ***	<i>P. aeruginosa</i> ***	<i>E. coli</i> ***	<i>Ac. baumannii</i>
Вид патогена	MSSA**	MRSA**							
Количество, $N(n)^*$	5(5)	6(5)	4(3)	2(0)	1(1)	1(1)	2(1)	1(1)	1(0)

\*в скобках указано количество штаммов бактерий, чувствительных к поливалентному пиобактериофагу; \*\* возбудители, выявленные как в составе микробной ассоциации, так и в виде монокультуры; \*\*\* возбудители, выявленные только в составе микробной ассоциации

Для штаммов, резистентных к «Секстафагу» (26,1%), осуществлялся селективный подбор специфичных бактериофагов с последующим включением в комплексную лечебную схему у 5 больных: «Бактериофаг стафилококковый», «Бактериофаг Клебсиелл пневмонии очищенный», «Бактериофаг синегнойный», «Интести-бактериофаг». Исключение составил больной с выявленным

полирезистентным грамотрицательным возбудителем *A. baumannii*, против которого разработка препарата со специфичным бактериофагом в настоящее время на стадии клинических испытаний. В данном случае применяли антибактериальный препарат резерва Полимиксин В в сочетании с Цефепим/Сульбактамом и пиобактериофаг «Секстафаг» в целях недопущения развития биоплёночной суперинфекции в форме микробных ассоциаций.

Полирезистентность грамположительных кокков к антибактериальным препаратам, то есть устойчивость к трём и более антибиотикам, снижает эффективность мероприятий инфекционного контроля и создаёт предпосылки для развития у пациентов рецидива ГСИ после реконструктивного этапа. В сложившейся ситуации применение бактериофагов является альтернативой лечения послеоперационного стерномедиастинита, особенно на фоне отсутствия положительного клинического эффекта после проведения длительной (более 10 суток) комбинированной антибактериальной терапии, а также в случае развития таких осложнений, как клостридиальная антибиотикоассоциированная диарея.

Бактериофаги назначались всем больным в группе комплексного лечения в сочетании с антибактериальной терапией, а при развитии антибиотикоассоциированного колита являлись препаратами выбора при лечении ПСМ в комбинации с пероральным применением Ванкомицина. Наименьшая частота данного типа колита была отмечена в 3-й группе (табл. 4.8).

Таблица 4.8 – Частота развития микробиологически подтверждённого антибиотикоассоциированного колита при лечении ГСИ в исследуемых группах больных

	1-я группа (сравнения), n=48	2-я группа (основная), n=20	3-я группа (основная), n=20
<i>Clostridium difficile</i> - ассоциированная инфекция	7 (14,6±5,1%)	2 (10,0±6,9%), $p_1 > 0,05$	1 (5,0±5,0%), $p_2 < 0,05$

Новая совокупность предложенных методик увеличивает эффективность лечения больных с ГСИ за счет повышения их иммунной реактивности, усиления антимикробного воздействия при сочетании антибиотиков с бактериофагами в сравнении с использованием лишь одной из указанных групп препаратов. Доказанный в современных исследованиях синергизм такого лечебного воздействия, бесспорно, имеет большое клиническое значение, так как приводит к удалению патогенных бактерий при использовании сублетальных концентраций антибиотиков, часто с увеличением вирулентности бактериофагов (Pires D.P. et al., 2017; Domingo-Calap P. et al., 2018). Воздействие локального отрицательного давления, создаваемого портативной вакуумной системой, так же способствует деконтаминации и очищению раны, тем самым усиливая синергичный эффект.

## ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГЛУБОКОЙ СТЕРНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

### 5.1 Анализ непосредственных результатов

В процессе лечения 88 пациентов с ГСИ было выполнено 122 оперативных вмешательства, направленных на купирование гнойно-деструктивного процесса: 73 в группе сравнения, и по 27 и 22 операции у больных основных групп соответственно. В таблице 5.1 отражено количество выполненных хирургических обработок как элемента одного из представленных видов хирургической тактики в исследуемых группах.

Таблица 5.1 – Выбор хирургической тактики при ПСМ в исследуемых группах

Виды хирургической тактики	Количество ВХО в исследуемых группах (n=122)			
	1-я группа (сравнения)	2-я группа (основная)	3-я группа (основная)	Количество операций по видам тактики, абс.(%)
Одноэтапный («традиционный») подход	36	-	-	36 (29,5%)
Двухэтапный подход 1-го типа	28	20	13	61 (50,0%)
Двухэтапный подход 2-го типа	-	5	5	10 (8,2%)
Трёхэтапный подход	9	2	4	15 (12,3%)
Всего операций в группе	73	27	22	122 (100%)

Одноэтапный подход в основных группах не применялся, двухэтапная тактика являлась ведущим методом лечения ГСИ.

Трёхэтапный подход зарекомендовал себя у пациентов пожилого возраста с отягчающей сопутствующей патологией и позволял избегать развития тяжёлых осложнений, сопровождавших формирование обширного дефекта передней грудной стенки. Клинический исход при данной тактике в свищевую форму

остеомиелита грудины произошёл через 4-6 недель у 9 (60%) из 15 больных, лечение которых проходило по принципу сохранения грудинно-рёберного каркаса в связи с тяжестью общего состояния. Данный результат не относили к отдалённому рецидиву ГСИ, а считали удовлетворительным. После стабилизации грудины ввиду сращения её фрагментов выполняли иссечение лигатурных свищей, резекцию поражённых костных участков и удаление инфицированных стальных лигатур, ушивание раны через все слои с оставлением двухпросветного дренажа. У 4 (26,7%) пациентов за те же сроки постстернотомная рана зажила вторичным натяжением без признаков воспаления. У 2 больных из 1-й группы (13,3%) через 6 недель после ВХО и местного лечения развился рецидив ПСМ на фоне прорезывания проволочных швов грудины и формирования диастаза, что потребовало повторной санации постстернотомной раны, проведения комплексного лечения этих больных по разработанному алгоритму. В дальнейшем у обоих пациентов успешно был выполнен реконструктивный этап в объёме билатеральной пластики большими грудными мышцами.

Проведён клинический анализ результатов лечения пациентов из исследуемых групп по наиболее важным показателям, отражающим тяжесть протекания стеральной инфекции, частоту рецидивов и летальность на госпитальном этапе, продолжительность госпитализации (табл. 5.2).

Таблица 5.2 – Анализ клинических показателей в исследуемых группах

Оцениваемый показатель	1-я группа (сравнения), n=48, абс. (%)	2-я группа (основная), n=20, абс. (%)	3-я группа (основная), n=20, абс. (%)	<i>p</i>
ГСИ + сепсис	15 (31,3)	6 (30,0)	11 (55,0)	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Рецидив ГСИ	19 (39,6)	4 (20,0)	2 (10,0)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,05$
Койко-день, сут	42,7±17,5	31,8±1,6	34,4±1,8	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Летальность	5 (10,4)	2 (10,0)	1 (5,0)	$p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,05$

Наибольшие различия в группах были выявлены по таким клиническим параметрам, как внутригоспитальная летальность и рецидивы ГСИ. Под термином «рецидив» подразумевался возврат клинической картины ГСИ с последующим лечением в течение одной госпитализации. Наименьшая частота развития рецидивов инфекции отмечена в 3-й группе исследования, она составила всего  $10,0 \pm 0,3\%$  случаев. Этот показатель оказался на 29,6% ниже такового в 1-й группе ( $p_{1-3} < 0,05$ ) и на 10% ниже, чем во 2-й группе ( $p_{2-3} = 0,05$ ). Применение VAC-систем позволило снизить длительность госпитализации в обеих основных группах в среднем на 9,6 суток ( $p_{1-2} < 0,05$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ).

Рецидивы ПСМ в группе больных с применением стандартного и «традиционного» лечения были выявлены у 19 пациентов (39,6%), проявлялись формированием нестабильности грудины с местными и общими проявлениями глубокой стеральной инфекции (в 58% случаев), свищевой формой хронического остеомиелита грудины (в 15,8%), поверхностной стеральной инфекцией (в 26,2% рецидивов). У 11 из этих пациентов к моменту проведения исследования в анамнезе были безуспешные попытки оперативного лечения: 7 больных ранее перенесли одноэтапное закрытие с проведением реостеосинтеза грудины (4а тип ГСИ), у 4 больных было от двух до четырёх безуспешных попыток хирургического лечения ПСМ (4б тип ГСИ).

Во 2-й группе с монокомпонентным применением вакуум-ассистированных повязок рецидивирующее течение ПСМ развилось у 4 больных. У двоих из них, несмотря на проведение VAC-терапии, на 10-е сутки в ране при смене повязок выявлялось прогрессирование некроза тканей, ослизнение краёв раны, появление гнойного отделяемого. Произошла смена микробиологической картины с присоединением полирезистентных штаммов *P. aeruginosae*, что потребовало смены антимикробной терапии и повторной ВХО раны. Слабая динамика подавления штаммов *St. aureus* (MRSA) и *St. epidermidis* у двух других коморбидных пациентов на фоне ожирения, ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа так же привела к повторной ВХО с последующим интенсивным лечением в условиях

отделения реанимации с применением антибактериальных препаратов резерва, коррекцией декомпенсированного углеводного обмена.

Приведём клинический пример. Больной М., 58 лет (история болезни № 16415). По решению врачебного консилиума больному была выполнена операция: МКШ передней межжелудочковой артерии, АКШ правой коронарной артерии в условиях искусственного кровообращения от 22.06.2016 г. В послеоперационном периоде отмечалась гипотензия, панцитопения, декомпенсация сахарного диабета 2-го типа, нарастание почечной недостаточности, проводилось лечение в условиях отделения реанимации. После стабилизации состояния пациент был переведен в кардиохирургическое отделение для дальнейшего лечения. На 9-е сутки больной отметил повышение температуры тела до 38<sup>0</sup>С, нарастание общей слабости. Продолжено наблюдение, контроль лабораторных анализов. На 12-е сутки после кардиохирургической операции пациент был переведён в отделение гнойной хирургии, когда из нижней трети послеоперационного шва появилось отделяемое серозно-гнойного характера. На перевязке в нижней и средней трети грудной стенки выявлена постстернотомная рана с гиперемизированными краями, с умеренным раневым отделяемым, после снятия швов взят посев. Отмечалась нестабильность грудины с расхождением отломков до 2,0 см в стороны, а в нижней трети справа в рану предстояла хрящевая часть 6-го ребра. При МСКТ грудной клетки выявлены двухсторонний гидроторакс, гидроперикард, признаки переднего медиастинита, данных за пневмонию нет. Выполнена плевральная пункция слева, эвакуировано 500 мл серозно-геморрагической жидкости. Проведена ВХО гнойной раны грудной стенки с санацией выявленных остеомиелитических очагов грудины, удалением фиксирующих устройств Zip Fix, резекцией хрящевой части 6 ребра справа. По результатам посева из раны выделена культура коагулазонегативного *St. epidermidis* в количественном показателе 10<sup>8</sup> КОЕ/г. В рамках антибактериальной терапии был назначен Ванкомицин в дозе 2 г/сутки. В последующие дни на фоне антибактериальной терапии отмечалось повышение

температуры тела до 37,7<sup>0</sup>С. В послеоперационном периоде также отмечалась декомпенсация сахарного диабета, под контролем эндокринолога проводилась коррекция инсулинотерапии.

В дальнейшем при четвертой смене вакуумной повязки на 7-е сутки в ране повторно появилось гнойное отделяемое (рис. 5.1).

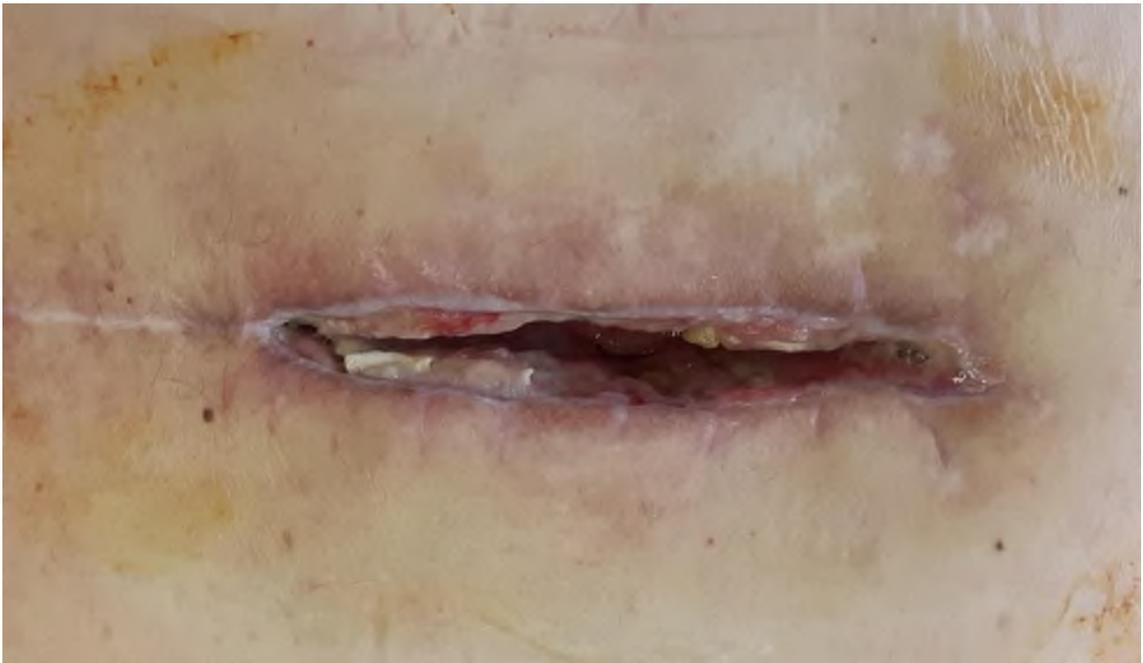


Рисунок 5.1 - Больной М., 58 лет. История болезни №16415. Рецидив постстернотомного медиастинита на 7-е сутки после ВХО и местного лечения монокомпонентной вакуум-терапией

Бактериологическое исследование отделяемого и тканевых фрагментов со стенок раны выявило сохранение роста колоний *St. epidermidis* в количестве 10<sup>6</sup> КОЕ/г, в рамках антимикробной терапии выполнена смена антибиотика, назначен Цефтаролина фосамил (Зинforo) – цефалоспорин V поколения с анти-MRSA направленностью. Больной был взят на повторную ВХО, остеонекрэктомии участков грудины с резекцией мечевидного отростка, хрящевых частей 9-10 рёбер справа и слева. Послеоперационный период протекал тяжело, что было обусловлено проявлениями полиорганной недостаточности на фоне развития стерномедиастинита и сепсиса. В отделении реанимации и интенсивной терапии

больной находился 14 суток, проводилась инфузионная, антибактериальная, иммунозаместительная (2 курса Пентаглобина), антикоагулянтная терапия, переливание доз эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы, альбумина, профилактика тромбоэмболии лёгочной артерии и тромбоза глубоких вен. Местное лечение было продолжено в виде наложения вакуум-ассистированных повязок. Очищение раны с формированием ярких грануляций, трёхкратными отрицательными результатами посевов на фоне проведения монокомпонентной вакуум-терапии наступило на 27 сутки после выявления рецидива и проведения повторной ВХО. Далее выполнен реконструктивный этап с закрытием дефекта грудины путём билатеральной пластики большими грудными мышцами. После снятия швов через 12 суток пациент переведён на реабилитационный этап.

*Выставлен основной диагноз: «Гнойная рана передней грудной стенки после МКШ передней межжелудочковой артерии, АКШ правой коронарной артерии в условиях искусственного кровообращения от 22.06.2016 г. Послеоперационный стерномедиастинит, IIIb тип. Сепсис. Септический шок от 15.07.2016 г. Нестабильность грудины Послеоперационный посттравматический остеомиелит грудины. Гнойный хондрит 6 ребра справа, 9-10 ребер с двух сторон. Перелом грудины в верхней и средней трети. Двусторонний экссудативный плеврит, гидроторакс. Реактивный перикардит».*

*Фоновные заболевания: «Ишемическая болезнь сердца. Стабильная стенокардия напряжения ФК 3. Постинфарктный кардиосклероз (06.10.2015 г). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Хроническая сердечная недостаточность IIa ст, ФК 4. Гипертоническая болезнь 3 ст, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 8%. Диабетическая ангиопатия, полинейропатия».*

*Сопутствующая патология: «Первичный гипотиреоз средней степени тяжести. Дисциркуляторная энцефалопатия 2 ст смешанного генеза.*

*Хроническая анемия легкой степени. Вторичная тромбоцитопения тяжелой степени без геморрагического синдрома. Гепатоспленомегалия. Эрозии желудка, ремиссия. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия».*

Неудовлетворённость результатами применения систем локального отрицательного давления в рамках монотерапии привели к решению дополнить алгоритм комплексного лечения ГСИ использованием бактериофагов. В 3-й группе больных с применением комплексного лечения вакуум-ассистированными повязками в сочетании с пероральным и локальным применением бактериофагов количество рецидивов оказалось наименьшим – 2 пациента (10%). В первом случае рецидив стерильной инфекции наступил на этапе подготовки к закрытию. Лечение пациента проходило в условиях отделения гнойно-септической реанимации в связи осложнённым течением ПСМ и развитием сепсиса. Следует отметить наличие у больного факторов риска возникновения ГСИ: ожирение 3-й степени, курение, ХОБЛ. При бактериологическом исследовании раневого отделяемого выявлена микробная ассоциация из полирезистентных *Klebsiella pneumoniae* и *St. epidermidis*. Проводилось комплексное лечение по разработанному алгоритму, антибактериальная терапия включала Имипенем и Цефтаролин, подобрано два вида бактериофагов (пиобактериофаг поливалентный «Секстафаг» и специфический бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный). На 12-е сутки возобновилась фебрильная лихорадка, отделяемое в контейнере вакуумного аспиратора приобрело серозно-гнойный характер. В экстренном порядке выполнена повторная ВХО (выявлен гнойный затек в проекции 6 и 7-го рёбер справа). Послеоперационный период после санации протекал в условиях реанимации до купирования признаков генерализованной инфекции, стабилизации состояния пациента и устойчивой нормализации лабораторных показателей крови. На 26 сутки комплексного лечения выполнена реконструктивная операция – пластика передней грудной стенки местными тканями с частичной двусторонней бипекторальной мобилизацией. Пациент был выписан после снятия швов через 12 суток. Подобный случай демонстрирует

главенствующую роль хирургического лечения раневой инфекции, приоритет устранения гнойного очага и вспомогательную роль консервативных способов лечения, несмотря на огромный спектр антимикробных препаратов и разнообразие способов локального воздействия на рану.

У второго больного на 5-е сутки после реостеосинтеза грудины фиксаторами ZipFix и пластики местными тканями (23-е сутки комплексного лечения) сформировался свищ с гнойным отделяемым в области крепления рукоятки грудины (история болезни №25832). На МСКТ выявлена свищевая форма хронического остеомиелита грудины с поражением рукоятки. Выполнена повторная ВХО, инфицированный фиксатор удалён, очаг остеомиелита в области рукоятки грудины санирован, выполнена остеонекрэктомия с отсроченным закрытием раны на 4-е сутки (двухэтапная тактика 2-го типа). Пациент переведён в Лечебно-реабилитационный клинический центр Минобороны России для прохождения реабилитации.

Использование вакуум-ассистированных повязок у больных с ожирением 3-й и 4-й степени сопровождалось частыми разгерметизациями, что вызывало повышенный расход материалов и снижение эффективности и скорости очищения постстернотомной раны, увеличение времени подготовки к пластическому закрытию. Во 2-й группе с подобными трудностями столкнулись у 4 больных, в 3-й группе – в 3-х случаях. Особенности ведения данной категории пациентов являлось 6-7 смен вакуумных повязок за курс лечения, использование ультразвукового кавитатора Sonoca 180, Soring (Германия) во время перевязок для эффективного очищения постстернотомной раны от раневого детрита.

Анализ госпитальной летальности показал, что 7 из 8 больных (87,5%) умирали на разных этапах лечения от сепсиса с нарастанием полиорганной недостаточности. Исходный статус всех погибших пациентов соответствовал 3-му и 4-му классу по шкале ASA, 3-му и 4-му типам ГСИ по классификации R.M. Oackley и J.E.Wright (табл. 5.3). С учётом тяжести состояния, после выполнения ВХО их лечение проводилось в условиях отделения реанимации.

Таблица 5.3 – Анализ летальных исходов в исследуемых группах

Группы больных	Тип ГСИ				Класс операционно-анестезиологического риска (ASA)	
	3а	3б	4а	4б	3-й класс	4-й класс
1-я группа (сравнения), $n=48$	1	–	2	2	2	3
2-я группа (основная), $n=20$	–	1	1	-	–	2
3-я группа (основная), $n=20$	–	–	–	1	–	1

Таким образом, коморбидные больные, имеющие сопутствующие факторы риска, а также одну или несколько неэффективных попыток устранения стерномедиастинита в анамнезе, по-прежнему являются самой тяжёлой и трудно решаемой проблемой лечения ГСИ. У 5 из 8 умерших отмечена рестернотомия в анамнезе, обусловленная в двух случаях развитием нестабильности грудины и ненадёжным гемостазом в условиях кардиохирургического отделения, а в оставшихся трёх – одной или несколькими попытками хирургического лечения ПСМ.

При монокомпонентном применении VAC-терапии в первые 30 суток после санации умерло 2 больных (10,0%), то есть летальность была сравнима с показателями из группы с общепринятыми подходами к лечению ПСМ, где во время лечения умерло 5 пациентов (10,4%). Несмотря на значимое преобладание тяжёлых больных с генерализацией инфекционного процесса, при комплексном лечении в 3-й группе внутригоспитальная летальность была вдвое ниже, чем в остальных: умер 1 пациент (5,0±0,1%).

В 1-й группе возраст погибших пациентов варьировал от 61 до 77 лет (средний возраст 71,2±3,8 лет). Три пациента умерло на этапе ведения постстернотомной раны после ВХО от сепсиса и прогрессирования полиорганной недостаточности. Один из этих пациентов погиб на 3-и сутки после санации от молниеносной формы развития стерномедиастинита, относящейся ко 2-му типу

протекания этого осложнения согласно видам ПСМ, описанным в руководстве А.А. Вишневого (2005). На 6-е сутки после проведения АКШ у больного были отмечены ранние системные проявления инфекционно-воспалительного процесса в виде фебрильной лихорадки, боли и гиперемии в области послеоперационных швов, появления гипотонии, нарастания лейкоцитоза и С-реактивного белка. На перевязке в условиях отделения реанимации выявлен диастаз фрагментов грудины, появление серозно-гнойного отделяемого из ретростерального пространства (рис. 5.2).



Рисунок 5.2 – Больной О., 64 года. История болезни №19429. Послеоперационный стерномедиастинит с диастазом грудины на фоне разрыва проволочных швов (стрелками указаны сообщение с ретростеральным пространством и разорванная инфицированная проволочная лигатура)

Во время проведения ВХО по экстренным показаниям было отмечено распространение стеральной инфекции из переднего средостения на область кардиохирургического вмешательства и перикард.

Один пациент из 1-й группы умер после выполнения реконструктивно-восстановительного этапа. Стоит отметить ряд отягчающих факторов: 4-й класс операционного риска согласно ASA, 3б тип ПСМ, ХОБЛ, диастаз грудины,

развитие клинической смерти на 16-е сутки после кардиохирургической операции на фоне открытого ведения раны с помощью мазевых повязок и, как следствие, постреанимационную болезнь с множественными переломами грудины. Учитывая очищение постстернотомной раны на фоне проводимого лечения, отрицательный результат крайнего посева и купирование синдрома системной воспалительной реакции, на следующие сутки после успешно проведённых реанимационных мероприятий для восстановления грудинно-рёберного каркаса и стабилизации состояния больного последовательно были выполнены иссечение стенок раны с резекцией хрящевой части рёбер (в рану предстояли хрящевые части 4, 6 ребер справа и 5, 6 слева), транспозиция прямой мышцы живота на верхней питающей ножке в позицию мягкотканно-костного дефекта грудины. Однако на 1-е сутки после пластики было отмечено появление участков ишемии мышечного лоскута. На 2-е сутки зона ишемии достигла 70% - лоскут был признан нежизнеспособным, наступил летальный исход. У одного пациента на 12-е сутки после проведенной санации постстернотомной раны развился трансмуральный инфаркт миокарда с поражением стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Во 2-й группе причиной летального исхода двух больных было развитие сепсиса на фоне некупируемого стерномедиастинита. У больного К., 61 года (история болезни №17356), осложнение отличалось стремительным развитием, молниеносной формой, несмотря на проведение ВХО, последующую вакуум-терапию с интенсивным лечением в условиях реанимации. Особенностью клинического течения ПСМ в данном случае являлось нарастание одышки, активное развитие реактивного экссудативного плеврита, потребовавшее выполнения плевральных пункций с диагностической и эвакуационной целью. Больной умер на 6-е сутки лечения. По результатам вскрытия был выявлен прорыв ретростеральной флегмоны в плевральную полость с развитием эмпиемы плевры. При микробиологическом исследовании раневых биоптатов умершего выделена микробная ассоциация коагулазонегативного *St. epidermidis* и *Enterococcus faecalis*. У второго больного, перенёвшего замену митрального клапана, ГСИ

повторно развилась после одноэтапного лечения и выписки из стационара месяцем ранее. Согласно классификации течения ПСМ А.А. Вишневого (2005), инфекционное осложнение носило подострый характер вследствие перехода острого воспалительного процесса в хронический. После повторной санации было выполнено 4 смены вакуум-ассистированных повязок: отмечались выраженная раневая экссудация, слабая динамика очищения постстернотомной раны и перехода в грануляционную фазу. На 8-е сутки развился сепсис с признаками септического эндокардита, прогрессирование полиорганной недостаточности, на 9-е сутки – летальный исход.

В 3-й группе с применением дополненного алгоритма комплексного лечения за время госпитализации наступил один летальный исход. Больной Ф., 70 лет (история болезни №5193). Пациент перенёс операцию МКШ правой коронарной артерии, аутовенозное АКШ огибающей артерии, резекцию ушка левого предсердия. Из сопутствующих заболеваний у пациента имелись ожирение 3-й степени, хроническая болезнь почек на фоне длительного протекания гипертонической болезни, хронический бронхит курильщика. Послеоперационный период осложнился гидропневмотораксом справа с коллабированием нижней доли правого лёгкого и развитием двусторонней нижнедолевой пневмонии, что потребовало продления искусственной вентиляции лёгких. Через 3-е суток после кардиохирургической операции больной был экстубирован. Также на фоне хронической болезни почек отмечалось повышение уровня креатинина и мочевины крови до 298,2 мкмоль/л и 26,3 ммоль/л соответственно. На 8-е сутки пребывания в отделении кардиохирургической реанимации у больного сохранялись признаки дыхательной недостаточности, также на фоне приступов кашля, слабой фиксации послеоперационного корсета произошёл разрыв проволочных швов грудины с формированием поперечных переломов и диастазом отломков до 3,5 см. На 9-е сутки послеоперационный период осложнился развитием ГСИ, из раневого отделяемого выделен MRSA-штамм *St. aureus*, в связи с чем больной был переведён в отделение гнойно-

септической реанимации, выполнена ВХО, начато комплексное лечение с применением пиогенного бактериофага «Секстафаг». После 6 смен вакуум-ассистированных повязок, локального и двух курсов перорального применения поливалентного пиобактериофага «Секстафаг» на 24-е сутки удалось добиться купирования гнойно-деструктивного процесса в постстернотомной ране с получением в двух посевах отсутствия роста микрофлоры. Однако в результате длительного стояния полиуретановой губки сформировалась зияющая рана передней грудной стенки с участками тканевого некроза (рис. 5.3-5.5).



Рисунок 5.3 – Больной Ф., 70 лет, история болезни №5193. Послеоперационный стерномедиастинит, 3а тип. Множественный хондрит, остеомиелит рёбер. Открытая постстернотомная рана на 15-е сутки комплексного лечения



Рисунок 5.4 – Больной Ф., 70 лет, история болезни №5193. Наложена VAC-система



Рисунок 5.5 – Больной Ф., 70 лет, история болезни №5193. Проведение ультразвуковой кавитации, очищение стенок постстернотомной раны от раневого детрита (20-е сутки лечения)

У больного Ф. было запланировано проведение реконструктивно-восстановительной операции, однако на 25-е сутки лечения пациента перевели в реанимацию в связи с ухудшением состояния, проявлением экцефалопатии, выраженным нарастанием креатинина и развитием олигурии. Через 3-е суток больной скончался на фоне прогрессирования острой почечной и печёночной недостаточности.

Продемонстрированные клинические случаи в очередной раз подчеркивают необходимость индивидуального подхода к каждому больному, трудности лечения полиморбидных возрастных пациентов, вариативность протекания стеральной инфекции.

При достижении необходимого результата в рамках клинико-лабораторной, морфологической, микробиологической картин и общего состояния больных вторым этапом выполняли реконструктивную операцию. Способ крепления при диастазе краёв грудины или их нестабильной фиксации выбирали в зависимости от состояния костной ткани грудины в области межрёберных промежутков. Ретроспективно преобладало соединение грудины проволочными швами, никелид-титановые вставки и крепления по типу «хомут» («ZipFix») чаще использовались в основных группах (табл. 5.4). Данный факт был связан с их постепенным распространением ввиду активной закупки медицинскими учреждениями на фоне востребованности, высокой эффективности фиксации грудины у пациентов с наличием факторов риска развития повторной нестабильности и рецидива ПСМ, большого опыта их использования в ведущих хирургических учреждениях России (Печетов А.А., 2010; Галеев Н.А., 2017).

В единичных случаях при наличии значительного дефекта передней грудной стенки и невозможности достаточного сближения лоскутов больших грудных мышц (брахиморфный тип телосложения) в 1-й группе у одного пациента использовали миопластику с формированием ротированного лоскута из прямой мышцы живота и у двух больных – оментопластику с лапароскопической мобилизацией большого сальника. В основных группах пластический резерв

тканей передней грудной стенки у всех пациентов оказался достаточным для закрытия раневого дефекта (табл. 5.4).

Таблица 5.4 – Способы пластического закрытия постстернотомных ран

Виды реостеосинтеза грудины и пластики		1-я группа (сравнения), n=48, абс. (%)	2-я группа (основная), n=20, абс. (%)	3-я группа (основная), n=20, абс. (%)
Вид реостеосинтеза грудины	Проволочные швы	37 (77%)	11 (55%)	8 (40%)
	Никелид-титановые скобы и ZipFix-крепления	11 (23%)	9 (45%)	12 (60%)
Мышечная пластика	БГМ* с созданием дубликатуры	16 (33,3%)	8 (40%)	11 (55%)
	БГМ без создания дубликатуры	11 (22,9%)	6 (30%)	5 (25%)
	Прямая мышца живота	1 (2,1%)	-	-
Оментопластика		2 (4,2%)	-	-
Кожно-подкожный лоскут		18 (37,5%)	6 (30%)	4 (20%)

\*БГМ – большая грудная мышца

Ведущим способом закрытия постстернотомной раны являлась бипекторальная миопластика, заключающаяся в частичном отсепаровывании большой грудной мышцы от надкостницы грудины и до парастернальных или среднеключичных линий с обеих сторон в целях придания кожно-мышечному лоскуту достаточной мобильности. Во всех группах больных преобладал способ послойного сопоставления таких лоскутов с формированием мышечной дубликатуры: 33,3% всех реконструкций в группе применения стандартной или «традиционной» хирургической тактики, по 40 и 55% операций во 2-й и 3-й группах. При втором способе рану ушивали отдельными узловыми швами через все слои кожно-мышечных или кожно-подкожных лоскутов без формирования дубликатуры (табл. 5.4). У всех больных устанавливались контрольные дренажные

трубки в межлобчатном пространстве на активной аспирации по Редону, которые удаляли на 3-4-е сутки. Швы снимали на 10-14-е сутки.

Использование пластического резерва передней грудной стенки, по нашему мнению, способствует минимизации риска послеоперационных осложнений у пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией, что имеет особое значение для создания оптимальных условий приживления мышечно-тканевых лоскутов и предотвращения рецидива стеральной инфекции.

## 5.2 Анализ отдалённых результатов лечения

Отдаленные результаты лечения в течение 1-го года удалось оценить у 71 (80,7%) больных: у 36 пациентов 1-й группы, у 17 и 18 пациентов 2-й и 3-й групп соответственно. В первый месяц анализ проводили путем отслеживания больных на этапе реабилитации, а в дальнейшем организовывали амбулаторный приём пациентов в хирургическом стационаре, либо телефонное анкетирование (в случае проживания в других регионах) через 2 месяца после выписки и далее периодически на протяжении от 1 до 3-х лет. Удовлетворительным результатом лечения считали достижение стойкой клинической ремиссии, то есть отсутствие рецидива ГСИ на протяжении всего периода наблюдения при высоких показателях качества жизни. При неудовлетворительном результате у пациента могли быть жалобы на периодические боли в области передней грудной стенки, ощущение подвижности фрагментов грудины, появление хирургической инфекции в виде свищевой формы остеомиелита грудины, рёбер или повторного развития ПСМ.

Удовлетворительный результат через один год был получен в 1-й группе у 21 из 36 опрошенных больных (58,3%), во 2-й группе - у 13 из 17 больных (76,5%), в 3-й группе – у 15 из 18 (83,3%) ( $p_{1-2} < 0,05$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ) (рис. 5.6).

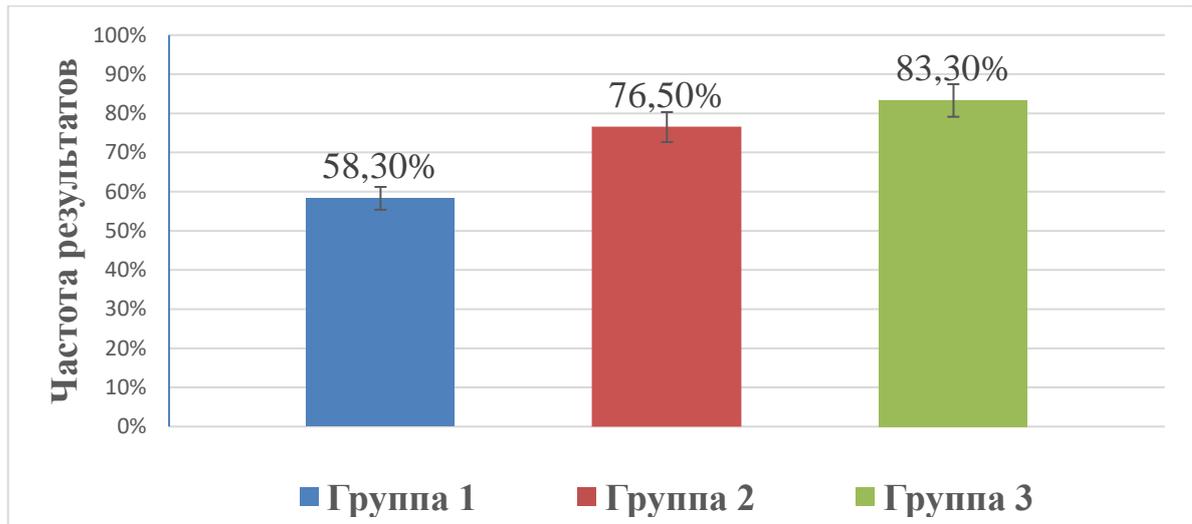


Рисунок 5.6 – Частота удовлетворительных результатов лечения ПСМ в отдалённом периоде (через 1 год)

Учитывая ведомственный характер лечебных учреждений, преобладающая категория больных (86,3%) после выписки направлялась в ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства Обороны (г. Москва). Дополнительное пребывание в реабилитационном стационаре обеспечивало трёхнедельный клинический мониторинг за состоянием выздоравливающих пациентов и позволяло своевременно выявлять осложнения после лечения стерномедиастинита. Как правило, первыми признаками рецидива ГСИ являлись гиперемия и гипертермия в проекции послеоперационного рубца или регулярное повышение температуры тела до субфебрильных значений. Подобные проявления могли носить персистирующий характер и свидетельствовали о развитии остеомиелита грудины или рёбер с подтверждением диагноза на контрольной МСКТ (у 22,5% обследованных в отдалённом периоде больных).

Среди 36 пациентов 1-й группы в течение последующих 12 месяцев осложнения, связанные с перенесённым ПСМ, возникли у 15 больных (41,7%), среди 17 обследованных пациентов 2-й группы – у 4 человек (23,5%), в 3-й группе – у 4 (21,1%) из 18 выписанных (табл. 5.5).

Таблица 5.5 – Анализ неудовлетворительных результатов лечения ГСИ в течение 1-го года наблюдения,  $n=71$ 

Срок наблюдения	Локальный болевой синдром			Рецидив глубокой стеральной инфекции			Летальность		
	1-я группа, $n=36$	2-я группа, $n=17$	3-я группа, $n=18$	1-я группа, $n=36$	2-я группа, $n=17$	3-я группа, $n=18$	1-я группа, $n=36$	2-я группа, $n=17$	3-я группа, $n=18$
1-2 месяца	3	1	2	5	1	-	1	-	-
3-6 месяцев	1	-	-	3	2	2	1	1	1
7-12 месяцев	-	-	-	3	-	-	1	-	1
<b>Всего осложнений абс. (%)</b>	<b>4 (11,1)</b>	<b>1 (5,9)</b>	<b>2 (11,1)</b>	<b>11 (30,6)</b>	<b>3* (17,7)</b>	<b>2** (11,1)</b>	<b>3 (8,3)</b>	<b>1 (5,9)</b>	<b>2 (11,1)</b>

\* $p_{1-2}=0,05$ , \*\* $p_{1-3}<0,05$

Болевой синдром в ранние сроки после выполнения стернотомии у ряда пациентов представлял серьёзную проблему. В первые 3 месяца боли в области послеоперационного рубца, требующие приёма анальгетических препаратов, привели к неудовлетворительным результатам лечения у 11,1% больных из группы с «традиционной» и стандартной тактиками лечения, у 5,9% – в группе с использованием только вакуум-терапии и в 11,1% – в группе комплексного лечения. Консервативное медикаментозное лечение в сочетании с методами физиотерапевтического воздействия были успешны и купировали боль в области передней грудной стенки у всех пациентов, за исключением случаев рецидива гнойных осложнений.

Достоверно большее число рецидивов ГСИ было у больных из 1-й группы с общепринятыми подходами к лечению (30,6%), в которой у 5 из 11 больных (45,5%) применялся «традиционный» одноэтапный метод закрытия стернотомной раны. Выявление послеоперационных осложнений превалировало в первые 2 месяца наблюдения после выписки, что подтверждает обоснованность прохождения реабилитационного этапа. Отдалённые рецидивы ГСИ различались

характером клинического проявления на 3 вида, что отражалось на выборе лечебной тактики (табл. 5.6).

Таблица 5.6 – Виды рецидивов глубокой стернальной инфекции в отдалённом периоде

Вид рецидива	1-я группа (сравнения), <i>n</i> =36, абс.(%)	2-я группа (основная), <i>n</i> =17, абс. (%)	3-я группа (основная), <i>n</i> =18, абс. (%)
Стерномедиастинит на фоне нестабильности грудины	5 (13,9%)	1 (5,9%)	0
Свищевая форма остеомиелита грудины	4 (11,1%)	2 (11,8%)	1 (5,6%)
Перихондрит, остеомиелит рёбер	2 (5,6%)	0	1 (5,6%)

У 5 пациентов из группы с применением «традиционной» и стандартной методик лечения в первые 2 месяца стерномедиастинит рецидивировал на фоне повторного формирования нестабильности грудины и характеризовался затяжным течением без выраженной эндогенной интоксикации. У данной категории больных отмечались периодические пульсирующие за груди́нные боли, расхождения краёв раны на фоне несостоятельности проволочных швов грудины, поступление гнойного отделяемого из ретростернального пространства. Четверо из этих 5 пациентов с ПСМ ранее были прооперированы по одноэтапной методике. Частота рецидивов ГСИ в виде свищевой формы остеомиелита грудины в 1-й группе составила 11,1% (4 случая), при этом осложнение преимущественно развивалось в отдалённом периоде от 3 до 6 месяцев (у 3-х больных), очаги костной деструкции совпадали с локализацией проволочных лигатур (рис. 5.7). У одного пациента остеомиелит грудины манифестировал через 12 месяцев в области ранее установленных фиксаторов ZipFix. У 2-х пациентов рецидив стернальной инфекции проявился гнойным перихондритом рёбер на 7-й и 12-й месяцы после лечения ПСМ.



Рисунок 5.7 – Больной Р., 63 года (история болезни №12451). Свищевая форма хронического остеомиелита с преимущественным поражением рукоятки грудины и грудино-ключичного сочленения через 2,5 месяца после лечения ПСМ, выполнения одноэтапного закрытия постстернотомной раны

У 1 пациента из группы монокомпонентного использования вакуум-терапии рецидив ГСИ проявился повторным развитием стерномедиастинита. Через месяц после выписки больной перенёс острое респираторное заболевание, сопровождавшееся интенсивным кашлем, на фоне которого стал отмечать подвижность краёв грудины и их крепитацию. Через неделю появились периодические ознобы, боли в грудной клетке, гиперемия в области послеоперационного рубца. Больной связывал своё состояние с прогрессированием простудного заболевания, самостоятельно принимал антибиотики без назначения врача. Симптомы на время исчезли, но через 2 недели повторно возобновились. Хирургом поликлиники была назначена антибактериальная терапия с применением цефалоспоринов 3-го поколения (Цефтриаксон), в связи с отсутствием положительного эффекта больной обратился в отделение гнойной хирургии госпиталя. На МСКТ выявлен остеомиелит тела грудины, признаки переднего медиастинита. В интраоперационном посеве раневого отделяемого выявлена двухкомпонентная микробная ассоциация из штаммов метициллинрезистентного *St. aureus* и *E. faecalis*. Подобрана антибактериальная терапия, после выполнения ВХО проведено комплексное

лечение с использованием VAC-систем и поливалентного пхиобактериофага «Секстафаг». На 14-е сутки лечения выполнен реостеосинтез грудины никелид-титановыми фиксаторами и пластика местными тканями. На 12-е сутки после закрытия раны швы были сняты, больной переведён в реабилитационный центр. У двоих пациентов 2-й группы (11,8%) в срок от 3 до 6 месяцев был выявлен рецидив ПСМ в виде свища в области послеоперационного рубца. При этом у 1 пациента осложнение возникло на 3-й месяц, у второго больного – через 6 месяцев. Свищевые ходы слепо замыкались в области металлических лигатур на рукоятке и теле грудины.

В 3-й группе больных с комплексным лечением за год зафиксировано 2 рецидива: у одного пациента через 3 месяца диагностирован перихондрит, остеомиелит ребер, у второго – через 6 месяцев манифестировал 5-й тип ГСИ – свищевая форма остеомиелита грудины. В обоих случаях больные относились к 4-му классу операционно-анестезиологического риска ASA, имели высокий риск рецидива в связи с отягчающими факторами в виде сопутствующей патологии (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ).

Тактика лечения больных с рецидивами ГСИ в отдалённом периоде во всех группах соответствовала объёму дополненного алгоритма комплексного лечения.

Между основными группами достоверных различий в количестве осложнений в течение 1-го года наблюдения не прослеживалось, однако мы выявили высокую эффективность лечения пациентов 4-го класса по шкале ASA в группе применения вакуум-терапии в сочетании с бактериофагами (рис. 5.8). Если в группе сравнения только 2 из 11 (18,2%) больных данной категории избежали осложнений, во 2-й – 3 из 6 (50%), то частота удовлетворительных результатов лечения в 3-й группе значительно преобладала, составив 70% с учётом летальности (7 из 10 больных,  $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} = 0,05$ ).

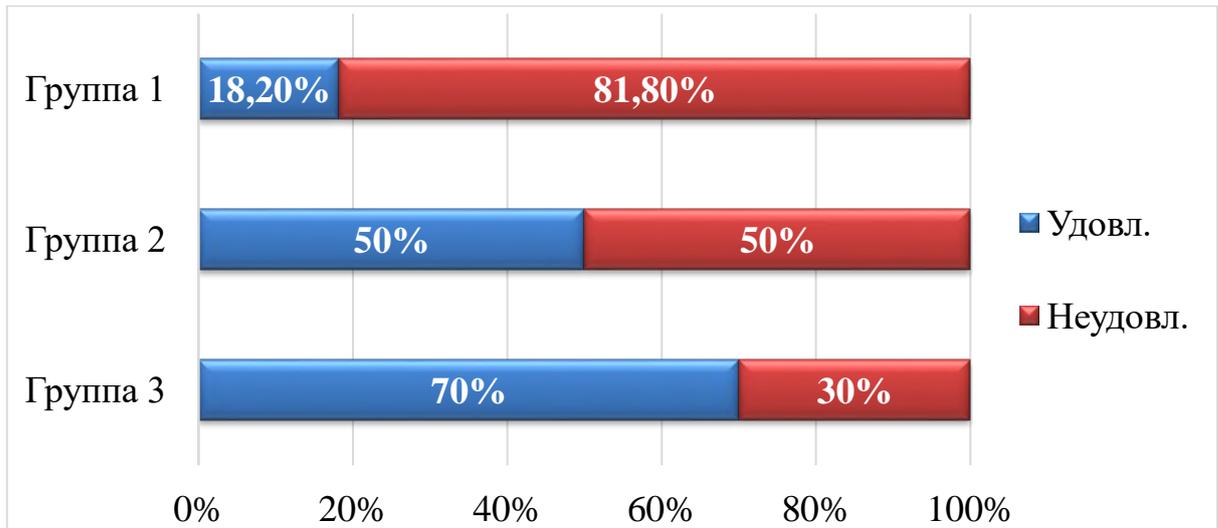


Рисунок 5.8 – Сравнение эффективности лечения пациентов 4-го класса по шкале ASA в течение первого года после выписки,  $n=27$

Летальность в отдалённом периоде не отличалась статистически достоверным преобладанием в какой-либо из исследуемых групп ( $p > 0,05$ ), однако выявлялась тенденция к её увеличению в 3-й группе, что можно объяснить исходно большей долей пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией, ухудшавшей прогноз. За 1 год наблюдения отмечено 6 летальных исходов. В группе больных, которым проводилось стандартное лечение, умерло 3 больных. У одного пациента через 10 месяцев развился острый гангренозный холецистит, умер в послеоперационном периоде от сепсиса. Двое других скончались после перенесённого инсульта. Во 2-й группе наблюдения через 3 месяца умер 1 пациент: течение генерализованного атеросклероза осложнилось развитием острого тромбоза подколенной артерии правой нижней конечности, умер в послеоперационном периоде после выполнения ампутации. В группе комплексного лечения умерло 2 больных: один пациент скончался через 5 месяцев после выписки в результате развития повторного инфаркта миокарда, второй больной – через 12 месяцев от прогрессирования рака предстательной железы (множественное метастазирование в кости скелета), перенес предварительно 12 циклов полихимиотерапии.

Для оценки отдаленных результатов лечения проводилось изучение субъективного восприятия пациентов при помощи анкеты Short Form – 36 of Health Status Survey (SF-36). Большинство больных оценивало качество жизни в течение 12 месяцев после лечения ПСМ как неудовлетворительное, и это в полной мере касалось как физического, так и психологического компонентов здоровья. Во всех трёх группах исследуемых больных в течение 1-го года отмечалось снижение физической активности, быстрая утомляемость, эмоциональная угнетенность, повышенная раздражительность. Согласно показателям шкалы SF-36 качество жизни колебалось в довольно низких показателях от 38,5 до 58,8 баллов (табл. 5.7).

Таблица 5.7 – Качество жизни кардиохирургических больных в течение 1-го года после лечения ПСМ в исследуемых группах,  $n=71$

Показатели шкалы SF-36	1-я группа (стандартные методы), $n=36$	2-я группа (вакуум-терапия), $n=17$	3-я группа (вакуум-терапия+бактериофаги), $n=18$
Физическое функционирование (ФФ)	44,7±4,5	58,4±6,9	58,8±6,7
Физическо-ролевое функционирование (ФР)	50,1±4,4	51,5±1,8	56,5±10,0
Интенсивность боли (ИБ)	44,2±3,3	49,1±7,0	46,2±6,9
Общее здоровье (ОЗ)	52,9±3,8	47,5±7,5	45,6±7,5
Жизненная активность (ЖА)	38,5±4,4	53,3±7,8	50,0±8,1
Социальное функционирование (СФ)	42,5±5,1	53,5±7,3	51,1±7,9
Эмоционально-ролевое функционирование (ЭР)	47,6±4,8	47,4±9,9	49,1±11,5
Психическое здоровье (ПЗ)	41,1±4,6	54,8±7,7	54,8±7,7

При этом в группе стандартного и «традиционного» лечения ГСИ в течение 1-года после выписки больные существенно хуже оценивали своё физическое и

социальное функционирование, жизненную активность, что можно объяснить и большим количеством рецидивов.

Через 3 года показатели качества жизни выравнивались, достоверных различий между отдалёнными результатами у групп опрошенных больных не наблюдалось, за исключением показателя социального функционирования, сниженного у пациентов из 1-й группы (табл. 5.8).

Таблица 5.8 – Качество жизни кардиохирургических больных через 3 года после лечения ПСМ в исследуемых группах,  $n=44$

Показатели шкалы SF-36	1-я группа (стандартные методы), $n=24$	2-я группа (вакуум-терапия), $n=12$	3-я группа (вакуум-терапия+бактериофаги), $n=8$
Физическое функционирование (ФФ)	52,3±13,4	55,4±11,9	59,9±12,3
Физическо-ролевое функционирование (РФ)	60,6±16,1	64,6±14,3	65,6±16,3
Интенсивность боли (ИБ)	83,8±12,6	85,8±10,5	80,0±12,8
Общее здоровье (ОЗ)	64,4±21,9	67,8±21,9	69,6±21,8
Жизненная активность (ЖА)	63,8±24,1	61,3±15,3	68,8±14,5
Социальное функционирование (СФ)	48,2±16,3	60,2±15,4	59,6±11,7
Эмоционально-ролевое функционирование (ЭР)	54,8±20,1	64,3±18,5	67,0±15,0
Психическое здоровье (ПЗ)	77,3±21,9	76,3±15,2	77,0±19,3

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное диссертационное исследование предпринято с целью улучшения результатов лечения больных с глубокой стеральной инфекцией путём всесторонней оценки хирургической тактики, комплексного использования методов локального отрицательного давления и фаготерапии при подготовке постстернотомной раны к реконструктивному этапу.

Работа основана на материалах обследования и лечения 88 пациентов с ГСИ в центрах сердечно-сосудистой хирургии и отделений гнойной хирургии ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» и ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» с 2010 по 2019 гг. Средний возраст пациентов составил  $63,4 \pm 1,0$  лет (от 45 лет до 81 года). Доля пациентов с послеоперационным стерномедиастинитом от общего количества прооперированных больных за указанный период составила 0,9%. Основным видом кардиохирургических вмешательств (у 91% больных) были шунтирующие операции (аорто- или маммарокоронарное шунтирование). Протезирование митрального или аортального клапанов сердца перенесли 7,9% пациентов.

У большинства больных ГСИ развивалась на фоне сопутствующих заболеваний, среди которых ведущую роль играли хроническая обструктивная болезнь лёгких (31,8%), сахарный диабет 2-го типа (31,8%) и ожирение (27,3%) – достоверно подтверждённые факторы риска развития инфекционных осложнений после кардиохирургических вмешательств.

Хирургический метод являлся основой всего лечения глубинных воспалительных послеоперационных поражений грудной стенки и разделялся на ряд этапов. Общеизвестно, что до настоящего времени единая концепция хирургического лечения стеральной инфекции не выработана и использование оптимального способа лечения определяется накопленным практическим опытом хирургов лечебного учреждения (Леднев П.В. и соавт., 2018).

Все больные были разделены на 3 группы. В 1-ю группу (группа сравнения) вошло 48 человек, лечившихся по стандартной двухэтапной методике или

«традиционной» одноэтапной тактике, применявшейся преимущественно в ранние годы изучения данной проблемы. В первом случае санационный этап завершался использованием мазевых повязок, а во втором - закрытым ирригационно-аспирационным дренированием по методу Н.В. Shumacker с соавт. (1963) и Н.Н. Каншина с соавт. (1983) после одномоментной пластической реконструкции. Другим пациентам постстернотомную рану оставляли открытой, чтобы проводить местное лечение с помощью только вакуум-терапии (2-я группа, n=20) или комбинировать вакуум-терапию с локальным орошением раны бактериофагами и их пероральным введением (3-я группа, n=20). Пациенты всех трех групп были сопоставимы по полу, возрасту и характеру течения осложнения.

Полагаем, что проблемы лечения ГСИ наглядно отображаются при использовании классификации операционно-анестезиологического риска (ASA). Подавляющая часть пациентов во всех группах относилась к 3-му и 4-му классам (85,2%) и характеризовалась наличием тяжёлых компенсированных или декомпенсированных сопутствующих заболеваний с постоянной угрозой для их жизни.

Оценка состояния больных в предоперационном и послеоперационном периодах производилась по результатам клинических, лабораторных и инструментальных обследований. Уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, С-реактивного пептида и общего белка у пациентов трёх исследуемых групп достоверно не различался ( $p > 0,05$ ). Ведущее направление инструментального обследования стернальной инфекции – рентгенологическая диагностика. Мультиспиральная компьютерная томография, будучи «золотым стандартом» в диагностике стерномедиастинита, позволяет детально оценить зону гнойно-деструктивного процесса, степень вовлечения в него передней грудной стенки и близлежащих структур средостения. В нашей работе МСКТ выполнена у 83% больных в группе с «традиционной» и стандартной тактиками лечения (с учётом ретроспективных данных) и у 100% пациентов из 2-й и 3-й групп.

Исследование раневого материала предусматривало определение качественного (видового) состава и количественного анализа микрофлоры биоптатов, полученных из постстернотомных ран. Посевы выполняли в день поступления (на первой перевязке), затем на 3, 7, и 14-е сутки лечения. Исходная микробиологическая картина постстернотомных ран отличалась преобладанием монокультур грамположительных микроорганизмов (у 77% больных), представленных в 93% случаев группой стафилококков с выраженным преобладанием штаммов золотистого и эпидермального стафилококков. Монофлора грамотрицательного бактериального спектра выявлена у трёх из 88 больных (3,8%). Ассоциации микроорганизмов выявлены в 10 наблюдениях (11,4%). Отмечен тот факт, что из 104 штаммов, выделенных у 88 больных с ГСИ, учитывая и пациентов с культуротрицательными результатами, 59 (56,7%) характеризовались полирезистентностью и были обнаружены в посевах у 43 пациентов. У 7 больных выявлено по одному чрезвычайно резистентному штамму (6,7%), которые были представлены грамотрицательными возбудителями – *P. aeruginosae*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, и грамположительным *St. aureus* (MRSA). Все они сохранили чувствительность только к одному или двум антибиотикам. Данная картина формировала особенности проведения антибактериальной терапии у больных в связи с трудным достижением минимально подавляющей концентрации препаратов в очаге инфекции и способности возбудителей к длительному выживанию в составе биоплёнки.

Планируемые лечебные мероприятия в анализируемых группах включали три основных направления: 1) коррекцию системных нарушений, рациональную антибактериальную терапию; 2) устранение гнойно-воспалительного процесса путём хирургического вмешательства, 3) локальное воздействие на постстернотомную рану с целью формирования оптимальных условий для её очищения и регенерации. При тяжёлом течении стерномедиастинита с генерализацией инфекционного процесса и развитием сепсиса больные проходили

лечение в условиях отделения гнойно-септической реанимации (32 пациента), искусственная вентиляция лёгких потребовалась 53,1% из этих больных.

В своей практике мы всегда начинали с хирургической обработки раны, состоявшей из пошаговых действий: иссечения инфицированных мягких тканей, резекции поражённых костных структур, частичного или полного удаления фиксирующих грудину элементов, последующей санации полости переднего средостения. В процессе лечения 88 пациентов с ГСИ было выполнено 122 оперативных вмешательства, направленных на купирование гнойно-деструктивного процесса: 73 санации – в группе сравнения, и по 27 и 22 – у больных из основных групп соответственно. В зависимости от количества рецидивов раневой инфекции в группе с общепринятой тактикой лечения на одного пациента приходилось 1,5 санации, во 2-й группе — 1,35; в 3-й группе — 1,1 операции. На заключительном этапе выполняли реконструкцию передней грудной стенки либо сразу после вторичной хирургической обработки (в ретроспективной выборке больных), либо после проведения местного лечения одним из рассматриваемых способов подготовки постстернотомной раны к закрытию.

На основании проведённого анализа было выделено три вида хирургической тактики. Одноэтапный подход с одномоментным закрытием постстернотомной раны перенесли 36 больных из 1-й группы, а во 2-й и 3-й группах он не применялся. Двухэтапная тактика в проспективный период являлась ведущим методом лечения ГСИ. Случаи использования трёхэтапной тактики (12,3% от всех санаций) встречались во всех группах у пациентов пожилого возраста с тяжёлой сопутствующей патологией, высоким операционно-анестезиологическим риском и характеризовалась борьбой со стеральной инфекцией с включением дополнительного третьего этапа. Первый включал санацию с частичным удалением контаминированных фиксирующих элементов грудины для сохранения её стабильности, на втором проводилась интенсивная антибактериальная терапия и локальное лечение раны, а на третьем – устранение проволочных швов или

фиксаторов вместе с очагом остеомиелита грудины в случае его формирования в их проекции или закрытие раны местными тканями при купировании инфекционного процесса. Подобная тактика позволяет избежать развития жизнеугрожающих осложнений при нарушении целостности грудинно-рёберного каркаса. Сочетание этиотропной антибактериальной терапии, локального отрицательного давления и фаготерапии открывает перспективу рутинного использования трёхэтапного подхода у пациентов с 3-4-м классами риска по шкале ASA.

Во 2-й и 3-й группах вакуум-терапия применялась через сутки после вторичной хирургической обработки, что позволяло оценить радикальность и эффективность проведенного вмешательства на следующий день, адекватность дренирования затеков, отсутствие или наличие прогрессирования зоны некрозов. Средняя длительность их применения составила  $12,1 \pm 8,4$  суток, а количество сеансов вакуум-терапии варьировало от 2 до 7 при разной тяжести протекания ПСМ.

Комплексный метод в 3-й группе больных, помимо наложения на постстернотомную рану вакуум-ассистированных повязок, включал местное и пероральное применение пиогенного поливалентного бактериофага «Секстафаг». Предварительно определяли фагочувствительность бактериального возбудителя ГСИ к данному препарату, которую выявили у 73,9% полученных штаммов. В случае отсутствия выделенного микробного агента в спектре действия «Секстафага» или резистентности микроорганизмов к входящим в состав препарата бактериофагам определяли их чувствительности к специфическим фагам.

Течение ГСИ закономерно сопровождается комбинированным вторичным иммунодефицитом. В момент поступления в отделения гнойной хирургии у всех пациентов до проведения хирургической обработки постстернотомной раны наблюдалось ослабление иммунной реактивности организма. Иммунорегуляторный индекс (соотношение Т-хэлперов и Т-супрессоров) был на

уровне  $0,6 \pm 0,14$  ед., что вдвое ниже нормы (1,5–1,9 ед.). В сравнении с группой пациентов, у которых применялись «традиционный» и стандартный подходы к лечению ГСИ, частота выявления нормальных иммунологических показателей в группе с использованием монокомпонентной вакуум-терапии значительно повышалась с 7-х суток лечения ( $p_{1-2}=0,05$ ). Данный факт подтверждает положительное влияние локального отрицательного давления на клеточный и гуморальный звенья иммунитета больных за счёт ранее изученного феномена многовекторного физиологического воздействия: усиления капиллярного кровотока в ране, восстановления клеточного метаболизма путём активизации окислительно-восстановительных процессов, локальной детоксикации при эвакуации экссудативного компонента с продуктами обмена (Давыдов Ю.Л., Ларичев А.Б., 1999). В группе комплексного применения вакуум-терапии с бактериофагами нормализация показателей клеточного иммунитета (Т-общих зрелых, Т-супрессоров, Т-хелперов, В-лимфоцитов), а также гуморального звена иммунной системы (иммуноглобулинов классов G, M, A) наступала уже на 3-и сутки ( $p_{1-3}<0,05$ ). Полученные результаты подтверждают выводы ряда исследователей о том, что бактериофаги являются иммунобиологическими препаратами, при клиническом использовании которых установлен факт улучшения показателей гуморального и клеточного иммунитета (Акимкин В.Г. с соавт., 2010; Чушков Ю.В., 2011; Gorski A. et al., 2012).

Первоначальный средний уровень контаминации тканей в постстернотомных ранах превышал критические значения бактериального загрязнения  $10^5$ - $10^6$  КОЕ/г во всех исследуемых группах и варьировал от  $10^5$  до  $10^{11}$  КОЕ/г. При регулярном наложении вакуум-ассистированных повязок без включения в лечебный алгоритм бактериофагов хоть и наблюдалось трёхкратное увеличение количества посевов с отрицательным ростом микробной флоры (45% на 10-е сутки в сравнении с 14,6% в группе сравнения,  $p=0,053$ ), однако у двух больных произошла смена микробного пейзажа с присоединением полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, также наблюдалась слабая динамика

подавления метициллинрезистентных штаммов *St. aureus* и *St. epidermidis* во 2-й группе пациентов.

Комплексный метод сочетанного применения вакуум-терапии и бактериофагов позволил сократить микробную обсемененность ран уже на 6-е сутки ( $p < 0,05$ ). На фоне проводимого лечения частота отрицательных посевов в третьей группе на 10-е сутки составила 80% и оказалась в 5,5 раз выше ( $p = 0,012$ ), чем в первой группе и в 1,7 раза выше, чем в группе больных с использованием только вакуум-терапии ( $p > 0,05$ ). Как известно, вакуум-терапия обладает положительным влиянием на межклеточные процессы в ране и способствует, на наш взгляд, эффективной резорбции фагов в условиях «комфортной» для них нейтральной или слабощелочной среды, а также обеспечивает достижение лучшей концентрации антибактериальных препаратов в очаге раневой инфекции за счёт усиления капиллярного кровотока и восстановления обменных процессов. В свою очередь, бактериофаги являются препаратами с высокой проникающей способностью, поэтому их действие нельзя рассматривать только на локальном уровне: систематический пероральный приём способствует проникновению и размножению специфичных фагов в клетках возбудителя ГСИ, а локальное орошение раны служит дополнением к проводимой терапии с целью разрушения бактериальных биоплёнок на раневой поверхности.

Анализ непосредственных результатов лечения показал, что наименьшая частота рецидивов ГСИ в рамках госпитализации отмечена в 3-й группе больных, где она составила 10% случаев. Данный показатель оказался на 29,6% ниже такового в 1-й группе ( $p_{1-3} < 0,05$ ) и на 10% ниже, чем во 2-й группе ( $p_{2-3} = 0,05$ ). Использование VAC-систем позволило снизить длительность госпитализации в основных группах в среднем на 9,6 суток ( $p_{1-2} < 0,05$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ).

Применение бактериофагов в алгоритме комплексного лечения ГСИ снизило частоту развития клостридиальной антибиотикоассоциированной диареи – осложнения, сопутствующего длительной и массивной антибактериальной

терапии. Разница достоверна с группой, где больных лечили по «традиционной» и стандартной методикам ( $p_{1-3} < 0,05$ ).

При достижении необходимого результата в рамках клинико-лабораторной, морфологической, микробиологической картин и общего состояния больного следующим этапом выполняли реконструктивную операцию: реостеосинтез грудины (при нестабильности и диастазе) с пластикой местными тканями. Ретроспективно преобладало соединение грудины проволочными швами, никелид-титановые скобы и крепления по типу «хомут» («ZipFix») стали активно использоваться с 2015 года в основных группах, что связано с их постепенным распространением ввиду высокой эффективности фиксации и более активной закупкой медицинским учреждением. Последующая пластика дефекта передней грудной стенки с помощью больших грудных мышц являлась ведущим способом закрытия постстернотомных ран, составив 56,2% среди больных из группы с общепринятыми подходами, по 70 и 80% – во 2-й и 3-й группах, при этом пластический резерв местных тканей в основных группах оказался достаточным у всех пациентов.

Общая внутригоспитальная летальность у кардиохирургических больных с глубокой раневой инфекцией после стернотомии составила 9,1%, при этом наименьший показатель (5% в сравнении с 10 и 10,4% в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p=0,05$ )) оказался в группе с комплексным применением вакуум-терапии и бактериофагов. В подавляющем большинстве случаев (в 87,5%) летальные исходы были связаны с развитием септического шока и полиорганной недостаточности, что свидетельствует о необходимости максимально раннего начала хирургического лечения при выявлении стерномедиастинита. Исходный статус всех погибших пациентов соответствовал 3-му и 4-му классам по шкале ASA, 3-му и 4-му типам ГСИ по классификации R.M. El Oackley и J.E. Wright.

Отдаленные результаты лечения в течение первого года удалось оценить у 80,7% больных. Достоверно большая частота удовлетворительных результатов была в основных группах с использованием вакуум-терапии и комплексного

лечения. В 3-й группе 83% больных отметили хорошее качество жизни. Проведён анализ неудовлетворительных результатов за 1 год после лечения. Достоверно большее число рецидивов ГСИ в отдалённом периоде было у больных из группы с применением «традиционной» и стандартной методик лечения (30,6%), при этом 45,5% больных с рецидивами ранее перенесли одноэтапный способ закрытия постстернотомной раны. Летальность в отдалённом периоде не отличалась статистически достоверным преобладанием в какой-либо из исследуемых групп ( $p > 0,05$ ), однако выявлялась тенденция к её увеличению в 3-й группе до 11,1%, что можно объяснить исходно большей долей пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией, ухудшавшей прогноз. При этом выявлена достоверно более высокая эффективность лечения пациентов 4-го класса по шкале ASA в группе с использованием вакуум-терапии в сочетании с бактериофагами, составившая 70% удовлетворительных результатов ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ,  $p_{2-3} = 0,05$ ).

Считаем перспективным проведение дальнейших исследований комплексного применения локального отрицательного давления и бактериофагов в лечении ран. Появление модернизированных приборов с возможностью инстилляционной вакуум-терапии расширяет возможности данной концепции. Целесообразно продолжить изучение эффективности и безопасности «трёхэтапного» подхода на фоне применения дополненного алгоритма комплексного лечения у пациентов пожилого возраста с тяжёлой сопутствующей патологией. Поиск баланса между расширением показаний к временному сохранению инфицированных фиксаторов грудины на фоне антимикробной терапии, усиленной бактериофагами, и радикальной санацией стерномедиастинита будет способствовать выработке оптимальной тактики лечения и дальнейшему повышению выживаемости таких больных.

## ВЫВОДЫ

1. Основная доля входящего потока больных с глубокой стеральной инфекцией относится к 3-му (54,5%) и 4-му (30,7%) классам по шкале ASA, то есть 85,2% таких пациентов имеют сопутствующие заболевания, способствующие развитию данного осложнения.

2. Базовая хирургическая тактика при глубокой стеральной инфекции представлена двумя этапами: хирургической обработкой и подготовкой к закрытию дефекта передней грудной стенки путём локального ведения раны с санацией переднего средостения. У 12,3% больных с 3-4-м классами риска по шкале ASA целесообразно введение третьего этапа: отсроченного удаления контаминированных проволочных швов или фиксаторов грудины при тяжёлом течении инфекционного процесса.

3. Сложность борьбы с глубокой стеральной инфекцией обусловлена высоким процентом полирезистентной флоры в инфицированных тканях постстернотомной раны, достигавшим 57,6%, что затрудняло подбор антибиотиков и требовало применения дополнительных методов в целях повышения бактерицидности комплексной терапии.

4. Разработанная программа комплексного лечения послеоперационного стерномедиастинита с использованием аппаратных вакуум-ассистированных повязок в сочетании с локальным и пероральным применением бактериофагов на этапе подготовки постстернотомной раны к закрытию позволила повысить частоту отрицательных бактериальных посевов на 10-е сутки в 5,5 раз по сравнению с общепринятой тактикой, и в 1,7 раза – по сравнению с монокомпонентным применением вакуум-терапии, а также достичь нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета в более ранние сроки: на 3-и сутки лечения.

5. Дополнение комплексного лечения применением бактериофагов позволило добиться снижения частоты рецидивов глубокой стеральной

инфекции в раннем и отдалённом послеоперационных периодах на 29,6 и 19,5% в сравнении с результатами лечения больных по общепринятой методике и на 10 и 6,6% в сравнении с монокомпонентным применением вакуум-терапии при одновременном снижении госпитальной летальности на 5%. Частота удовлетворительных клинических результатов в течение 1-го года после выписки достоверно преобладала во 2-й и 3-й группах больных с использованием вакуум-терапии, при этом выявлена более высокая доля положительных исходов среди пациентов 4-го класса по шкале ASA при комплексном применении вакуум-терапии и бактериофагов, составившая 70%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. До начала активного хирургического лечения первичная эмпирическая антимикробная терапия должна основываться на стратификации пациентов по факторам риска наличия резистентных и полирезистентных микроорганизмов.

2. Комбинированная антимикробная терапия, включающая совместное использование бактериофагов с антибиотиками после определения их чувствительности к выявленным штаммам, способствует эффективной элиминации возбудителей глубокой стеральной инфекции.

3. Наложение вакуум-ассистированной повязки на постстернотомную рану необходимо проводить через сутки после санации, что позволяет оценить радикальность и эффективность проведенного вмешательства, предотвратить возможное кровотечение в первые часы послеоперационного периода. Осуществляя динамический контроль состояния постстернотомной раны, замену системы выполняют по истечению первых суток, затем на вторые, постепенно удлиняя временной интервал вакуум-терапии в зависимости от интенсивности экссудации постстернотомной раны и динамики фазы очищения.

4. На первые сутки после вторичной хирургической обработки и далее при каждой смене VAC-системы выполняется орошение бактериофагом стенок

постстернотомной раны, включая фрагменты рёбер и грудины, а также неадгезивного перевязочного материала. В зависимости от площади раневой поверхности на каждую перевязку требуется от 40 до 100 мл препарата. Одновременно больной проходит курс перорального приёма бактериофага за 30 мин до еды по 20 мл 3 раза в день в течение 10 суток.

5. У пациентов в тяжёлом состоянии с высоким операционно-анестезиологическим риском следует выбрать трёхэтапный подход к хирургическому лечению послеоперационного стерномедиастинита, ставя в приоритет стабилизацию больного.

6. У полиморбидных пациентов 3-го и 4-го класса по классификации ASA при закрытии постстернотомной раны стоит отдать предпочтение менее объёмным и травматичным реконструктивным вмешательствам, чтобы не усугубить состояние подобных больных как в ближайшем, так и в отдалённом периоде. Необходимо максимально использовать возможности пластического резерва местных тканей и больших грудных мышц.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АКШ – аортокоронарное шунтирование  
БиМКШ – бимаммарокоронарное шунтирование  
БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра  
ВХО – вторичная хирургическая обработка  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИРИ – иммунорегуляторный индекс  
КОЕ – колониеобразующие единицы  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
МКШ – маммарокоронарное шунтирование  
ПСМ – послеоперационный стерномедиастинит  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФК – функциональный класс  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
CD – кластер дифференцировки  
DSWI – глубокая стерральная раневая инфекция  
MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк  
MRSE – метициллин-резистентный эпидермальный стафилококк  
NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация  
SSWI – поверхностная стерральная раневая инфекция  
VAC – вакуум ассистированная терапия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимкин, В.Г. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы / В.Г. Акимкин, О.С. Дарбеева, В.Ф.Колков // Клиническая практика. – 2010. – № 4. – С. 48-54.
2. Акчурин, Р.С. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца / Р.С. Акчурин, Э.В. Власова, К.В. Мершин // Вестник РАМН. – 2012. – № 1. – С. 14-19.
3. Аналитический вестник Совета Федерации Федерального собрания РФ. Тема: Об актуальных проблемах борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями / сост. О.Б. Аникеева, О.В. Павленко, С.Н. Титов, Е.А. Фалецкая. – 2015. – № 44 (597). – 108 с.
5. Асланов, Б.И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам / Б.И. Асланов // Медицинский совет. – 2015. – № 13. – С. 106-111.
6. Белобородов, В.Б. Диагностика и антимикробная терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмам / В.Б. Белобородов, В.Г. Гусаров, А.В. Дехнич [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – № 1. – С. 52-83.
7. Белов, Ю.В. Хирургическое лечение послеоперационного гнойного стерномедиастинита / Ю.В. Белов, Р.Н. Комаров, С.В. Чернявский [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 3. – С. 11-16.
8. Бокерия, Л.А. Современные тенденции развития сердечно-сосудистой хирургии (20 лет спустя) / Л.А. Бокерия // Анналы хирургии. – 2016. – № 21 (1-2). – С. 10-18.
9. Бокерия, Л.А. Инфекция в кардиохирургии / Л.А. Бокерия, Н.В. Белобородова. – Москва: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. – 582 с.

10. Брюсов, П.Г. Фагопрофилактика и фаготерапия хирургических инфекций / П.Г. Брюсов, В.Ф. Зубрицкий, Р.Н. Исламов [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2017. – № 2 (87). – С. 9-13.
11. Вишневский, А.А. Хирургия грудной стенки / А.А. Вишневский, С.С. Рудаков, Н.О. Миланов. – Москва : Видар, 2005. – 312 с.
12. Вишневский, А.А. Современное многоэтапное хирургическое лечение больных хроническим послеоперационным стерномедиастинитом / А.А. Вишневский, А.А. Печетов // Практическая медицина. – 2010. – Т. 8, № 47. – С. 63- 65.
13. Галеев, Н.А. Результаты различных видов фиксации грудины после операций на сердце и аорте: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Н.А. Галеев. – Москва, 2017. – 24 с.
14. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. Б.Р. Гельфанда. – 4-е изд., доп. и перераб. – Москва: Медицинское информационное агенство, 2017. – 408 с.
15. Гельфанд, Б.Р. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей : российские национальные рекомендации / под ред. Б.Р. Гельфанда, В.А. Кубышкина, Р.С. Козлова, Н.Н. Хачатрян. – Москва, 2015. – 109 с.
16. Горбунов, В.А. Тактика ведения постстернотомного медиастинита у кардиохирургических пациентов / В.А. Горбунов, Р.К. Джорджикия, М.А. Мухарямов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 11. – С. 41-45.
17. Горбунов, В.А. Усовершенствование комплексного лечения послеоперационного медиастинита у кардиохирургических пациентов: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / В.А. Горбунов. – Нижний Новгород, 2019. – 23 с.
18. Горюнов С.В. Руководство по лечению ран методом управляемого отрицательного давления / С.В. Горюнов, И.С. Абрамов, Б.А. Чапарьян [и др.]. – Москва: Апрель, 2013. – 265 с.

19. Громов, М.И. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике / М.И. Громов // TERRA MEDICA. – 2006. – № 1. – С. 10-14.
20. Давыдов, Ю.А. Вакуум-терапия ран и раневой процесс / Ю.А. Давыдов, А.Б. Ларичев. – Москва: Медицина, 1999. – 160 с.
21. Даньков, Д.В. Торакооментопластика в хирургическом лечении больных с послеоперационным стерномедиастинитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Д.В. Даньков. – Москва, 2012. – 76 с.
22. Дрюккер, В.В. Бактериофаги и их функционирование в биопленках / В.В. Дрюккер, А.С. Горшкова // Известия Иркутского государственного университета. Серия : Биология. Экология. – 2012. – № 3. – С. 8-17.
23. Ильина, Т.С. Структурная организация и механизмы перемещений генных кассет, кодирующих резистентность к антибиотикам и факторы вирулентности бактерий / Т.С. Ильина // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2001. – № 1. – С. 3-12.
24. Ильина, Т.С. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов / Т.С. Ильина, Э.Р. Толордава, Ю.М. Романова // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2019. – № 37 (3). – С. 103-112.
25. Каншин Н.Н., Максимов Ю.М., Валенко А.В. Постоянная аспирация в профилактике нагноения послеоперационных ран // Вестн. хир. 1983. - № 7. - С. 15—18.
26. Кафтырева, Л.А. Принципы организации мониторинга устойчивости ведущих возбудителей внутрибольничных инфекций к антимикробным препаратам в учреждениях здравоохранения / Л.А. Кафтырева, Е.Н. Колосовская, Л.П. Зуева [и др.] // Федеральные клинические (методические) рекомендации. – Москва, 2014. – 36 с.
27. Керен, М.А. Результаты аортокоронарного шунтирования у больных с многососудистым поражением коронарных артерий и сахарным диабетом / М.А. Керен, И.Ю. Сигаев, Р.Р. Ярбеков [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – № 2. – С. 16-21.

28. Кохан, Е.П. Лечение послеоперационного медиастинита у кардиохирургических больных / Е.П. Кохан, Р.Н. Долгих, О.Н. Асанов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 127-131.

29. Кохан, Е.П. Оптимизация результатов лечения инфекционных осложнений стернотомной раны кардиохирургических больных / Е.П. Кохан, Р.Н. Долгих, О.Н. Асанов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 24-29.

30. Крастин О.А. Профилактика и лечение послеоперационного гнойного переднего медиастинита и протезно-клапанного эндокардита у больных ревматическими пороками сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.44 / О.А. Крастин. – Москва, 1989. – 36 с.

31. Кудряшов, В.В. Остеосинтез грудины после аортокоронарного шунтирования / В.В. Кудряшов, В.В. Плечев, Р.И. Ижбульдин, В.М. Юнусов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 6. – С.65-67.

32. Кузин, М.И. Количественный контроль микрофлоры гнойных ран / М.И. Кузин, И.И. Колкер, Б.М. Костюченко [и др.] // Хирургия. – 1980. – № 11. – С. 3-7.

33. Кузин, М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция : руководство для врачей / М.И. Кузин, Б.М. Костюченко. – Изд. 2-е. – Москва : Медицина, 1990. – С. 315-332.

34. Кютер, Э. Фаговая терапия: бактериофаги как антибиотики / Э. Кютер; пер. с англ. А.В. Иванова; науч. ред. Н.В. Скрипченко. – Санкт-Петербург, 2001. – 41 с.

35. Ларичев, А.Б. Вакуум-терапия ран: диалектика терминологического единства и разнообразия / А.Б. Ларичев // Вакуумная терапия ран у детей и взрослых : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Москва, 2013. – С. 35-36.

36. Лахно, В.М. Применение фаготерапии в хирургической практике / В.М. Лахно, В.Н. Бордуновский // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2001. – №1. – С. 122-125.

37. Леднев, П.В. Послеоперационный стерномедиастинит/ П.В. Леднев, Ю.В. Белов, А.В. Стоногин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 4. – С. 84-89.

38. Медведчиков-Ардия, М.А. Совершенствование двухэтапной хирургической тактики в лечении пациентов с постстернотомным медиастинитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / М.А. Медведчиков-Ардия. – Самара, 2018. – 24 с.

39. Митиш, В.А. Опыт хирургического лечения хронического послеоперационного остеомиелита грудины и ребер после миниинвазивной реваскуляризации миокарда / В.А. Митиш, О.Ю. Усу-Вуйю, Ю.С. Пасхалова [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка. – 2015. – № 2. – С. 46-58.

40. Митиш, В.А. 45-летие отдела ран и раневых инфекций Института хирургии им. А. В. Вишневского / В.А. Митиш, Ю.С. Пасхалова, Л.А. Блатун [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка. – 2018. – №2. – С. 6-31.

41. Назарян, К.Э. Хирургическая профилактика осложнений срединной стернотомии после операций на сердце: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.26 / К.Э. Назарян. – Москва, 2012. – 24 с.

42. Нагибина, И.А. Послеоперационные инфекционные осложнения срединной стернотомии у пациентов с патологией углеводного обмена / И.А. Нагибина, И.Н. Литвинова, Бикинина Г.Ш. [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 66-70.

43. Оболенский, В.Н. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции / В.Н. Оболенский, А.Ю. Семенистый, В.Г. Никитин [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 17. – С. 1064-1072.

44. Оболенский, В.Н. Методы пролонгированной локальной антибактериальной терапии и локального отрицательного давления в лечении инфекционных раневых осложнений стернотомии: аналитический обзор,

клинические примеры / В.Н. Оболенский, Д.В. Золотарёв // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2016. – № 2. – С. 71-79.

45. Овакимян, А.Г. Факторы риска развития инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства в период пребывания в стационаре и после выписки из него у пациентов с коронарным шунтированием на работающем сердце / А.Г. Овакимян, С.Ф. Казарян, М.П. Шатахян [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 3. – С. 32-35.

46. Онищенко, Г.Г. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания / Г.Г. Онищенко; Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. – Москва, 2004. – 91 с.

47. Парфенюк, Р.Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.07 / Р.Л. Парфенюк. – Москва, 2004. – 24 с.

48. Печетов А.А. Методы соединения грудины различными материалами после срединной стернотомии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / А.А. Печетов. – Москва, 2010. – 130 с.

49. Печетов, А.А. Лапароскопически ассистированная торакооментопластика в реконструкции обширных дефектов передней грудной стенки / А.А. Печетов, Ю.С. Есаков, М.А. Маков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 8. – С. 18-23.

50. Попов, Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии: частота развития, факторы риска, этиология, особенности патогенеза, оптимизация диагностики / Д.А. Попов // Анналы хирургии. – 2011. – № 5. – С. 10-14.

51. Порханов, В.А. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных послеоперационным медиастинитом и остеомиелитом грудины и ребер / В.А. Порханов, В.А. Кубышкин, В.Д. Паршин [и др.]. – Краснодар, Москва, 2014. – 26 с.

52. Порханов, В.А. Современная тактика лечения послеоперационных стерномедиастинитов с использованием вакуумных повязок / В.А. Порханов, И.С. Поляков, А.Л. Коваленко, А.А. Сирота // Раны и раневые инфекции : материалы I Междунар. конгр. – Москва, 2012. – С. 277-278.

53. Потемкин, А.В. Особенности комплексной диагностики и хирургической тактики в лечении послеоперационного стерномедиастинита / А.В. Потемкин, В.Э. Цейликман, А.И. Синицкий // Гений ортопедии. – 2011. – № 4. – С. 67-70.

54. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. – Москва : Перо, 2018. – 156 с.

55. Салмина, Т.А. Опыт применения пиобактериофага поливалентного очищенного для лечения гнойных ран при длительном и неэффективном лечении антибактериальными препаратами / Т.А. Салмина, А.И. Цыгипало, А.С. Шкода // Трудный пациент. – 2016. – № 10-11. – С. 5-11.

56. Слесаренко, С.С. Медиастинит / С.С. Слесаренко, В.В. Агапов, В.А. Прелатов. – Москва: Медпрактика, 2005. – 200 с.

57. Суворов, В.В. Профилактика стеральной инфекции у кардиохирургических пациентов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.26 / В.В. Суворов. – Санкт-Петербург, 2017. – 19 с.

58. Фогт, П.Р. Элиминация стеральной инфекции в кардиохирургии: метод. рекомендации / П.Р. Фогт, Г.Г. Хубулава, С.П. Марченко. – Санкт-Петербург: Б. Браун Медикал, 2012. – С. 12-18.

59. Фургал, А.А. Сравнительная оценка постоянного и переменного режима вакуум-терапии в лечении послеоперационных стерномедиастинитов у кардиохирургических пациентов / А.А. Фургал, Р.М. Муратов, С.П. Щава [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 71-78.

60. Хайруллин, И.Н. Роль микрофлоры хирургического отделения в развитии послеоперационных осложнений хирургических ран и их коррекция с

помощью бактериофагов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / И.Н. Хайруллин. – Казань, 2003. – 19 с.

61. Хубулава, Г.Г. Прогнозирование вероятности развития стернальной инфекции у кардиохирургических пациентов / Г.Г. Хубулава, Н.Н. Шихвердиев, П.Р. Фогт [и др.] // Вопросы общей и частной хирургии. – 2018. – Т. 177, № 1. – С. 11-15. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-11-15.

62. Хубулава, Г.Г. Результаты применения методики элиминации стернальной инфекции у кардиохирургических пациентов / Г.Г. Хубулава, Н.Н. Шихвердиев, П.Р. Фогт [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 5. – С. 57-60.

63. Чарышкин, А.Л. Пути решения проблемы гнойно-воспалительных осложнений срединной стернотомии / А.Л. Чарышкин, А.Н. Юдин // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 47-55.

64. Чикинев, Ю.В. Оптимизация диагностики и лечения больных вторичным острым медиастинитом различной этиологии / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, Т.С. Колесникова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35, № 1. – С. 76-79.

65. Чушков, Ю.В. Бактериофаги в лечении и профилактике инфекционных заболеваний / Ю.В. Чушков // Фарматека. – 2011. – № 6. – С. 34-41.

66. Шихвердиев, Н.Н. Интраоперационное местное применение антибиотиков для профилактики стернальной инфекции в кардиохирургии / Н.Н. Шихвердиев, Г.Г. Хубулава, С.П. Марченко, В.В. Суворов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 69-72.

67. Шляпников, С.А. Антибиотик-ассоциированный колит - новая проблема в хирургии / С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, И.М. Батыршин И.М. [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15. № 2. – С. 138-143.

68. Яковлев, С.В. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование

ЭРГИНИ / С.В. Яковлев, М.П. Суворова, В.Б. Белобородо [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 5-6. – С. 32-42.

69. Abboud, C.S. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery / C.S. Abboud, S.B. Wey, V.T. Baltar // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77, № 2. – P. 676-683.

70. Adam, B. Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis* / B. Adam, G.S. Baillie, L.J. Douglas // J. Med. Microbiol. – 2002. – Vol. 51, № 4. – P. 344-349.

71. Akil, A. Strategies for the treatment of postoperative sternal infections / A. Akil, P. Schnorr, K. Wiebe // Zentralbl. Chir. – 2016. – Vol. 141, № 1. – P. 93-101. – [Article in German].

72. Alhalawani Adel M.F. and Towler Mark R. A review of sternal closure techniques // Journal of Biomaterials Applications. - 2013. - 28(4). - P. 483–497.

73. Al-Wrafy, F. Pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa* – the role of biofilm in pathogenicity and as a target for phage therapy / F. Al-Wrafy, E. Brzozowska, S. Gorska, A. Gamian // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2016. – Vol. 70. – P. 78-91.

74. Argenta, L.C. Vacuum assisted closure. A new method for wound control and treatment: clinical experience / L.C. Argenta, M.J. Morykwas // Ann. Plast. Surg. – 1997. – Vol. 38, № 3. – P. 563-577.

75. Asimakopoulos, G. Mechanisms of the systemic inflammatory response / G. Asimakopoulos // Perfusion. – 1999. – Vol. 14, № 4. – P. 269-277.

76. Atkins, B.Z. Does method of sternal repair influence long-term outcome of postoperative mediastinitis? / B.Z. Atkins, M.W. Onaitis, K.A. Hutcheson [et al.] // Am. J. Surg. – 2011. – Vol. 202, № 5. – P. 565-567.

77. Badawy, M.A. Deep sternal wound infection after coronary artery bypass: How to manage? / M.A. Badawy, F.A. Shammari, T. Aleinati [et al.] // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2014. – Vol. 22, № 6. – P. 649-654.

78. Baillot R. Impact of deep sternal wound infection management with vacuum-assisted closure therapy followed by sternal osteosynthesis: a 15-year review of 23 499

sternotomies / R. Baillot, D. Cloutier, L. Montalin // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2010. – Vol. 37, № 4. – P. 880-887.

79. Barrow, P.A. Bacteriophage therapy and prophylaxis rediscovery and renewed assessment of potential / P.A. Barrow, J.S. Soothill // *Trends Microbiol.* – 1997. – Vol. 5, № 7. – P. 268-271.

80. Bilal, M.S. Cardiac reoperation in a patient who previously underwent omentoplasty for postoperative mediastinitis: a case report / M.S. Bilal, O. Gerer, A. Kirbas [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 35-36.

81. Bitkover, C.Y. Mediastinitis after cardiovascular operations: a case-control study of risk factors / C.Y. Bitkover, B. Gardlund // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – Vol. 65, № 1. – P. 36-40.

82. Bonacchi, M. Deep sternal infections after in situ bilateral internal thoracic artery grafting for left ventricular myocardial revascularization: predictors and influence on 20-year outcomes / M. Bonacchi, E. Prifti, M. Bugetti [et. al.] // *J. of Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10, № 9. – P. 5208-5221.

83. Borger, M.A. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes / M.A. Borger, V. Rao, R.D. Weisel [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – Vol. 65, № 4. – P. 1050-1056.

84. Braxton, J.H. 10-year follow-up of patients with and without mediastinitis / J.H. Braxton, C.A. Marrin, P.D. McGrath [et al.] // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 70-76.

85. Carmelli, Y. Strategies for managing today's infections / Y. Carmelli // *Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, Suppl. 3. – P. 22-31.

86. Carrier, M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a cardiac surgical unit / M. Carrier, R. Marchand, P. Auger [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 123, № 1. – P. 40-44.

87. Cayci, C. Risk analysis of deep sternal wound infections and their impact on long-term survival: a propensity analysis / C. Cayci, M. Russo, F.H. Cheema [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* – 2008. – Vol. 61, № 3. – P. 294-301.

88. Chan, K. Phage cocktails and the future of phage therapy / K. Chan, S.T. Abedon, C. Los-Carillo // *Future Microbiol.* – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. 769-783.
89. Chanishvili, N. A literature review of the practical application of bacteriophage research / N. Chanishvili. – New York : Nova Science Publishers, 2012. – 292 p.
90. Cimochoowski, G.E. Intranasal mupirocin reduces sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics / G.E. Cimochoowski, M.D. Harostock, R. Brown [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71, № 5. – P. 1572-1579.
91. Cobo, J. Infection of sternal wound in heart surgery: analysis of 1000 operations / J. Cobo, J.M. Aguado, J. Cortina [et al.] // *Med. Clin. (Barc).* – 1996. – Vol. 106, № 11. – P. 401-404.
92. Cohen, M. Median sternotomy wound complication: the effect of reconstruction on lung function / M. Cohen, Y. Yaniv, J. Weiss [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* – 1997. – Vol. 39, № 1. – P. 36-43.
93. Crabthree, T.D. Multivariate analysis of risk factors for deep and superficial sternal infection after coronary artery bypass grafting at tertiary care medical center / T.D. Crabthree, J.E. Codd, V.J. Fraser, M.S. Bailey // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 53-61.
94. D'Agostino, D. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery pathophysiology risk factors and prevention / D. D'Agostino, C. Lacatena [et al.] // *Acta Med. Mediterranea.* – 2015. – Vol. 31, № 6. – P. 1311-1314.
95. De Brabandere, K. Negative-pressure wound therapy and laparoscopic omentoplasty for deep sternal wound infections after median sternotomy / K. De Brabandere, D. Jacobs-Tulleneers-Thevissen, J. Czapla [et al.] // *Tex. Heart Inst. J.* – 2012. – Vol. 39, № 3. – P. 367-371.
96. De Caridi, G. VAC therapy for the treatment of complex wounds after cardiothoracic surgery / G. De Caridi, R. Serra, M. Massara [et al.] // *Int. Wound J.* – 2016. – Vol. 13, № 5. – P. 759-762.
97. De Paulis, R. The effect of bilateral Internal thoracic artery harvesting on superficial and deep sternal infection: The role skeletonization / R. de Paulis, S. de

Notaris, R. Scaffa [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 129, № 3. – P. 536-543.

98. Denas, G. Effectiveness and safety of oral anticoagulation with non-vitamin K antagonists compared to well-managed vitamin K antagonists in naive patients with non-valvular atrial fibrillation: Propensity score matched cohort study / G. Denas, N. Gennaro, E. Ferroni [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 249. – P. 198-203.

99. Deniz, H. Treatment outcomes of postoperative mediastinitis in cardiac surgery; negative pressure wound therapy versus conventional treatment / H. Deniz, G. Gokaslan, Y. Arslanoglu [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 67-68.

100. Diez, C. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery – a retrospective analysis of 1700 patients / C. Diez, D. Koch, O. Kuss [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2007. – Vol. 2, № 1. – P. 23-24.

101. Dodds Ashley, E.S. Risk factors for postoperative mediastinitis due to methicillin-resistant staphylococcus aureus / E.S. Dodds Ashley, D.N. Carroll, J.J. Engemann [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 38, № 11 – P. 1555-1560.

102. Domingo-Calap, P. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era / P. Domingo-Calap, J. Delgado-Martinez // *Antibiotics.* – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. 66-82.

103. Dornseifer, U. Arteriovenous Loop-Independent Free Flap Reconstruction of Sternal Defects after Cardiac Surgery / U. Dornseifer, C. Kleeberger, D. Ehrl [et al.] // *J. Reconstr. Microsurg.* – 2016. – Vol. 32, № 7. – P. 506-512.

104. Durrleman, N. Sternotomy / N. Durrleman, G. Massard // *Multimed. Man. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 810. – P. 190-197.

105. El Oakley, R.M. Post-operative mediastinitis: classification and management / R.M. El Oakley, J.E. Wright // *Ann. Thorac. Surg.* – 1996. – Vol. 61. – P. 1036-1046.

106. Elawadi, M.A. Vacuum-assisted closure system in treatment of postoperative mediastinitis / M.A. Elawadi, F. Oueida // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2013. – Vol. 21, № 6. – P. 708-712.

107. Engelman, R. Workforce on Evidence-Based Medicine, Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice / R. Engelman, D. Shahian, R. Shemin [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 83, № 4. – P. 1569-1576.

108. Ennker, I.C. Management of sterno-mediastinitis / I.C. Ennker, J.C. Ennker // HSR Proc. Int. Care Cardiovasc. Anesth. – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 233-241.

109. Ersoz, G. Comparison and evaluation of experimental mediastinitis models: Precolonized foreign body implants and bacterial suspension inoculation seems promising / G. Ersoz, B.N. Aytacoglu, N. Sucu [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2006. – Vol. 6, № 1. – P. 76-77.

110. Fakih, M.G. Increase in the rate of sternal surgical site infection after coronary artery bypass graft: a marker of higher severity of illness / M.G. Fakih, M. Sharma, R. Khatib [et al.] // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 655-660.

111. Farinas, M.C. Suppurative mediastinitis after open-heart surgery: a case-control study covering a seven-year period in Santander, Spain / M.C. Farinas, F. Gald Peralta, J.M. Bernal [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 20, № 2. – P. 272-279.

112. Farrell, D.J. In Vitro Activity of Ceftaroline against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: A review of published studies and the AWARE Surveillance Program (2008-2010) / D.J. Farrell, M. Castanheira, R.E. Mendes [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 55 (S3). – P. S206-214.

113. Fatureto, M.C. Acute mediastinitis. Retrospective analysis of 21 cases / M.C. Fatureto, M.A. Jr. Das Neves, T.C. De Santana // J. Bras. Pneumol. – 2005. – Vol. 31, № 4. – P. 307-311.

114. Fowler, V.C. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery / V.C. Fowler, S.M. O Brain, L.H. Muhlbaier [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1358-1365.
115. Franco, S. Use of steel bands in sternotomy closure: implications in high-risk cardiac surgical population / S. Franco, A.M. Herrera, M. Atehortua [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 200-205.
116. Furnary, A.P. Continuous Intravenous Insulin Infusion Reduced the Incidence of Deep Sternal Wound Infection in Diabetic Patients after Cardiac Surgical Procedures / A.P. Furnary, K.J. Zerr, G.L. Grunkemeier [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 67. – P. 352-360.
117. Gardlund, B. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery – microbiology and pathogenesis / B. Gårdlund, C.Y. Bitkover, J. Vaage // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 21 – P. 825-830.
118. Gaudreau, G. Recurrent sternal infection following treatment with negative pressure wound therapy and titanium transverse plate fixation / G. Gaudreau, V. Costache, C. Houde, D. Cloutier, L. Montalin, P. Voisine, R. Baillet // *Eur J Cardiothorac. Surg.* – 2010. - Vol. 37. – P. 888–892.
119. Gordon, R.J. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery / R.J. Gordon, M. Miragaia, A.D. Weinberg [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205. – P. 1391-1398.
120. Gorenek, B. Recent scientific documents from the European Heart Rhythm Association (EHRA) / B. Gorenek, G.Y. Lip // *Europace*. – 2015. – Vol. 17, № 8. – P. 1161-1163.
121. Górski, A. Phage as a modulator of immune responses: practical implications for phage therapy/ R. Miedzybrodzki, J. Borysowski, K. Dabrowska [et al.] // *Adv Virus Res.* – 2012. – № 83. – P. 41–71. doi: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00002-5.
122. Graffunder, E.M. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of

antimicrobials / E.M. Graffunder, R.A. Venezia // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2002. – Vol. 49, № 6. – P. 999-1005.

123. Gummert, J.F. Mediastinitis and cardiac surgery--an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients / J.F. Gummert, M.J. Barten, C. Hans [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 50, № 2. – P. 87-91.

124. Gustafsson, R.I. Deep sternal wound infection: a sternal-sparing technique with vacuum-assisted closure therapy / R.I. Gustafsson, J. Sjogren, R. Ingemansson // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 76, № 6. – P. 2048-2053.

125. Harrington, G. Surgical-site infection rates and risk factor analysis in coronary artery bypass graft surgery / G. Harrington, P. Russo, D. Spelman [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 25, № 6 – P. 472-476.

126. Heilmann, C. Wound complications after median sternotomy: a single-centre study / C. Heilmann, R. Stahl, C. Schneider [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 16, № 5. – P. 643-648.

127. Hountis, P. The Hanuman syndrome and the greater omentum's transposition for the management of mediastinitis / P. Hountis, M. Chountis, K. Hatziveis [et al.] // *Official Journal of Balkan Military Medical Committee.* — 2012. — Vol. 15, № 4. — P. 289-142.

128. Hussey, L.C. Development of the Sternal Wound Infection Prediction Scale / L.C. Hussey, B. Leeper, L.S. Hynan // *Heart Lung. J. Crit. Care.* – 1998. – Vol. 27, № 5. – P. 326-336.

129. International Conference on Harmonisation (ICH) Guidelines // *Good Clin. Pract. J.* – 1998. – Vol. 5, № 4. – P. 27-37.

130. Jabra-Rizk, M.A. Fungal biofilms and drug resistance / M.A. Jabra-Rizk, W.A. Falkler, T.F. Meiller // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 14-19.

131. Jolles, H. Mediastinitis following median sternotomy: CT findings / H. Jolles, D.A. Henry, J.P. Roberson [et al.] // *Radiology.* – Vol. 201, № 2. – P. 463-466.

132. Jones, G. Management of the infected median sternotomy wound with muscle flaps. The Emory 20-year experience / G. Jones, M.J. Jurkiewicz, J. Bostwick [et al.] // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 225, № 6. – P. 766-778.

133. Julian, O.C. The median sternal incision in intracardiac surgery with extracorporeal circulation: a general evaluation of its use in heart surgery / O.C. Julian, M. Lopez-Belio, W.S. Dye // *Surgery.* – 1957. – Vol. 42, № 4. – P. 753-762.

134. Jurkiewicz, M.J. Infected median sternotomy wound. Successful treatment by muscle flaps / M.J. Jurkiewicz, J. Bostwick, T.R. Hester [et al.] // *Ann. Surg.* – 1980. – Vol. 191, № 6. – P. 738-743.

135. Kaczkowski, H. Use of bacteriophages in the treatment of chronic bacterial diseases / H. Kaczkowski, B. Weber-Dabrowska, M. Dabrowski [et al.] // *Wiad. Lek.* – 1990. – Vol. 43, № 3-4. – P. 136-141. – [Article in Polish].

136. Kagen, J. Risk factors for mediastinitis following median sternotomy in children / J. Kagen, E. Lautenbach, W.B. Bclker [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2007. – Vol. 26, № 7. – P. 613-618.

137. Krabatsch, T. Poststernotomy mediastinitis treated by transposition of the greater omentum / T. Krabatsch, R. Hetzer // *J. Card. Surg.* – 1995. – Vol. 10, № 6. – P. 637-643.

138. Kramer, R. Glycemic control and reduction of deep sternal wound infection rates: a multidisciplinary approach / R. Kramer, R. Groom, D. Weldner [et al.] // *Arch Surg.* – 2008. – Vol. 143, № 5. – P. 451-456.

139. Kutateladze, M. Bacteriophages as potential new therapeutics or supplement antibiotics / M. Kutateladze, R. Adamia // *Trends Biotechnol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 591-595.

140. Laffey, J.G. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist / J.G. Laffey, J.F. Boylan, D.C. Cheng // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 97, № 1. – P. 215-252.

141. Lee, A.B. Total excision of the sternum and thoracic pedicle transposition of the greater omentum; useful strategems in managing severe mediastinal infection

following open heart surgery / A.B.Jr. Lee, G. Schimert, S. Shaktin [et al.] // *Surgery*. – 1976. – Vol. 80, № 4. – P. 433-436.

142. Lee, J.C. Primary sternal closure with titanium plate fixation: plastic surgery effecting a paradigm shift / J.C. Lee, J. Raman, D.H. Song // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2010. – Vol. 125, № 6. – P. 1720-1724.

143. Lemaigen, A. Sternal wound infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation / A. Lemaigen, G. Birgand, W. Ghodhbane [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015. – Vol. 21, № 7. – P.674-677.

144. Levy, A.S. Sternal Wound Reconstruction Made Simple / A.S. Levy, J.A. Ascherman // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. – 2019. – Vol. 7, №11:e2488 doi: 10.1097

145. Listewnik, M.J. The Use of Vacuum-Assisted Closure in Purulent Complications and Difficult-To-Heal Wounds in Cardiac Surgery / M.J. Listewnik, P. Sielicki, K. Mokrzycki [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 643-650.

146. Litmathe, J. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk / J. Litmathe, U. Boeken, G. Bohlen // *Hellenic. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 52, № 6. – P. 493-500.

147. Long, C.B. Postoperative mediastinitis in children: epidemiology, microbiology and risk factors for Gram-negative pathogens / C.B. Long, S.S. Shah, E. Lautenbach [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis J.* – 2005. – Vol. 24, № 4. – P. 315-319.

148. Loop, F.D. J.Maxwell Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care / F.D. Loop, B.W. Lytle, D.M. Cosgrove [et al.] // *J. Ann Thorac Surg.* – 1990. – Vol. 49, № 2. – P. 179-186.

149. Lu, J.C. Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery / J.C. Lu, A.D. Grayson, P. Jha [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2003. – Vol. 23, № 6. – P. 943-949.

150. Malani, P.N. Candida albicans sternal wound infections: a chronic and recurrent complication of median sternotomy/ P.N. Malani, S.A. McNeil, S.F. Bradley, C.A. Kauffman // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 35, № 11. – P. 1316-1320.
151. Maleb, A. Postoperative mediastinitis due to Candida tropicalis: first reported case in Morocco / A. Maleb, F. Nya, B. Amahzoune [et al.] // *J. Mycol. Med.* – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 225-228.
152. Manniën, J. Surveillance and epidemiology of surgical site infections after cardiothoracic surgery in The Netherlands, 2002–2007 / J. Manniën, J.C. Wille, J.J. Kloek [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 141, № 4. – P. 899-904.
153. Meeks, M.D. Poststernotomy mediastinitis and the role of broken steel wires: retrospective study / M.D. Meeks, P.W. Lozekoot, S.E. Verstraeten [et al.] // *Innovations (Phila.)*. – 2013. – № 8. – P.219-224
154. Mekontso-Dessap, A. Poststernotomy mediastinitis due to Staphylococcus aureus: comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible cases / A. Mekontso-Dessap, M. Kirsch, C. Brun-buisson, D. Loisançe // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32, № 6. – P. 877-883.
155. Milano, C.A. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. Risk factors and long-term survival / C.A. Milano, K. Kesler, N. Archibald [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92, № 8. – P. 2245-2251.
156. Milho, C. Antimicrobial assessment of phage therapy using a porcine model of biofilm infection / C. Milho, M. Andrade, D. Vilas Boas, D. Alves, S. Sillankorva // *Int. J. Pharm.* – 2019. – Vol. 557. – P. 112–123.
157. Milton, H. Mediastinal surgery / H. Milton // *Lancet.* – 1897. – Vol. 1. – P. 872-875.
158. Modrau, I.S. Emerging role of Candida in deep sternal wound infection / I.S. Modrau, T. Ejlersen, B.S. Rasmussen // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88, № 6. – P. 1905-1909.

159. Morgante, A. Deep sternal wound infections: a severe complication after cardiac surgery / A. Morgante, F. Romeo // *Il Giornale di chirurgia*. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 33-36.

160. Morykwas, M.J. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation / M.J. Morykwas, L.C. Argenta, E.I. Shelton-Brown // *Ann. Plast. Surg.* – 1997. – Vol. 38, № 6. – P. 553-562.

161. Moues, C.M. A review of topical negative pressure therapy in wound healing: sufficient evidence? [Text] / C.M. Moues, F. Heule, S.E. Hovius // *Am J Surg.* – 2011. – Vol. 201. – P. 544–556.

162. Ogawa, S. Continuous postoperative insulin infusion reduces deep sternal wound infection in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting using bilateral internal mammary artery grafts: a propensitymatched analysis / S. Ogawa, Y. Okawa, K. Sawada [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2016. – Vol. 49, № 2. – P. 420-426.

163. Olbrecht, V.A. Clinical outcomes of noninfectious sternal dehiscence after median sternotomy / V.A. Olbrecht, C.J. Barreiro, P.N. Bonde [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 82, № 3. – P. 902-907.

164. Olsson, E. Coagulase-negative staphylococci isolated from sternal wound infections after cardiac surgery: attachment to and accumulation on sternal fixation stainless steel wires / E. Olsson, O. Friberg, N. Venizelos [et al.] // *APMIS.* – 2007. – Vol. 115, № 2. – P. 142-151.

165. Osada, H. Candidal mediastinitis successfully treated using vacuumassisted closure following open-heart surgery / H. Osada, H. Nakajima, M. Morishima, T. Su // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 14, № 6. – P. 872-874.

166. Parasion, S. Bacteriophages as an alternative strategy for fighting biofilm development / S. Parasion, M. Kwiatek, R. Gryko [et al.] // *Polish. J. Microbiol.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 137-145.

167. Pericleous, A. Assessment of vacuum-assisted closure therapy on the wound healing process in cardiac surgery / A. Pericleous, G. Dimitrakakis, R. Photiades, U.O. von Oppell // *Int. Wound. J.* – 2016. – Vol. 13, № 6. – P. 1142-1149.

168. Petzina, R. Negative pressure wound therapy for post-sternotomy mediastinitis reduces mortality rate and sternal re-infection rate compared to conventional treatment / R. Petzina, J. Hoffmann, A. Navasardyan [et al.] // *Eur. J. CardioThorac. Surg.* – 2010. – Vol. 38, № 1. – P. 110-113.

169. Pinto, A.M Bacteriophages for Chronic Wound Treatment: from Traditional to Novel Delivery Systems / A.M. Pinto, M.A. Cerqueira, M. Bañobre-López, L.M. Pastrana, S. Sillankorva // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12, №2. – P.235. doi: 10.3390/v12020235.

170. Pires, D.P. Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections / D.P. Pires, L. Melo, D. Vilas Boas [et al.] // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2017. – Vol. 39. – P. 48-56.

171. Sá, M.P. Postoperative mediastinitis in cardiovascular surgery postoperation. Analysis of 1038 consecutive surgeries / M.P. Sá, D.O. Silva, E.N. Lima [et al.] // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 19-24.

172. Procedures for the collection of arterial blood specimens: GP43-A4; Approved Standard – Fourth Edition / Clinical and Laboratory Standards Institute. – 2004. – Vol. 24, № 28. – 12 p.

173. Redzek, A. Predictors for hospital readmission after cardiac surgery / A. Redzek, M. Mironicki, A. Gvozdenović [et al.] // *J. Card. Surg.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 1-6.

174. Rich, J.B. Making a business case for quality by regional information sharing involving cardiothoracic surgery / J.B. Rich, A.M. Speir, E.Jr. Fonner // *Am. Heart Hosp. J.* – 2006. – Vol. 4, № 2. – P. 142-147.

175. Ridderstolpe, L. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality / L. Ridderstolpe, H. Gill, H. Granfeldt [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2001 – Vol. 20, № 6. – P. 1168-1175.

176. Risnes, I. Mediastinitis after coronary artery bypass grafting risk factors and long-term survival / I. Risnes, M. Abdelnoor, S.M. Almdahl, J.L. Svennevig // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 89, № 5. – P. 1502-1510.

177. Robicsek, F., The prevention and treatment of sternum separation following open-heart surgery/ F. Robicsek, H.K. Daugherty, J.W. Cook // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1977. – Vol.73, №2. - P. 267–268.

178. Robicsek, F. Complication of midline sternotomy/ F. Robicsek // *Thoracic Surgery.*—2002.—Vol. 51.—P.1351—1392.

179. Robinson, P.J. ASCTS Database Committee. Factors associated with deep sternal wound infection and haemorrhage following cardiac surgery in Victoria / P.J. Robinson, B. Billah, K. Leder, C.M. Reid // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 6. – P. 167-171.

180. Rocco, G. Postoperative local morbidity and the use of vacuum-assisted closure after complex chest wall reconstructions with new and conventional materials / G. Rocco, N. Martucci, A. La Rocca [et al.] // *Ann. Thorac Surg.* – 2014. – Vol. 98, № 1. – P. 291-296.

181. Rodriguez-Hernandez, M.J. Suppurative mediastinitis after open-heart surgery: a comparison between cases caused by Gram-negative rods and by Gram-positive cocci / M.J. Rodriguez-Hernandez, A. de Alarcon, J.M. Cisneros [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 1997. – Vol. 3, № 5. – P. 523-530.

182. Rogers, S.O. The role of perioperative hyperglycemia in postoperative infections / S.O. Rogers, M.J. Zinner // *Adv. Surg.* – 2009. – Vol. 43. – P. 103-109.

183. Sabik, J.F. Occurrence and risk factors for reintervention after coronary artery bypass grafting / J.F. Sabik, E.H. Blackstone, B.W. Lytle [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, Suppl. 1. – P. 454-460.

184. Sachithanandan, A. Deep sternal wound infection requiring revision surgery: impact on mid-term survival following cardiac surgery / A. Sachithanandan, P. Nanjaiah, P. Nightingale [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 673-678.

185. Sakamoto, H. Risk factors and treatment of deep sternal wound infection after cardiac operation / H. Sakamoto, I. Fukuda, M. Oosaka, H. Nakata // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 9, № 4. – P. 226-232.

186. Sarr, M.G. Mediastinal infection after cardiac surgery / M.G. Sarr, V.L. Gott, T.R. Townsend // *Ann. Thorac. Surg.* – 1984. – Vol. 38, № 4. – P.415-423.

187. Schimmer, C. Management of poststernotomy mediastinitis: experience and results of different therapy modalities. Review / C. Schimmer, S.P. Sommer, M. Bensch [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 56, № 4. – P. 200-204.

188. Sears, E.D. Impact of deep sternal wound infection on mortality and resource use: a population-based study / E.D. Sears, L. Wu, J.F. Waljee [et al.] // *World J. Surg.* – 2016. – Vol. 40, № 11. – P. 2673-2680.

189. Seth, A.K.; Geringer, M.R.; Nguyen, K.T.; Agnew, S.P.; Dumanian, Z.; Bacteriophage therapy for *Staphylococcus aureus* biofilm-infected wounds: A new approach to chronic wound care / A.K. Seth, M.R. Geringer, K.T. Nguyen [et al.]. – *Plast. Reconstr. Surg.* – 2013. – Vol. 131. – P. 225–234.

190. Sharma, R. A modified parasternal wire technique for prevention and treatment of sternal dehiscence / R. Sharma, D. Puri, B.P. Panigrahi [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 77, № 1. – P. 210-213.

191. Shima, S. Vacuum-assisted Closure (VAC) Treatment for Sternal Infection in a Patient after Cardiovascular Surgery; Report of a Case / S. Shima, K. Okamura, S. Morizumi [et al.] // *Kyobu Geka.* – 2015. – Vol. 68, № 3. – P. 225-228. – [Article in Japanese].

192. Shumacker, H.B. Continuous antibiotic irrigation in the treatment of infection / H.B. Shumacker, Jr.I. Mandelbaum // *Arch. Surg.* – 1963. – Vol. 86. – P. 384-387.

193. Singh, K Overview and management of sternal wound infection / K. Singh, E. Anderson, J.G. Harper // *Semin. Plast. Surg.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 25-33.

194. Snyder, C.W. Primary sternal plating to prevent sternal wound complications after cardiac surgery: early experience and patterns of failure /

C.W. Snyder, L.A. Graham, R.E. Byers [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 763-766.

195. Song, D.H. Primary sternal plating in high-risk patients mediastinitis / D.H. Song, R.F. Lohman, J.D. Renucci [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2004. – Vol. 26, № 2. – P. 367-372.

196. Spelman, D.W. Risk factors for surgical wound infection and bacteraemia following coronary artery bypass surgery / D.W. Spelman, P. Russo, G. Harrington [et al.] // *Aust. N Z J. Surg.* – 2000. – Vol. 70, № 1. – P. 47-51.

197. Spindler, N. Complication management after interventions on thoracic organs: deep sternal wound infections / N. Spindler, S. Lehmann, H.U. Steinau [et al.] // *Chirurg.* – 2015. – Vol. 86, № 3. – P. 228-233.

198. Steingrimsson, S. Negative-pressure wound therapy for deep sternal wound infections reduces the rate of surgical interventions for early re-infections / S. Steingrimsson, M. Gottfredsson, I. Gudmundsdottir [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 406-410.

199. Stevens, D.L. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America // D.L. Stevens, A.L. Bisno, H.F. Chambers [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59, № 2. – P. e10-e52.

200. Tacconelli, E. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics // E. Tacconelli, N. Margrini // Available online: [https://www.who.int/medicines/publications/WHOPPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO](https://www.who.int/medicines/publications/WHOPPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO) (accessed on 10 January 2020).

201. Takahara, S. Efficacy and haemodynamic effects of vacuum-assisted closure for post-sternotomy mediastinitis in children / S. Takahara, S. Sai, T. Kagatani, A. Konishi // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 19, № 4. – P. 627-631.

202. Tarzia, V. Impact of vacuum-assisted closure therapy on outcomes of sternal wound dehiscence / V. Tarzia, M. Carrozzini, G. Bortolussi [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 70-75.

203. Tassi, V. Mediastinitis and sternal prosthesis infection successfully treated by minimally invasive omental flap transposition / V. Tassi, S. Ceccarelli, J. Vannucci, F. Puma // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 30.
204. Tegnell, A. Coagulase-negative staphylococci and sternal infections after cardiac operation / A. Tegnell, C. Aren, L. Ohman // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69, № 4. – P. 1104-1109.
205. The Parisian Mediastinitis Study Group. Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective, multicenter study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 111. – P. 1200-1207.
206. Upton, A. Staphylococcal post-sternotomy mediastinitis: five year audit / A. Upton, S.A. Roberts, P. Milsom, A.J. Morris // *ANZ J Surgery.* – 2005. – Vol. 74, № 4. – P. 198-203.
207. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document / World Union of Wound Healing Societies' Initiative, Expert Working Group // *Int. Wound J.* – 2008. – Vol. 5, № s4. – P. 19-29.
208. Valerio, N. Effects of single and combined use of bacteriophages and antibiotics to inactivate *E. coli* / N. Valerio, A. Upton, S.A. Roberts [et al.] // *Virus Res.* – 2017. – Vol. 240. – P. 8-17.
209. Valla, J. Mediastinitis aftercardiac surgery. A 10-year evaluation (1985–1995) / J. Valla, H. Corbineau, T. Langanay [et al.] // *Ann. Cardiol. Angeiol.* – 1996. – Vol. 45, № 7. – P.369-376.
210. Van Eck, F.M. Analysis of mortality within the first six months after coronary reoperation / F.M. Van Eck, L. Noyez, F.W.A. Verheugt, M.H.J. Brouwer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 74, № 6. – P. 2106-2112.
211. Van Wingerden, J.J. Poststernotomy mediastinitis: a classification to initiate and evaluate reconstructive management based on evidence from a structured review / J.J. van Wingerden, D.T. Ubbink, C.M. van der Horst, B.A. de Mol // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 23, № 9. – P. 179-184.

212. Van Wingerden, J.J. Poststernotomy mediastinitis revisited / J.J. van Wingerden. – Amsterdam: University of Amsterdam, 2015. – 201 p. – URL: [https://pure.uva.nl/ws/files/2597580/166257\\_Wingerden\\_thesis\\_complete\\_met\\_corr..](https://pure.uva.nl/ws/files/2597580/166257_Wingerden_thesis_complete_met_corr..) (дата обращения: 05.02.2022). – Текст: электронный.
213. Vos, R.J. Vacuum-assisted closure of post-sternotomy mediastinitis as compared to open packing / R.J. Vos, A. Yilmaz, U. Sonker [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 17-21.
214. Vos, R.J. Primary closure using Redon drains for the treatment of post-sternotomy mediastinitis / R.J. Vos, B.P. Van Putte, U. Sonker [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 33-37.
215. Walsh, E.E. Sustained reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* wound infections after cardiothoracic surgery / E.E. Walsh, L. Greene, R. Kirshner // *Arch. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 171, № 1. – P. 68-73.
216. Wettstein, R. Radical sternectomy and primary musculocutaneous flap reconstruction to control sternal osteitis / R. Wettstein, D. Erni, P. Berdat [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 123, № 6. – P. 1185-1190.
217. Yamauchi, A. Vacuum-assisted closure in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) mediastinitis after thoracic aortic surgery / A. Yamauchi, M. Hashimoto // *Kyobu Geka.* – 2013. – Vol. 66, № 6. – P. 464-468 [Article in Japanese].
218. Yumun, G. Deep sternal wound infection after coronary artery bypass surgery management and risk factor analysis for mortality / G. Yumun, B. Erdolu, F. Toktas [et al.] // *Heart Surg. Forum.* – 2014. – Vol. 17, № 4. – P. E212-214.
219. Yusuf, E. Current perspectives on diagnosis and management of sternal wound infections / E. Yusuf, M. Chan, N. Renz [et al.] // *Infect Drug Resist.* – 2018. – №1. – P. 961–968.
220. Zhang, L. Cardiac surgery in renal transplant recipients: experience from Washington Hospital Center / L. Zhang, J.M. Garcia, P.C. Hill [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 81, № 4. – P. 1379-1384.