

## ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ СТЕРНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

© Н.Н. Шихвердиев, Г.Г. Хубулава, С.П. Марченко, В.В. Суворов, В.В. Зайцев, И.И. Аверкин, Р.Б. Бадуров

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 89–93. doi: 10.17816/PED8289-93

Поступила в редакцию: 08.02.2017

Принята к печати: 15.03.2017

Инфекция раны в хирургии является одним из наиболее частых осложнений в послеоперационном периоде. Развитие такого осложнения увеличивает длительность госпитализации пациента, приводит к повышению стоимости лечения, а также влияет на уровень госпитальной летальности. На сегодняшний день профилактика инфекционных осложнений в послеоперационном периоде заключается в системном применении антибиотиков. Но в литературе имеются данные об успешном местном применении антибиотиков в нейрохирургии, травматологии и ортопедии, при операциях на органах грудной клетки и живота, в том числе и для профилактики развития стернальной инфекции. Для этого чаще всего применяют ванкомицин и гентамицин. Это связано с возбудителем раневой инфекции, которыми зачастую являются грамположительные бактерии: *Staphylococcus aureus* или *Staphylococcus epidermidis*. Для повышения эффективности профилактики стернальной инфекции интраоперационно местно применяют антибактериальные препараты в различном виде на этапе ушивания раны [12, 27]. При парентеральном применении антибиотиков эффективная терапевтическая доза зачастую не достигается и зависит от интервала времени с момента введения вещества до момента начала операции [3]. Поэтому местное применение антибиотиков приводит к снижению частоты инфекции раны, так как концентрация вещества напрямую зависит от применяемой дозы.

**Ключевые слова:** местное применение антибиотиков; стернальная инфекция; инфекция раны; профилактика инфекции раны; профилактика медиастинита; медиастинит; ванкомицин; гентамицин.

## CHOISE OF LOCAL ANTIBACTERIAL MEDICATIONS FOR PREVENTION OF STERNAL INFECTION

© N.N. Shihverdiev, G.G. Khubulava, S.P. Marchenko, V.V. Suvorov, V.V. Zaitsev, I.I. Averkin, R.B. Badurov

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(2):89-93

Received: 08.02.2017

Accepted: 15.03.2017

Infection of wounds in surgery is one of the most frequent complications in the postoperative period. The development of this complication increases the duration of hospitalization, resulting in higher treatment costs, as well as the impact to the level of hospital mortality. There are many methods exist to avoid this complication, which are allow to decontamination of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms including applying antimicrobial agents prior to surgery. One such method is intravenous antibiotic shortly before surgery. But there is evidence in the literature of successful local antibiotics in neurosurgery, traumatology and orthopedics, operations on the thorax and abdominal organs, including for prevention of sternal infection. For this purpose most often used vancomycin and gentamicin. This is often a causative agent of wound infection, which is a gram-positive flora: *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. To increase the effectiveness of preventive measures to reduce the incidence of sternal infection intraoperatively topically applied antibiotics in various forms when closing the wound. For parenteral administration of antibiotics effective therapeutic dose is often not achieved, because it depend on the time period since the introduction of the substance until the start of the operation [3]. Local application of antibiotics to a reduction of frequency wound infection, as concentration of a substance is directly dependent on the applied dose.

**Keywords:** local antibiotics; sternal wound infection; infection of the sternum; prevention of infection; prevention of mediastinitis; mediastinitis; vancomycin; gentamycin.

## ВВЕДЕНИЕ

В хирургии одним из самых частых осложнений является развитие инфекции раны, которое может привести к развитию сепсиса в послеоперационном периоде [2, 19]. Для предотвращения этого осложнения существует множество способов, направленных на деконтаминацию патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в том числе применение антимикробных препаратов до оперативного вмешательства. Одним из таких способов является внутривенное введение антибиотика незадолго до начала операции [20]. Инфекция раны приводит к увеличению как продолжительности пребывания в стационаре, так и медицинских расходов на лечение. Для того чтобы избежать развития инфекционных осложнений в некоторых областях хирургии, прибегают к использованию тканеинженерных технологий [1]. С давних времен вопрос местного применения антибиотиков являлся дилеммой для врачей различных специальностей [17]. Кроме того, проводилось множество экспериментальных и клинических исследований местного применения антибактериальных средств [9, 26]. F.J. Gray et al. в 1963 г. опубликовали результаты успешного применения неоспорина в лечении раневых инфекций. J.W. DiGiglia et al. в 1970 г. опубликовали результаты по местному применению канамицина и бацитрацина для профилактики инфекционных осложнений раны при протезировании сосудов. T.M. Bergamini et al. продемонстрировали снижение частоты раневой инфекции при местном применении спрея неоспорина в сочетании с парентеральным введением антибиотика [5]. Изучали также эффективность местного применения стрептомицина-мафенида в разможенных загрязненных ранах, а также гексахлорофена или неомицина при хирургической обработке раны [6].

Несмотря на все плюсы этих методик, большинство хирургов длительное время воздерживались от такого метода профилактики инфекции раны, видимо, в связи с риском возникновения каких-либо побочных эффектов, в частности нефро- или ототоксичности. Но спустя некоторое время все же вновь стали появляться центры, в которых профилактику инфекции раны проводили с помощью местного применения антимикробных препаратов. В травматологии для предотвращения возникновения раневой инфекции при эндопротезировании суставов костный цемент начали пропитывать антибиотиками [23, 24]. При локальном (местном) применении антибиотиков чаще всего применяют ванкомицин и гентамицин [12, 24, 27]. Несколько рандомизированных и обсервационных исследований продемонстрировали высокую эффективность этого метода [10, 13, 14, 26].

Применение коллагеновой губки с гентамицином обеспечивает высокую концентрацию антибиотика локально внутри раны, при этом не происходит развития системных побочных эффектов, например токсического, и в то же время снижается риск развития резистентности бактерий к антибиотику [25]. Существуют исследования, которые демонстрируют меньший эффект такого метода среди пациентов с сахарным диабетом, индексом массы тела  $>30$  [4]. Метаанализ проведенных рандомизированных контролируемых исследований и полученных результатов указывает на высокую эффективность местного применения гентамицина при ушивании стернотомной раны после операции на сердце [12].

T.J. Vander Salm et al. в 1989 г. впервые сообщили о результатах проспективного рандомизированного исследования, в котором местно использовали ванкомицин перед ушиванием кожи для профилактики раневой инфекции [30]. Отмечено значительное снижение инфекции раны с 3,6 до 0,45 %. J. Desmond et al. изучили влияние местного и системного применения ванкомицина перед закрытием стернотомной раны на функцию органов [8]. Было обнаружено, что при местном его применении в плазме крови определялся субтерапевтический уровень препарата в течение 5 дней после операции, функции органов не нарушались. В другом исследовании H.L. Lazar et al. пришли к выводу, что местное использование ванкомицина не приводило к развитию резистентных штаммов микроорганизмов или не способствовало возникновению почечной недостаточности [21].

В нейрохирургической практике также описаны случаи местного применения антибиотиков (ванкомицин) в виде порошка. Такой способ значительно снизил частоту раневой инфекции у пациентов, которым выполняли операцию на позвоночнике при травматических повреждениях [22, 23]. В травматологии и ортопедии довольно часто прибегают к локальному использованию антибиотиков не только при имплантации ортопедических протезов, но и при лечении инфицированных открытых переломов и остеомиелитов [24, 27].

Существуют исследования, посвященные местному применению ванкомицина в кардиохирургии для профилактики стерильной инфекции [3, 8, 18]. V.L. Namman et al. достигли снижения частоты стерильной инфекции с 3,6 до 0,5 % при местном применении ванкомицина [8]. Ванкомицин был выбран в связи с этиологией стерильной инфекции, в частности медиастинита. Наиболее распространенными этиологическими возбудителями являются золотистый стафилококк, коагулазонегативные стафилококки и реже грамотрицательные бактерии [28, 29, 31].

Интраоперационно невозможно исключить риск контаминации раны, так как обсеменение операционного поля происходит из глубоких волосяных фолликулов при разрезе кожи, поэтому местные меры воздействия наиболее действенны. Также существуют доказательства того, что коагулазонегативные стафилококки из клинических образцов, взятых на анализ, являются госпитальной флорой [15], поэтому одной из основных целей при профилактике раневой инфекции должно быть ограничение контаминации раны госпитальной флорой. С другой стороны, имеются данные о том, что при системном применении гликопептидов для профилактики инфекционных осложнений эффективность не больше, чем при применении бета-лактамов [6]. Несмотря на это, общество торакальных хирургов США (The Society of Thoracic Surgeons) рекомендует применение одной или двух доз гликопептида перед планируемой операцией на сердце в комбинации с  $\beta$ -лактамами антибиотиками в качестве профилактики развития инфекции [11]. Но существует мнение, что применение ванкомицина может приводить к появлению устойчивых к ванкомицину энтерококков [7]. В связи с этим имеются рекомендации об ограниченном применении гликопептидов в схеме профилактики инфекционных осложнений [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимущество местного применения антибиотиков до сих пор остается предметом дискуссии в хирургии, но, учитывая патогенез инфекции раны, только таким способом можно достигнуть снижения частоты раневой инфекции. Это связано с многофакторным влиянием на течение раневого процесса, в связи с чем требуется сочетание хирургических, анестезиологических и терапевтических мероприятий.

В результате проведенного анализа литературы можно сделать вывод, что вопрос профилактики хирургической инфекции остается актуальным, несмотря на достижения и совершенствования в области фармакологии, асептики и антисептики. Понимание патогенеза развития местной и генерализованной инфекции, а также учет множества факторов, влияющих на ее развитие, способствуют более эффективному результату профилактики инфекционных осложнений [3]. Очевидно, что при парентеральном применении антибиотиков эффективная терапевтическая доза зачастую не достигается и зависит от времени введения вещества до начала операции. Таким образом, только местное применение антибиотиков может повысить эффективность профилактики развития инфекции раны, так как концентрации вещества в ране напрямую зависят от применяемой

дозы. Учитывая этиологию хирургической инфекции, целесообразно применять антибиотики, к которым отсутствует (или маловероятна) резистентность бактерий: ванкомицин и гентамицин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.Н., Хубулава Г.Г., Леванович В.В. Тканеинженерные сосудистые трансплантаты // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 1. – С. 87–95. [Aleksandrov VN, Hubulava GG, Levanovich VV. Tissue-engineering vascular grafts. *Pediatr.* 2015;6(1):87-95. (In Russ.)]
2. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 2. – С. 81–87. [Strukov DV, Aleksandrovich YuS, Vasil'ev AG. Actual problems of sepsis and septic shock. *Pediatr.* 2014;5(2):81-87. (In Russ.)]
3. Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Суворов В.В. Влияние местного применения ванкомицина на функцию органов после операций на сердце // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 34–37. [Shihverdiev NN, Hubulava GG, Marchenko SP, Suvorov VV. Effect of topical application of vancomycin on the function of organs after heart operations. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya.* 2015;19(4):34-37. (In Russ.)]
4. Bennett-Guerrero E, Ferguson TB Jr, Lin M, et al. Effect of an implantable gentamicin-collagen sponge on sternal wound infections following cardiac surgery: a randomized trial. *JAMA.* 2010;304:755-762. doi: 1001/jama.2010.1152.
5. Bergamini TM, Lamont PM, Cheadle WG, Polk HC. Combined topical and systemic antibiotic prophylaxis in experimental wound infection. *Am J Surg.* 1984; 147:753-756. doi: 10.1016/0002-9610(84)90193-4.
6. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:195-283. doi: 10.2146/ajhp120568.
7. Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999;159:2461-2468. doi: 10.1001/archinte.159.20.2461.
8. Desmond J, Lovering A, Harle C. Topical vancomycin applied on closure of the sternotomy wound does not prevent high levels of systemic vancomycin. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:765-770. doi: 10.1016/S1010-7940(03)00033-2.
9. DiGiglia JW, Leonard GL, Ochsner JL. Local irrigation with an antibiotic solution in the prevention of infection in vascular prostheses. *Surg.* 1970;67:836.
10. Eklund AM, Valtonen M, Werkkala KA. Prophylaxis of sternal wound infections with gentamicin-collagen

- implant: randomized controlled study in cardiac surgery. *J Hosp Infect.* 2005;59:108-112. doi: 10.1016/j.jhin.2004.10.005.
11. Engelman R, Shahian D, Shemin R, et al. The society of thoracic surgeons practice guideline series: antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: antibiotic choice. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1569-1576. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.09.046.
  12. Formanek M.B, Herwaldt LA, Perencevich EN, Schweizer ML. Gentamicin/collagen sponge use may reduce the risk of surgical site infections for patients undergoing cardiac operations: a meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15(3):244-255. doi: 10.1089/sur.2012.209.
  13. Friberg O, Dahlin LG, Kallman J, et al. Collagen-gentamicin implant for prevention of sternal wound infection; long-term follow-up of effectiveness. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9:454-458. doi: 10.1510/icvts.2009.207514.
  14. Friberg O, Svedjeholm R, Soderquist B, et al. Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:153-161. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.043.
  15. Gordon RJ, Miragaia M, Weinberg AD, et al. Staphylococcus epidermidis colonization is highly clonal across us cardiac centers. *J Infect Dis.* 2012;205:1391-1398. doi: 10.1093/infdis/jis218.
  16. Gray FJ, Kidd E. Topical chemotherapy in prevention of wound infection. *Surgery.* 1963;54:891.
  17. Halasz NA. Wound infection and topical antibiotics: the surgeon's dilemma. *Arch Surg.* 1977;112: 1240-4. doi: 10.1001/archsurg.1977.01370100094021.
  18. Hamman BL, Stout LY, Theologes TT, et al. Relation between topical application of platelet-rich plasma and vancomycin and severe deep sternal wound infections after a first median sternotomy. *Am J Cardiol.* 2014;113(8):1415-1419. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.12.046.
  19. Harth KC, Rosen MJ, Thatiparti TR, et al. Antibiotic-releasing mesh coating to reduce prosthetic sepsis: an in vivo study. *J Surg Res.* 2010;163:337-343. doi: 10.1016/j.jss.2010.03.065.
  20. Kreter B, Woods M. Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations. Meta-analysis of thirty years of clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104: 590-599.
  21. Lazar HL, Barlam T, Cabral H. The effect of topical vancomycin applied to sternotomy incisions on postoperative serum vancomycin levels. *J Card Surg.* 2011;26:461-5. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01300.x.
  22. Molinari RW, Khera OA, Molinari WJ. Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection: 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period. *Eur Spine J.* 2012;21(Suppl.4):476-482. doi: 10.1007/s00586-011-2104-z.
  23. O'Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, et al. Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. *Spine J.* 2011;7:641-646. doi: 10.1016/j.spinee.2011.04.025.
  24. Ostermann PA, Seligson D, Henry SL. Local antibiotic therapy for severe open fractures. A review of 1085 consecutive cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77:93-7.
  25. Raja SG. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection following cardiac surgery. *Int J Surg.* 2012;10(Suppl1):10-14. doi: 10.1016/j.ijsu.2012.05.018.
  26. Schersten H. Modified prophylaxis for preventing deep sternal wound infection after cardiac surgery. *APMIS.* 2007;115:1025-1028. doi: 10.1111/j.1600-0463.2007.00837.x.
  27. Schmidmaier G, Lucke M, Wildemann B, et al. Prophylaxis and treatment of implant-related infections by antibiotic-coated implants: a review. *Injury* 2006;37:105-12. doi: 10.1016/j.injury.2006.04.016.
  28. Sharma M, Berriel-Cass D, Baran JrJ. Sternal surgical-site infection following coronary artery bypass graft: prevalence, microbiology, and complications during a 42-month period. *Infect Control Hosp. Epidemiol.* 2004;25:468-471. doi: 10.1086/502423.
  29. Tegnell A, Aren C, Ohman L. Coagulase-negative staphylococci and sternal infections after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1104-1109. doi: 10.1016/S0003-4975(99)01563-5.
  30. Vander Salm TJ, Okike ON, Pasque MK, et al. Reduction of sternal infection by application of topical vancomycin. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:618-622.
  31. Yavuz SS, Tarcin O, Ada S, et al. Incidence, aetiology, and control of sternal surgical site infections. *J Hosp Infect.* 2013;85:206-212. doi: 10.1016/j.jhin.2013.07.010.

## ◆ Информация об авторах

Назим Низамович Шихвердиев — д-р мед. наук, профессор, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nazniz@mail.ru.

## ◆ Information about the authors

Nazim N. Shihverdiev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Cardiovascular Surgery, St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: nazniz@mail.ru.

## ◆ Информация об авторах

*Геннадий Григорьевич Хубулава* — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ggh@mail.ru.

*Сергей Павлович Марченко* — д-р мед. наук, профессор, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

*Виталий Владимирович Суворов* — ассистент, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vitalikkrak@gmail.com.

*Владимир Владимирович Зайцев* — ассистент, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: doktor812@rambler.ru.

*Игорь Игоревич Аверкин* — ассистент, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: averkin.igor@gmail.com.

*Руслан Бекирович Бадуров* — канд. мед. наук, доцент, кафедра сердечно-сосудистой хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: brusl@gmail.com.

## ◆ Information about the authors

*Gennadiy G. Khubulava* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Cardiovascular Surgery. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: ggh@mail.ru.

*Sergey P. Marchenko* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Cardiovascular Surgery. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

*Vitaliy V. Suvorov* — Assistant Professor, Department of Cardiovascular Surgery. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: vitalikkrak@gmail.com.

*Vladimir V. Zaitsev* — Assistant Professor, Department of Cardiovascular Surgery. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: doktor812@rambler.ru.

*Igor I. Averkin* — Assistant Professor, Department of Cardiovascular Surgery. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: averkin.igor@gmail.com.

*Ruslan B. Badurov* — MD, PhD, Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: brusl@gmail.com.