

В.В. Суворов¹, Н.Н. Шихвердиев¹, Г.Г. Хубулава¹,
С.П. Марченко¹, А.В. Филоненко², С.В. Власенко³,
В.В. Зайцев¹, И.И. Аверкин¹

Местное применение антибиотиков для профилактики стеральной инфекции после операции на сердце

¹Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

²Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону

³Городская многопрофильная больница № 40, Сестрорецк

Резюме. Стеральная инфекция в кардиохирургии является одним из наиболее частых осложнений в послеоперационном периоде. Развитие этого осложнения повышает уровень летальности среди прооперированных пациентов, при этом увеличивается длительность госпитализации и повышаются затраты на лечение. Существующие стандарты профилактики хирургической инфекции заключаются в периоперационном системном применении антибиотиков. Также, в дополнение к системной антибиотикотерапии, возможно включение местных мер профилактики развития стеральной инфекции. Зачастую возбудителем раневой инфекции является грамположительная флора: *Staphylococcus aureus* или *Staphylococcus epidermis*. В связи с высоким риском выявления метициллин резистентного золотистого стафилококка, необходимо применять антибактериальные препараты, к которым этот патоген чувствителен. Для повышения эффективности профилактических мер снижения частоты случаев стеральной инфекции интраоперационно местно применяют антибиотик перед закрытием раны. При парентеральном применении антибиотиков эффективная терапевтическая доза зачастую не достигается и зависит от времени момента введения вещества до момента начала операции. Местное применение антибиотиков приводит к эффективной профилактике развития инфекции раны, так как концентрации вещества напрямую зависят от применяемой дозы. Но, применяя местно высокие дозы антибиотиков, необходимо учитывать их возможное влияние на функцию экскреторных органов: почек и печени.

Ключевые слова: местное применение антибиотиков, стеральная инфекция, инфекция грудины, профилактика инфекции, профилактика медиастинита, медиастинит, ванкомицин, инфекция в кардиохирургии.

Введение. В 1897 г. Н. Milton [23] впервые предложил и применил продольную срединную стернотомию для хирургического доступа к органам среднего средостения. Н.В. Shumacker et al. [30] подтвердили, что продольная срединная стернотомия для доступа к сердцу и магистральным сосудам позволяет избежать некоторых осложнений, прежде всего легочного или плеврального генеза, которые имели место при билатеральном переднем торакотомном доступе. В 1957 г. О.С. Julian et al. [18] показали ряд преимуществ срединной стернотомии в кардиохирургии: улучшение экспозиции сердца, крупных сосудов, а также снижение частоты травматизации легких, что было убедительными аргументами в пользу срединной стернотомии в качестве доступа для кардиохирургических вмешательств. Преимущества этого доступа, легкость и быстрота выполнения вскоре привели к его распространению и применению по всему миру [27]. Несмотря на очевидный современный прогресс в кардиохирургии, появление новых методик визуализации операционного поля, включающих в себя видеоторакоскопическую и роботизированную методики, срединная стернотомия остается предпочтительным оперативным доступом к сердцу и магистральным сосудам в большинстве кардиохирургических клиник мира.

В 1867 г. J. Lister [22] опубликовал свои первые работы по профилактике инфекции раны с описанием антисептической обработки раны. Для этого он применял растворы с карболовой кислотой (фенолом). Несмотря на положительные результаты использования фенола для профилактики инфекции, он сам активно начал его применять лишь через несколько лет. С конца XIX и до начала XX вв. многие хирурги часто отказывались от этой методики, но постепенно были вынуждены принять «асептику» и «антисептику» в медицинскую практику, включая использование халатов, масок, перчаток, операционного белья, и стерильных инструментов [36].

Одновременно с этим открытием развивались теории раневой инфекции Пастера, Коха и др., которые дали начало научному обоснованию применения различных методик профилактики инфекции в хирургии [36]. Частота раневой инфекции и связанная с ней летальность в XX в. и по настоящее время значительно снизилась и сохраняется на низком уровне. Тем не менее, раневая инфекция продолжает иметь место, и ее решение находится в рамках комплексного подхода к лечению пациентов, т.к. достижение наилучшего результата напрямую связано не только с совершенствованием хирургической техники и методик профилактики инфекции, но и с совершенствованием

анестезиологического, реаниматологического, перфузиологического обеспечения кардиохирургических вмешательств.

Для профилактики развития раневой инфекции в хирургии издавна применяли различные методы и средства: от агрессивных и очень травматичных, таких как ампутация конечности, до простых и более эффективных, например антимикробных препаратов.

Срединная стернотомия является совершенным доступом к органам среднего средостения и имеет множество преимуществ [2]. Однако строго определенный процент осложнений раны связан именно со стернотомией, в частности, случаи инфекции послеоперационной раны и медиастинит, которые являются во многих ситуациях причиной летальных исходов [12, 32]. Но не только эти осложнения влияют на периоперационную летальность. Несмотря на то, что успешное лечение инфекционных осложнений приводит к снижению летальности, каждый случай снижает раннюю и отдаленную выживаемость по сравнению с пациентами той же группы (после сходных операций на сердце), но у которых не было послеоперационных осложнений [12, 28].

Несмотря на постоянный контроль за соблюдением правил асептики и антисептики, периодическое внедрение в клиническую практику новейших антисептических и антибактериальных средств, частота возникающих осложнений послеоперационной раны, особенно инфекционного генеза, остается высокой [6, 8]. Стернальная хирургическая инфекция является одним из распространенных и серьезных осложнений в кардиохирургии. Элиминация инфекции грудины после срединной стернотомии считается трудно достижимой, о чем свидетельствуют данные большинства работ, посвященных этой проблеме. По данным различных авторов, частота послеоперационных инфекций грудины колеблется от 0,4 до 5% [1].

Инфекция послеоперационной раны грудины негативно влияет на раннюю, среднетерминальную и отдаленную выживаемость после кардиохирургических операций [19]. На первый взгляд кажется, что у пациентов с глубокой раневой стернальной инфекцией в течение 30 дней выживаемость сравнима с пациентами, у которых не было случая раневой инфекции, но исход в отдаленном периоде у таких пациентов значительно хуже [12]. Применяя современный протокол лечения стернальной инфекции, который включает в себя мышечную пластику раневого дефекта с активным дренированием, ранняя смертность все равно остается высокой и превышает 50% [28]. По современным данным многих исследований 30-дневная летальность составляет от 7 до 30% [4].

Местное применение антибиотиков в эксперименте по лечению инфицированных ран, по данным многих исследований [7, 15, 37], постепенно привело к снижению частоты развития раневой инфекции. Были получены хорошие результаты в лечении раневых инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas pyocyanea*, *Clostridium perfringens*,

Escherichia coli и *Proteus vulgaris* при применении порошка неоспорин [8, 16]. W.B. Hopson et al. [16] и A.O. Singleton et al. [31] сообщили о значительном сокращении темпов инфицирования ран, которые обрабатывались растворами с канамицином или неомицином.

J.W. DiGiglia et al. [11] использовали канамицин и бацитрацин в комбинации с протеазами и обнаружили сокращение частоты возникновения раневой инфекции, инфекции трансплантата. T.M. Bergamini et al. [5] продемонстрировали снижение частоты раневой инфекции при местном применении спрея неоспорина в сочетании с парентеральным введением антибиотика, который они применяли при наличии высокой степени контаминации *Staphylococcus aureus*. По их данным, в случае незначительной обсемененности раны микроорганизмами, комбинация местного и системного применения антибиотика не имела значительных преимуществ по отношению к только лишь парентеральному его применению. Если же рана была значительно контаминирована микроорганизмами, результаты комбинации были лучше.

В других исследованиях изучался эффект стрептомицина-мафенида при разможенных загрязненных ранах, который применяли более чем через 3 ч после травмы. Необходимого результата достичь не удалось. В таких случаях необходимый эффект отмечен в группах, где выполнялась хирургическая обработка раны и местно применялся гексахлорофен или неомицин [14, 17].

В работах H.C. Polk et al. [24] показано снижение частоты возникновения инфекционных осложнений при применении антисептиков при манипуляциях в ране. Одним из таких средств является йод, который обладает мощным антимикробным действием. Комплексообразующие йода в виде полимеров (йодоформ) делают его растворимым и стабильным в воде. В экспериментальных исследованиях R.V. Galland et al. [13] изучена возможность применения йодсодержащих веществ в качестве антисептика в загрязненных ранах. Авторы добились снижения частоты развития инфекции ран с высоким уровнем загрязнения, применяя повидон-йод. G. Rodeheaver et al. [29] провели наблюдения, которые показали, что антибактериальная активность повидон-йода частично может быть связана со степенью разведения этого соединения. Но они не смогли добиться надлежащего антисептического эффекта в клинических исследованиях, применяя небольшие объемы местно в загрязненных ранах. Ко всему прочему W. Lineaweaver et al. [21] одни из первых сообщили о том, что 1% раствор повидон-йода обладает цитотоксическим действием на фибробласты, что является важным недостатком в его местного применения.

Исследования местного применения неоспорина, неомицина и цефалоридина при лечении инфицированных ран демонстрируют высокую эффективность по снижению темпа развития раневой инфекции по различным данным [11, 16]. I. Cohn et al. [9] в своих ра-

ботах указывают на высокую эффективность местного применения канамицина. В тоже время клинические исследования другого препарата – цефалотина, показали противоположные результаты. Но при орошении раны в комбинации цефалотина с канамицином при операциях на сосудах, а также на желудке, и на органах гепатобилиарной системы исследователи наблюдали все же меньшую частоту возникновения инфекционных осложнений раны по сравнению с контрольной группой. Все эти исследования вносят огромный вклад в совершенствование методики профилактики раневой инфекции, но все равно остается множество вопросов.

В работах Н.Н. Stone et al. [33], A.V. Pollock et al. [25], а также многих других исследованиях изучали эффективность местного применения неомидина или неоспорина в чистой и контаминированной ране. По их данным нет корреляции развития инфекционных осложнений с местным применением этих веществ, хотя в одном исследовании получены противоположные данные. Вместе с тем, местное применение неомидина с постепенным нарастанием концентрации препарата в тканях при орошении открытой раны, концентрация вещества в системном кровотоке сохранялась низкой.

Несмотря на все плюсы этих методик большинство хирургов длительное время воздерживались от такого подхода профилактики инфекции раны, видимо, в связи с риском возникновения каких-либо побочных эффектов, в частности, нефротоксичности или ототоксичности. Спустя некоторое время некоторые хирурги начали местно применять антибиотики и добились положительных результатов [10, 35]. Так, например, в травматологии для предотвращения возникновения раневой инфекции при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава костный цемент пропитывали антибиотиками. Позже к подобному методу прибегли и при вмешательствах на органах брюшной полости, а затем и при операциях на голове и шее [26]. Было обнаружено значительное снижение как ранних, так и поздних инфекционных осложнений раны. Это преимущество было замечено даже у пациентов с тяжелыми переломами, у которых было достигнуто пятикратное сокращение случаев инфекции по сравнению с пациентами, которые получали только системную антибиотикотерапию. К сожалению, парентеральное применение антибиотика в некоторой степени искажает степень влияния местной антибиотикотерапии на частоту возникновения инфекции раны, поэтому трудно сделать однозначный вывод о преимуществе одного из этих способов.

G.J. Taylor et al. [34] продемонстрировали снижение случаев раневой инфекции при инфильтрации цефокситином места разреза. Авторы предложили следующую методику: 1 г цефокситина, разведенного в 20 мл 0,9% NaCl, вводят в подкожно-жировую клетчатку вдоль предполагаемого места разреза. При такой методике профилактики частота раневой инфекции снизилась с 17 до 4%. Уровень препарата в сыворотке крови сопоставим

с тем уровнем, который достигается после внутримышечного введения, но в данном случае преимущество заключается в достижении наибольшей концентрации антибиотика в месте разреза [7]. Позже в рандомизированном клиническом исследовании сравилось влияние на развитие инфекции раны 2 г цефамандола с применением различных способов введения препарата: внутривенное и интраинцизионное [11]. Случаи раневой инфекции снизились с 22% (контрольная группа) до 12% при внутривенном применении и до 1% при интраинцизионном применении цефамандола. F. Lazorthes et al. [20] сообщили, что инфильтрация места разреза цефамандолом вместе с растворами анестетика позволило снизить уровень инфекции раны с 4,6 до 0% у 308 пациентов, которым выполнили пластику паховой грыжи под местной анестезией.

Несмотря на достижения в профилактике раневой инфекции в хирургии, для предупреждения инфекционных осложнений раны требуется не только наличие антимикробных препаратов, асептика и антисептика, но и понимание патогенеза развития местной и генерализованной инфекции, а также учет множества факторов, влияющих на ее развитие [3]. Таким образом, при парентеральном применении антибиотиков эффективная терапевтическая доза зачастую не достигается и зависит от времени введения вещества до начала операции. Очевидно, что местное применение антибиотиков приводит к лучшей профилактике развития инфекции раны, так как концентрации вещества напрямую зависят от применяемой дозы.

Литература

1. Бисенков, Л.Н. Хирургическое лечение инфекционных осложнений повреждений груди и живота / Л.Н. Бисенков, П.Н. Зубарев. – СПб.: Logos, 1997. – 224 с.
2. Суворов, В.В. Современное состояние проблемы развития стерильной инфекции в кардиохирургии (обзор литературы) / В.В. Суворов [и др.] // Инфекции в хир. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 17–21.
3. Хубулава, Г.Г. Патологические механизмы и факторы риска развития стерильной инфекции в кардиохирургии / Г.Г. Хубулава [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – Том 41, № 1. – С. 174–179.
4. Atkins, B.Z. Does method of sternal repair influence long-term outcome of postoperative mediastinitis? / B.Z. Atkins [et al.] // Am. J. Surg. – 2011. – Vol. 202, № 5. – P. 565–567.
5. Bergamini, T.M. Combined topical and systemic antibiotic prophylaxis in experimental wound infection / T.M. Bergamini [et al.] // Am. J. Surg. – 1984. – Vol. 147. – P. 753.
6. Brandyk, D.F. Vascular surgical site infection: risk factors and preventive measures / D.F. Brandyk // Semin. Vasc. Surg. – 2008. – Vol. 3. – P. 119–123.
7. Cavanaugh, D.L. Better prophylaxis against surgical site infection with local as well as systemic antibiotics. An in vivo study / D.L. Cavanaugh [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2009. – Vol. 91, № 8. – P. 1907–1912.
8. Chen, L.F. Epidemiology and outcome of major postoperative infections following cardiac surgery: risk factors and impact of pathogen type / L.F. Chen, J.M. Arduino, S. Sheng // Am. J. Infect. Control. – 2012. – Vol. 40, № 10. – P. 963–968.
9. Cohn, I.Jr. Intraperitoneal antibiotic administration / I.Jr. Cohn // Surg. Gynecol. Obstet. – 1962. – Vol. 114. – P. 309.
10. Desmond, J. Topical vancomycin applied on closure of the sternotomy wound does not prevent high levels of systemic

- vancomycin / J. Desmond [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2003. – Vol. 23. – P. 765–770.
11. DiGiglia, J.W. Local irrigation with an antibiotic solution in the prevention of infection in vascular prostheses / J.W. DiGiglia, G.L. Leonard, J.L. Ochsner // Surg. – 1970. – Vol. 67. – P. 836.
 12. Eklund, A.M. Mediastinitis after more than 10,000 cardiac surgical procedures / A.M. Eklund [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 82. – P. 1784–1789.
 13. Galland, R.B. Reduction of surgical wound infection rates in contaminated wounds treated with antiseptics combined with systemic antibiotics: an experimental study / R.B. Galland [et al.] // Surg. – 1982. – Vol. 91. – P. 329.
 14. Gingrass, R.P. The effect of various topical and parenteral agents on the prevention of infection in experimental contaminated wounds / R.P. Gingrass, A.S. Close, E.H. Ellison // J. Trauma. – 1964. – Vol. 4. – P. 763.
 15. Halasz, N.A. Wound infection and topical antibiotics: the surgeon's dilemma / N.A. Halasz // Arch. Surg. – 1977. – Vol. 112. – P. 1240–1244.
 16. Hopson, W.B. Jr. The use of topical antibiotic in the prevention of experimental wound infection / W.B. Jr. Hopson [et al.] // J. Surg. Res. – 1968. – Vol. 8. – P. 261.
 17. Howes, E.L. Topical use of streptomycin in wounds / E.L. Howes // Am. J. Med. – 1947. – Vol. 2. – P. 449.
 18. 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 [et al.] // Surg. – 1957. – Vol. 42. – P. 753–761.
 19. Karra, R. Risk factors for 1-year mortality after postoperative mediastinitis / R. Karra [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006. – Vol. 32. – P. 537–543.
 20. Lazorthes, F. Local antibiotic prophylaxis in inguinal hernia repair / F. Lazorthes [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. – 1992. – Vol. 175, № 6. – P. 569–570.
 21. Lineaweaver, W. Topical antimicrobial toxicity / W. Lineaweaver [et al.] // Arch. Surg. – 1985. – Vol. 120. – P. 267.
 22. Lister, J. On a new method of treating compound fracture / J. Lister // Lancet. – 1867. – Vol. 1. – P. 326.
 23. Milton, H. Mediastinal surgery / H. Milton // Lancet. – 1897. – Vol. 1. – P. 872–875.
 24. Polk, H.C. Jr. The decisive period in the primary infection of muscle by *Escherichia coli* / H.C. Jr. Polk, A.A. Miles // Br. J. Exp. Pathol. – 1973. – Vol. 54. – P. 99.
 25. Pollock, A.V. The bacteriology of primary wound sepsis in potentially contaminated abdominal operations: the effect of irrigation, povidone-iodine and cephaloridine on the sepsis rate assessed in a clinical trial / A.V. Pollock, K. Froome, M. Evans // Br. J. Surg. – 1978. – Vol. 65. – P. 76.
 26. Pryor, K.O. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial / K.O. Pryor [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 79.
 27. Raman, J. Song Rigid plate fixation of the sternum / J. Raman, D. Straus, D.H. // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 84. – P. 1056–1058.
 28. Risnes, I. Mediastinitis after coronary artery bypass grafting risk factors and long-term survival / I. Risnes [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 89. – P. 1502–1510.
 29. Rodeheaver, G. Bacterial activity and toxicity of iodine-containing solutions in wounds / G. Rodeheaver [et al.] // Arch. Surg. – 1982. – Vol. 117. – P. 181.
 30. Shumacker, H.B. Pulmonary valvulotomy: description of a new approach about diagnostic characteristics of pulmonic valvular stenosis / H.B. Shumacker, P.R. Lurie // J. Thorac. Surg. – 1953. – Vol. 25. – P. 173–186.
 31. Singleton, A.O. An experimental evaluation of methods used to prevent infection in wound which have been contaminated with feces / A.O. Singleton, J. Julian // Ann. Sur. – 1960. – Vol. 151. – P. 912.
 32. Speir, A.M. Additive costs of postoperative complications for isolated coronary artery bypass grafting patients in Virginia / A.M. Speir [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 88. – P. 40–46.
 33. Stone, H.H. Incisional and peritoneal infection after emergency celiotomy / H.H. Stone, T.R. Hester // Ann. Surg. – 1973. – Vol. 177. – P. 699.
 34. Taylor, G.J. Determinants of hospital charges for coronary artery bypass surgery: the economic consequences of postoperative complications / G.J. Taylor [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 65. – P. 309–313.
 35. Vander Salm, T.J. Reduction of sternal infection by application of topical vancomycin / T.J. Vander Salm [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1989. – Vol. 98. – P. 618–622.
 36. Wangenstein, O.H. Some pre-Listerian and post-Listerian wound practices and the emergence of asepsis / O.H. Wangenstein, S.D. Wangenstein, C.F. Klinger // Surg. Gynecol. Obstet. – 1973. – Vol. 137. – P. 677.
 37. Yarboro, S.R. Locally administered antibiotics for prophylaxis against surgical wound infection. An in vivo study / S.R. Yarboro, E.J. Baum, L.E. Dahners // J. Bon. Joint. Surg. Am. – 2007. – Vol. 89, № 5. – P. 929–933.

V.V. Suvorov, N.N. Shikhverdiev, G.G. Khubulava, S.P. Marchenko, A.V. Filonenko, S.V. Vlasenko, V.V. Zaicev, I.I. Averkin

Topical application of antibiotics for prevention of sternal wound infection after cardiac surgery

Abstract. Sternal infection in cardiac surgery it is one of the most frequent complications in postoperative period. The development of this complication is influence to mortality among of operated patients, the duration of hospitalization and treatment costs. Standards of prevention of surgical infections are as perioperative systemic antibiotics. But also, in addition to systemic antibiotic therapy may include the local prevention of sternal wound infections. Often, the causative agent of wound infection is a gram-positive flora: *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermis*. Due to the high risk of detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, it is necessary to use causal antibiotic treatment. Intraoperative topical application of antibiotics before closing the wound is influence to increase the effectiveness of preventive measures to reduce the incidence of sternal wound infection. For parenteral administration of antibiotics effective therapeutic dose is often not achieved, because it is depending of the duration of time from use antibiotic to starting of operation. Local application of antibiotics leads to effective prevention of wound infection, as concentration of a substance is directly dependent of the applied dose. But topically applying high doses of antibiotics should take into account their possible impact to the function of the excretory organs: kidneys and liver.

Key words: local antibiotics, sternal wound infection, infection of the sternum, prevention of infection, prevention of mediastinitis, mediastinitis, vancomycin, infections in cardiac surgery.

Контактный телефон: 8-911-255-16-33; email: vitalikkrak@gmail.com