



## Влияние местного применения ванкомицина на функцию органов после операций на сердце

Шихвердиев Н.Н.<sup>1,2</sup>, Хубулава Г.Г.<sup>1,2</sup>, Марченко С.П.<sup>1</sup>, Суворов В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, ул. академика Лебедева, 6

Поступила в редакцию 30 октября 2015 г. Принята к печати 11 ноября 2015 г.

<b>Цель</b>	Оценить влияние местного применения ванкомицина на функцию печени и почек у кардиохирургических пациентов.
<b>Материал и методы</b>	Проведен ретроспективный анализ лечения 184 кардиохирургических пациентов, которым осуществлялось местное применение антибиотика в ране для профилактики стерильной инфекции. Всем пациентам провели операцию на сердце с применением продольного срединного стернотомного доступа. Перед закрытием раны грудины местно использовали антибиотик из группы гликопептидов – ванкомицин. Оценили влияние локального применения ванкомицина на функцию печени и почек.
<b>Результаты</b>	По результатам статистического анализа данных, уровень аспаратаминотрансферазы до операции ( $M = 33,23$ ; $SD = 6,8$ ) был выше послеоперационного показателя ( $M = 32,18$ ; $SD = 7,6$ ) в среднем на 1,049 единицы ( $t = 1,406$ ; $p = 0,161$ ; 95% ДИ $[-0,423; 2,521]$ ). Уровень аланинаминотрансферазы до операции ( $M = 34,6$ ; $SD = 5,4$ ) был выше уровня в послеоперационном периоде ( $M = 34,5$ ; $SD = 4,5$ ) в среднем на 0,08 единицы ( $t = 0,157$ ; $p = 0,875$ ; 95% ДИ $[-0,878; 1,03]$ ). Различия статистически не значимы, что позволяет сделать вывод об отсутствии влияния местного применения ванкомицина на уровень аланинамино- и аспаратаминотрансферазы. Показатели креатинина в послеоперационном периоде ( $M = 73,6$ ; $SD = 16,4$ ) выше дооперационных ( $M = 71,3$ ; $SD = 17,05$ ) в среднем на 2,3 единицы ( $t = -1,308$ ; $p = 0,192$ ; 95% ДИ $[-5,807; 1,177]$ ). Различия статистически не значимы, поэтому местное применение ванкомицина не влияет на уровень креатинина.
<b>Заключение</b>	Местное применение ванкомицина в послеоперационном периоде не привело к значимому повышению аланинамино-, аспаратаминотрансферазы, креатинина в плазме крови. При применении ванкомицина местно в ране при кардиохирургических операциях функция почек и печени не нарушалась.
<b>Ключевые слова</b>	Местное применение антибиотиков • Местное применение ванкомицина • Стерильная инфекция • Инфекция грудины • Профилактика медиастинита • Профилактика стерильной инфекции

Инфекция послеоперационной раны приводит к увеличению длительности госпитализации, что значительно увеличивает стоимость лечения пациента и влияет на уровень летальности. Стерильная инфекция в кардиохирургии – одно из

таких осложнений. Зачастую возбудитель стерильной инфекции – грамположительная флора: *Staphylococcus aureus* или *Staphylococcus epidermis* [1]. Одна из разновидностей этих бактерий, по данным исследований, метициллин-резистентный золотис-

тый стафилококк (MRSA), встречающийся в одной трети случаев [2]. Уровень летальности выше, если патогеном при стеральной инфекции является MRSA, поэтому необходимо придерживаться стратегий профилактики развития стеральной инфекции после операций на сердце, особенно у пациентов высокого риска. Для снижения частоты случаев стеральной инфекции возможно местное применение антибиотиков интраоперационно непосредственно перед закрытием раны [3, 4]. Так, Vander Salm T.J. и соавторы в 1989 г., местно применяя ванкомицин, добились снижения частоты стеральной инфекции [5].

Кожа – наиболее подходящий барьер для инвазии микроорганизмов. Повреждение покрова кожи позволяет микроорганизмам распространяться в рану. После любого повреждения ткани развивается воспаление, одной из целей которого является ограничение проникновения веществ и микроорганизмов из раны в кровоток и наоборот [6]. При парентеральном использовании антибиотиков эффективная терапевтическая доза не может быть достигнута и зависит от времени между введением вещества и начала операции. Локальное применение антибиотиков в ране способствует более эффективной профилактике развития инфекции раны, так как концентрация вещества напрямую зависит от применяемой дозы [4, 7].

Цель исследования: оценить влияние местного применения ванкомицина на функцию печени и почек у кардиохирургических пациентов.

## Материал и методы

Исследование основано на результатах лечения 184 кардиохирургических пациентов, которым выполняли операцию на сердце с применением продольной срединной стернотомии. Критерии отбора пациентов: отсутствие антибиотикотерапии в течение одного месяца до хирургического вмешательства, сопутствующей патологии почек и печени, инфекционной патологии. У всех пациентов в дополнение к стандартной схеме на этапе закрытия стернотомной раны местно в ране применяли антибиотик из группы гликопептидов – ванкомицин.

Стандартная схема профилактики инфекции включала внутривенное введение  $\beta$ -лактамов антибиотиков (цефалоспоринов) непосредственно перед оперативным вмешательством. Методика местного применения ванкомицина заключается в нанесении пасты, изготовленной путем смешивания

4 г сухого вещества антибиотика и физиологического раствора хлорида натрия 0,9%, в рану грудины до ее сведения и закрытия.

Для определения степени возможного токсического влияния антибиотика проводили сравнительный анализ частоты развития нарушения функции почек и/или печени в послеоперационном периоде с помощью парного t-критерия Стьюдента. Статистический анализ данных выполняли с помощью программы SPSS. Уровнем значимости считали 0,05.

Функцию печени оценивали по результатам до- и послеоперационного уровня аланинамино- (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); функцию почек – по уровню креатинина в крови. Контроль проводили за один день до операции и через три дня после оперативного вмешательства.

## Результаты и обсуждение

Современные теории этиологии и патогенеза стеральной инфекции связывают их развитие с количеством и степенью вирулентности микроорганизмов, уровнем активности эффекторов иммунной системы организма и его эндокринного статуса [8]. Один из способов профилактики таких осложнений – местное применение антибиотиков. Ванкомицин является бактерицидным антибиотиком из группы гликопептидов, нарушающим регенерацию стенки микроорганизма. Недостаток системного применения ванкомицина – ограничение проникновения в ткани и биологические жидкости, в результате чего в тканях его концентрация меньше, чем в плазме крови. Ванкомицин экскретируется в неизменном виде преимущественно почками [9]. Другим нежелательным эффектом его системного применения является гипотензивный эффект, что не наблюдается при местном применении. Кроме того, местное применение снижает риск развития резистентности микроорганизмов [10].

В литературе представлены данные о положительных результатах местного применения ванкомицина для предотвращения развития стеральной инфекции [5, 11]. По результатам исследований, в нейрохирургии и ортопедии локальное применение ванкомицина способствует значительному снижению частоты случаев инфекции раны в послеоперационном периоде [3]. Однако при местном применении ванкомицина в высоких дозах возможен риск токсического влияния на печень и почки. Для оценки влияния местного применения антибиоти-

ков, в частности ванкомицина, на функцию печени и почек провели ретроспективный анализ динамики уровня ферментов печени и почек у кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде. Сравнили показатели АЛТ, АСТ и креатинина до операции с их уровнем в послеоперационном периоде.

Из полученных данных следует, что уровень АСТ до операции ( $M = 33,23$ ;  $SD = 6,8$ ) выше послеоперационных показателей ( $M = 32,18$ ;  $SD = 7,6$ ) в среднем на 1,049 единицы ( $t = 1,406$ ;  $p = 0,161$ ; 95% ДИ  $[-0,423; 2,521]$ ). Также уровень АЛТ до операции ( $M = 34,6$ ;  $SD = 5,4$ ) выше показателя в послеоперационном периоде ( $M = 34,5$ ;  $SD = 4,5$ ) в среднем на 0,08 единиц ( $t = 0,157$ ;  $p = 0,875$ ; 95% ДИ  $[-0,878; 1,03]$ ). Различия были статистически не значимы, что позволяет сделать вывод об отсутствии влияния местного применения ванкомицина на уровень аланинамино- и аспаратаминотрансферазы.

Значения креатинина в послеоперационном периоде ( $M = 73,6$ ;  $SD = 16,4$ ) были выше, чем до операции ( $M = 71,3$ ;  $SD = 17,05$ ) в среднем на 2,3 единицы ( $t = -1,308$ ;  $p = 0,192$ ; 95% ДИ  $[-5,807; 1,177]$ ). Различия статистически не значимые, поэтому местное применение ванкомицина не влияет на уровень креатинина.

## Заключение

1. Местное применение ванкомицина в послеоперационном периоде не влияло на повышение аланинамино-, аспаратаминотрансферазы, креатинина в плазме крови.

2. При применении ванкомицина местно в ране при кардиохирургических операциях функция почек и печени не нарушалась.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Chen L.F., Arduino J.M., Sheng S. Epidemiology and outcome of major postoperative infections following cardiac surgery: risk factors and impact of pathogen type // *Am. J. Infect. Control.* 2012. Vol. 40. № 10. P. 963–968.
2. Brandyk D.F. Vascular surgical site infection: risk factors and preventive measures // *Semin. Vasc. Surg.* 2008. Vol. 3. P. 119–123.
3. Yarboro S.R., Baum E.J., Dahners L.E. Locally administered antibiotics for prophylaxis against surgical wound infection. An in vivo study // *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2007. Vol. 89. № 5. 929–933.
4. Cavanaugh D.L., Berry J., Yarboro S.R., Dahners L.E. Better prophylaxis against surgical site infection with local as well as systemic antibiotics. An in vivo study // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009. Vol. 91. № 8. P. 1907–1912.
5. Vander Salm T.J., Okike O.N., Pasque M.K., Pezzella A.T., Lew R., Traina V., Mathieu R. Reduction of sternal infection by application of topical vancomycin // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989. Vol. 98. № 4. P. 618–622.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патопфизиология. Общая патопфизиология с основами иммунопатологии / Учебник. 4-е изд. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2008. Т. 1. С. 443–444.
7. Junker J.P., Lee C.C., Samaan S., Hackl F., Kiwanuka E., Minasian R.A., Tsai D.M., Tracy L.E., Onderdonk A.B., Eriksson E., Caterson E.J. Topical delivery of ultrahigh concentrations of gentamicin is highly effective in reducing bacterial levels in infected porcine full-thickness wounds // *Plast. Reconstr. Surg.* 2015. Vol. 135. № 1. P. 151–159.
8. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Наумов А.Б., Суворов В.В., Марченко С.П., Аверкин И.И. Патопфизиологические механизмы и факторы риска развития стеральной инфекции в кардиохирургии // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2013. Т. 41. № 1. С. 174–179.
9. Schilling A., Neuner E., Rehm S.J. Vancomycin: a 50-something-year-old antibiotic we still don't understand // *Cleve Clin. J. Med.* 2011. Vol. 78. № 7. P. 465–471.
10. Halasz N.A. Wound infection and topical antibiotics: the surgeon's dilemma // *Arch. Surg.* 1977. Vol. 112. P. 1240–1244.
11. Desmond J., Lovering A., Harle C., Djorevic T., Millner R. Topical vancomycin applied on closure of the sternotomy wound does not prevent high levels of systemic vancomycin // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003. Vol. 23. № 5. P. 765–770.

## Effect of topical vancomycin on organ functions after heart surgery

Shikhverdiev N.N.<sup>1,2</sup>, Khubulava G.G.<sup>1,2</sup>, Marchenko S.P.<sup>1</sup>, Suvorov V.V.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Pediatric Medical University, 2 Litovskaiya St., 194100 Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Sergey Kirov Military-Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation, 6 Academician Lebedev St., 194044 Saint-Petersburg, Russian Federation

\* Corresponding author. Email: vitalikkrak@gmail.com

**Objective.** Focus in the study was placed on topical administration of vancomycin on hepatic and renal functions of cardiac patients.

**Methods.** A retrospective analysis of treatment of 184 patients who underwent cardiac surgery in the period from 2009 to 2013 was done. Antibiotics were applied locally for prevention of sternal wound infection. All patients underwent cardiac surgery via median longitudinal sternotomy. Before closing the chest, antibiotic of the glycopeptide group (vancomycin) was topically applied. The influence of topical vancomycin on the hepatic and renal functions was assessed.

**Results.** Statistical analysis of data showed that the level of AST before surgery ( $M = 33.23$ ;  $SD = 6.8$ ) was above that of AST in the postoperative period ( $M = 32.18$ ;  $SD = 7.6$ ) by an average of 1.049 ( $t = 1.406$ ;  $p = 0.161$ . [95% CI.  $-0.423$ ;  $2.521$ ]). ALT level before surgery ( $M = 34.6$ ;  $SD = 5.4$ ) was higher comparing to that in the postoperative period ( $M = 34.5$ ;  $SD = 4.5$ ) by an average of 0.08 ( $t = 0.157$ ;  $p = 0.875$  [95% CI.  $-0.878$ ;  $1.03$ ]). The differences were not statistically significant. This leads to the conclusion that there is no effect of topical application of vancomycin on the levels of AST and ALT in the postoperative period.

The creatinine values in the postoperative period ( $M = 73.6$ ;  $SD = 16.4$ ) were higher than those before surgery ( $M = 71.3$ ;  $SD = 17.05$ ) by an average of 2.3 ( $t = -1.308$ ;  $p = 0.192$ . [95% CI.  $-5.807$ ;  $1.177$ ]). The differences were not statistically significant. It means that there is no influence of local topical vancomycin on serum creatinine level.

**Conclusion.** Topical application of vancomycin in the postoperative period has no impact on the level of AST, ALT and creatinine in blood plasma. Also, when applied locally in cardiac patients, vancomycin does not lead to the dysfunction of kidneys and liver.

**Keywords:** local antibiotics; topical administration of vancomycin; sternal infection; mediastinitis prophylaxis; prevention of sternal infection

Received 30 October 2015. Accepted 11 November 2015.