

Антибактериальная терапия инфекций области хирургического вмешательства у больных сахарным диабетом

А. Л. Рябов¹, И. Н. Пасечник²

¹ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, г. Москва

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, г. Москва

Цель обзора: обсудить возможности антибактериальной терапии инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) у больных сахарным диабетом.

Основные положения. Широкое внедрение в клиническую практику методов антибиотикопрофилактики и постоянное совершенствование техники оперирования не гарантируют предотвращения ИОХВ. У хирургических больных с сахарным диабетом частота возникновения и тяжесть течения ИОХВ увеличиваются. Комплексное лечение ИОХВ предусматривает системное применение антибактериальных препаратов. Собственные данные позволяют утверждать, что парентеральное назначение цефалоспоринового антибиотика цефтаролина в комбинации с метронидазолом является надежной альтернативой совместному применению карбапенемов и ванкомицина.

Заключение. Лечение ИОХВ у больных сахарным диабетом требует комплексного подхода. Системная антибактериальная терапия должна проводиться с учетом полимикробного характера флоры.

Ключевые слова: инфекция области хирургического вмешательства, антибиотикотерапия.

Antibacterial Treatment for Surgical-Wound Infection in Diabetes Patients

A. L. Ryabov¹, I. N. Pasechnik²

¹ Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

² Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

Objective of the Review: To discuss the potential of antibacterial agents in treating surgical-wound infection (SWI) in diabetes patients.

Key Points: The introduction of antibiotic prophylaxis into wide clinical practice and the constant improvement of surgical techniques do not guarantee that SWI will be prevented. In diabetes patients undergoing surgery procedures, the rates and severity of SWI are increasing. A combination approach to treating SWI includes systemic antibacterial therapy. Our data show that parenteral ceftaroline, a cephalosporin antibiotic, combined with metronidazole is a safe alternative to a combination of carbapenems and vancomycin.

Conclusion: Treating SWI in diabetes patients requires a combination approach. Systemic antibacterial treatment should be administered, keeping in mind the polymicrobial nature of surgical infections.

Keywords: surgical infection, antibacterial treatment.

На протяжении всей истории хирургии ее главным врагом была и остается инфекция. Внедрение современных методов периоперационной антибиотикопрофилактики и постоянное совершенствование техники оперирования не гарантируют предотвращения инфекционных осложнений после хирургических вмешательств. Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), в соответствии с действующей классификацией, относятся к вторичным осложненным инфекциям кожи и мягких тканей. Они развиваются в первые 30 дней после хирургического вмешательства или в течение года после установки протеза (клапана сердца, сосуда или сустава) [5]. По данным зарубежных авторов, частота возникновения ИОХВ варьирует от 0,5% до 20% в зависимости от вида хирургического вмешательства и сопутствующей патологии (в среднем — 3–5%), причем около $\frac{2}{3}$ из них локализуется в области разреза и лишь $\frac{1}{3}$ затрагивает орган или полость в области хирургического доступа [14]. В среднем каждый случай инфицирования приводит к увеличению продолжительности пребывания пациента в стационаре на 7 суток, одновременно возрастают затраты на лечение. При ИОХВ в 5 раз увеличивается вероятность повторной госпитализации и в среднем в 2,2 раза возрастает риск развития летального исхода [2, 4, 14]. Возникновение септических осложнений сопровождается замедлением реабилитации хирургических больных. Инфекционные осложнения развиваются как после плановых, так и после экстренных оперативных вмешательств.

В зависимости от глубины распространения ИОХВ подразделяют на три типа. При поверхностных ИОХВ в инфекционный процесс вовлекаются только кожа и подкожная клетчатка, при глубоких — более глубокие мягкие ткани (фасции и мышцы), при третьем типе — органы/полости [14]. Этиология ИОХВ определяется типом хирургической операции. После «чистых» хирургических вмешательств в этиологии инфекции преобладают стафилококки (обычно *Staphylococcus aureus*). После условно-чистых, контаминированных операций, а также оперативных вмешательств, выполненных в условиях гнойного процесса или на органах с высокой микробной обсемененностью, инфекции обычно носят полимикробный характер. Наряду с грамположительными бактериями высеваются грамотрицательные — *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. Кроме того, при микробиологическом обследовании выделяются анаэробные микроорганизмы — *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides* spp. Клинически эти инфекции могут проявляться в виде некротического целлюлита, некротического фасциита и даже газовой гангрены [5, 6, 14].

Частота возникновения ИОХВ зависит не только от степени микробной контаминации, но и от факторов риска, которые можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. К первым относятся длительность пребывания больного в стационаре, проведение антибиотикопрофилактики перед операцией, качество обработки операционного поля анти-

Рябов Андрей Львович — к. м. н., заведующий отделением гнойной хирургии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15. E-mail: anlryabov@gmail.com

Пасечник Игорь Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а. E-mail: pasigor@yandex.ru

септиками. Широкое внедрение программы Fast Track в хирургии способствует уменьшению частоты ИОХВ и резистентности микроорганизмов. Это достигается за счет смещения предоперационной подготовки на амбулаторный этап и сокращения длительности пребывания пациента в стационаре, а следовательно, снижения вероятности инфицирования нозокомиальной флорой. По известным причинам такой подход применим только к плановым операциям.

К немодифицируемым факторам риска следует отнести сопутствующие заболевания или состояния, которые снижают резистентность к инфекции и препятствуют заживлению послеоперационной раны: иммуносупрессию, ожирение, кахексию, злокачественные новообразования и сахарный диабет (СД) [3, 10]. Нарушения углеводного обмена довольно часто сочетаются с развитием ИОХВ. У пациентов с СД риск развития инфекции значительно повышен [15]. Увеличение числа случаев инфекций при СД обусловлено целым рядом причин: с одной стороны, при СД наблюдаются нарушения иммунитета, что способствует возникновению инфекционных заболеваний, с другой — нарушения метаболизма при СД препятствуют полноценному проникновению препаратов в гнойный очаг. Не только больные СД подвержены более частому и тяжелому течению инфекционных заболеваний, но и, наоборот, инфекция может приводить к декомпенсации СД, а в 20–25% случаев служит первым его проявлением [8].

При обсуждении вопросов сочетания СД и инфекции на этиологии и типе диабета внимание обычно не акцентируется. При этом все осложнения рассматриваются как производные от гипергликемии [13]. Однако имеется и противоположная точка зрения, согласно которой при СД 2 типа инфекция протекает тяжелее. Это объясняют особенностями фармакокинетики антимикробных препаратов при сопутствующем ожирении, что проявляется изменениями их распределения, выведения и метаболизма [1].

В исследовании, проведенном в Канаде, сравнили частоту развития инфекционных заболеваний у больных СД и у здоровых добровольцев, в каждую группу включили по 513 749 человек. Установили, что при СД повышается риск возникновения флегмоны подкожной жировой клетчатки (относительный риск (risk ratio — RR) составил 1,81–1,85), пневмонии (RR = 1,46–1,48), цистита (RR = 1,39–1,43). Одновременно повышается риск развития инфекционных заболеваний, требующих госпитализации (RR = 2,10–2,23) [17]. В другое исследование, длившееся 12 месяцев, включили 705 пациентов с СД 1 типа, 6712 — с СД 2 типа и 18 911 больных артериальной гипертензией. Было обнаружено, что у больных СД выше вероятность развития инфекции кожи и мягких тканей (отношение шансов (ОШ) достигло 1,59 для СД 1 типа и 1,33 для СД 2 типа), нижних дыхательных путей (ОШ = 1,42 и 1,32 соответственно), мочевого тракта (ОШ = 1,96 и 1,24 соответственно) [15]. Таким образом, наличие СД ассоциируется с увеличением числа инфекционных осложнений.

Риск развития септических осложнений при СД связан как с дефектами иммунитета, так и с макро- и микрососудистыми осложнениями и автономной невропатией. В экспериментальных и клинических работах показано, что при СД изменения наблюдаются и в клеточном, и в гуморальном звене иммунитета. Исследования *in vitro* демонстрируют, что у больных СД скомпрометированы функции нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, а гуморальная антиинфекционная защита подавлена [13]. Макро- и микрососудистые поражения, автономная невропатия обуславливают повышенную склонность к инфекциям определенной локализации. Нарушение микро-

циркуляции замедляет ответ на микробную инвазию и ухудшает заживление повреждений кожи и слизистых оболочек, приводит к нарушению их барьерной функции. В результате повышается частота инфицирования кожи и подлежащих мягких тканей [9]. При присоединении на этом неблагоприятном фоне нарушений чувствительности нижних конечностей вследствие сенсорной невропатии отсутствуют симптомы микротравм данной локализации и усугубляется риск инфекции. Наиболее типичным примером такого развития событий является формирование диабетической стопы.

Возникновение инфекции напрямую связано с уровнем гликемии. Приводятся данные, что риск развития инфекции у больных СД зависит от степени компенсации нарушений углеводного обмена [16]. В исследовании с участием 55 408 пациентов с СД, оперированных по поводу различных заболеваний (были исключены кардиохирургические вмешательства), установлено, что превышение в послеоперационном периоде уровня гликемии в 8,3 ммоль/л сопровождается увеличением количества септических осложнений [12].

Возможная микробная контаминация области хирургического вмешательства при операциях требует проведения антибиотикопрофилактики, что имеет решающее значение для предотвращения развития ИОХВ. Антибактериальные препараты, назначаемые с целью профилактики ИОХВ, вводят за 60 минут до проведения разреза. Длительность профилактики составляет не более 24 часов с момента первого введения антибиотика. При выборе препарата обычно ориентируются на данные локальной антибиотикорезистентности. Чаще всего используют цефалоспорины 1-го поколения или ингибиторзастисленные пенициллины [7].

Диагностика ИОХВ проводится на основе осмотра раны, обычно имеются местные симптомы инфекции: боль, отек, гиперемия и гнойное отделяемое. У пациентов с ожирением или глубокими ранами внешние признаки ИОХВ могут появляться позднее. Сопутствующая воспалению лихорадка, как правило, возникает на 3–5-е сутки после операции.

При поверхностных ИОХВ у пациентов без сопутствующей патологии достаточным лечением могут быть раскрытие операционной раны, удаление инфицированного шовного материала и последующие регулярные перевязки до наложения, при необходимости, вторичных швов или заживления вторичным натяжением. При глубоких инфекциях, относящихся к некротическим, требуется хирургическое вмешательство в сочетании с антибактериальной терапией. Продолжительность антибактериальной терапии у больных с ИОХВ в каждом клиническом случае индивидуальна. В целом если оперативное вмешательство по санации гнойного очага проведено своевременно и адекватно, то потребность в антибиотиках не превышает 5–10 дней. Дальнейшее ведение пациентов необходимо осуществлять с использованием местных антибактериальных средств на основе мазей. Кроме того, в практике лечения ран достаточно широко применяются комплексные соединения йода с поливинилпирролидоном, обладающие широким спектром антимикробной активности. В задачи лечения входят локализация и санирование гнойного процесса, недопущение генерализации инфекции.

Одним из важнейших компонентов лечения ИОХВ, наряду с проведением saniрующих операций, является антибактериальная терапия. При этом в подавляющем большинстве случаев она носит эмпирический характер. Спектр наиболее вероятных возбудителей определяется областью операции и локальными особенностями конкретного стационара. В большинстве случаев хирургу при ИОХВ приходится сталкиваться с полимикробной флорой — это прежде всего *S. aureus*, *Streptococcus* spp. и такие

анаэробные микроорганизмы, как группа *B. fragilis*, *Fusobacterium* spp. Отдельную проблему представляет *S. aureus*, который является частым возбудителем ИОХВ. Эффективность лечения стафилококковых инфекций снижается вследствие широкого распространения в стационарах штаммов, устойчивых к метициллину (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA); наряду с устойчивостью к бета-лактамам антибиотикам они часто резистентны и к другим классам антибактериальных препаратов, в частности к аминогликозидам, линкозаминам, фторхинолонам. В связи с этим лечение ИОХВ, особенно у пациентов с СД, представляет значительные трудности. Эмпирическое назначение ванкомицина при MRSA производится с осторожностью из-за возможного развития нефротоксических эффектов.

Перспективным при ИОХВ является использование нового цефалоспоринового антибиотика с анти-MRSA активностью цефтаролина фосамила, который активен в отношении основных грамположительных и грамотрицательных бактерий, являющихся возбудителями ИОХВ. Однако препарат не влияет на анаэробную флору, что требует его сочетанного назначения с метронидазолом для парентерального введения. Метронидазол (Метрогил; «Юник Фармасьютикал Лабораториз», Индия) представляет собой нитроимидазол с противобактериальным и противопротозойным действием. Он обладает бактерицидной активностью против патогенных анаэробных бактерий, в частности грамотрицательных анаэробов *Bacteroides* spp., включая группу *B. fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), и *Fusobacterium* spp. и некоторых грамположительных анаэробов (чувствительные штаммы *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.). МПК для этих штаммов равна 0,125–6,25 мкг/мл. Препарат вводится внутривенно по 500 мг/100 мл 3 раза в сутки. Согласно инструкции, при внутривенном введении 500 мг в течение 20 минут максимальная концентрация в сыворотке крови составляет: через 1 час — 35,5 мкг/мл, через 4 часа — 33,9 мкг/мл, через 8 часов — 25,7 мкг/мл. В организме человека около 30–60% Метрогила метаболизируется путем гидроксирования, окисления и глюкуронирования. Основной метаболит (2-оксиметронидазол) также обладает антимикробным действием. В присутствии смешанной флоры (аэробные и анаэробные бактерии) Метрогил действует синергически с антибиотиками, эффективными против обычных аэробных препаратов. Таким образом, он может использоваться в комбинированном лечении ИОХВ при наличии анаэробной флоры.

На базе отделения гнойной хирургии ЦКБ с поликлиникой Управления делами Президента РФ (заведующий отделением — А. Л. Рябов, главный врач ЦКБ — профессор Н. К. Витько) нами выполнено исследование эффективности комбинированной антибактериальной терапии у 34 пациентов с ИОХВ и СД (15 женщин и 19 мужчин, возраст $71,5 \pm 6,9$ года). ИОХВ были диагностированы в 3 случаях после плановых операций и в 31 случае после экстренных хирургических вмешательств. У всех пациентов клиническая картина соответствовала некротическому целлюлиту или фасцииту без признаков сепсиса.

Комплексное лечение для всех больных включало санацию операции и местное назначение препаратов с антибактериальными свойствами. Коррекция уровня глюкозы в крови проводилась простым инсулином под контролем гликемического профиля. Больных рандомизировали в две группы. Пациентам первой группы ($n = 15$) назначали внутривенно цефтаролина фосамил по 600 мг 2 раза в сутки и метронидазол (Метрогил) по 500 мг 3 раза в сутки, больные второй группы ($n = 19$) получали внутривенно меропенем по 0,5 г 3 раза в сутки и ванкомицин по 15 мг/кг 2 раза в сутки. На момент диагностики ИОХВ по

клиническим признакам антибактериальная терапия носила эмпирический характер, после получения посевов отделяемого из операционной раны в случае отсутствия MRSA ванкомицин отменяли. Длительность антибактериальной терапии составляла 7–10 суток.

Под влиянием комплексного лечения в состоянии больных отмечалась положительная динамика: улучшались самочувствие и аппетит, нормализовалась температура тела, снижался уровень лейкоцитоза и исчезал лейкоцитарный сдвиг влево. Наблюдалось заживление послеоперационной раны, прекращалось выделение из нее гноя.

При бактериологическом исследовании отделяемого раны, взятого во время операции, у 38,2% пациентов выявили полимикробную флору. У 66,7% больных первой группы была обнаружена грамположительная флора (в том числе MRSA — у 33,3%), у 40,0% — грамотрицательная флора и у 40,0% — анаэробная флора; во второй группе распределение по возбудителям инфекции составило соответственно 68,4%, 31,6%, 42,1% и 42,1%. Достоверных различий между группами по результатам бактериологического исследования не выявили. Полученные данные свидетельствуют, что этиология ИОХВ у больных СД нередко полимикробна и достаточно часто регистрируются MRSA и анаэробные возбудители.

При контрольном бактериологическом исследовании на 10-е сутки после операции у одного больного первой группы выявили грамположительную флору; во второй группе у одного больного обнаружили грамположительную флору и у одного — грамотрицательную. MRSA и возбудителей анаэробной инфекции в группах обнаружено не было. Стоит заметить, что положительные посевы из области хирургической раны после проведения антибактериальной терапии не сопровождалось клиническими признаками воспаления, это свидетельствовало об эффективности лечения. Выявление возбудителей расценивалось нами как колонизация ран микроорганизмами, не требовавшая системной антибактериальной терапии. Результаты нашего бактериологического исследования по частоте выявления грамположительной и грамотрицательной флоры согласуются с данными, приводимыми в литературе [2, 6, 14]. Однако

мы чаще регистрировали MRSA и анаэробную флору. Это, на наш взгляд, было связано с наличием у больных СД, преобладанием лиц пожилого и старческого возраста, которые чаще обращаются за медицинской помощью, госпитализируются в стационары и получают антибиотики. Вероятность выделения MRSA возрастает при предшествующих госпитализациях и приеме антибактериальных препаратов [11]. Кроме того, показано, что наличие СД является фактором риска развития анаэробной инфекции [10].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об эффективности обеих схем антибактериальной терапии. Вместе с тем использование цефтаролина фосамила и Метрогила более оправданно. Меропенем назначали ввиду его эффективности в отношении анаэробной флоры, так как у цефалоспориновых антибиотиков такой активности нет. Комбинация цефтаролина фосамила и Метрогила позволяет в большинстве случаев отказаться от назначения меропенема и ванкомицина. С одной стороны, это дает возможность сохранить меропенем в резерве и уменьшить формирование к нему резистентности флоры, с другой — наличие у цефтаролина фосамила анти-MRSA активности не требует использования ванкомицина, отказ от которого особенно желателен у больных СД, имеющих скомпрометированную почечную функцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения углеводного обмена сопровождаются увеличением риска возникновения инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) вследствие депрессии клеточного и гуморальных звеньев иммунитета, нарушений микроциркуляции. Комплексная терапия ИОХВ должна включать системное назначение антибактериальных препаратов. Стартовая антибактериальная терапия носит эмпирический характер. Комбинация цефтаролина фосамила — цефалоспоринового антибиотика с активностью в отношении *S. aureus*, устойчивого к метициллину, — и метронидазола, активного в отношении анаэробной флоры, позволяет перекрыть весь спектр микробной активности и оптимизировать результаты лечения этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бозун Л. В. Инфекции у больных сахарным диабетом // *Болезни и антибиотики*. 2009. № 1. С. 24–29.
2. Зузова А. П., Белькова Ю. А. Инфекции области хирургического вмешательства: общие подходы к антибиотикопрофилактике // *Фарматека*. 2007. № 4. С. 67–74.
3. Пасечник И. Н., Рябов А. Л., Вершинина М. Г. Сепсис и сахарный диабет: состояние проблемы // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. 2016. № 1. С. 80–84.
4. *Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации* / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, С. В. Яковлева М., 2012. 94 с.
5. *Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации* / Под ред. В. С. Савельева. М., 2009. 89 с.
6. Шляпников С. А. Хирургические инфекции мягких тканей. Подходы к диагностике и принципы терапии // *Рус. мед. журн.* 2006. Т. 14. № 28. С. 27–31.
7. Bratzler D. W., Dellinger E. P., Olsen K. M., Perl T. M. et al.; American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery* // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2013. Vol. 70. N 3. P. 195–283.
8. Chiasson J. L., Aris-Jilwan N., Bélanger R., Bertrand S. et al. *Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state* // *CMAJ*. 2003. Vol. 168. N 7. P. 859–866.
9. Chin-Hong P. V. *Infections in patients with diabetes mellitus: importance of early recognition, treatment and prevention* // *Adv. Stud. Med.* 2006. Vol. 6. N 2. P. 71–81.
10. Edmiston C. E. Jr., Krepel C. J., Seabrook G. R., Jochimsen W. G. *Anaerobic infections in the surgical patient: microbial etiology and therapy* // *Clin. Infect. Dis.* 2002. Vol. 35. Suppl. 1. S112–118.
11. Gorwitz R. J., Kruszon-Moran D., McAllister S. K., McQuillan G. et al. *Changes in the prevalence of nasal colonization with Staphylococcus aureus in the United States, 2001–2004* // *J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 197. N 9. P. 1226–1234.
12. King J. T. Jr., Goulet J. L., Perkal M. F., Rosenthal R. A. *Glycemic control and infections in patients with diabetes undergoing noncardiac surgery* // *Ann. Surg.* 2011. Vol. 253. N 1. P. 158–165.
13. Koh G. C., Peacock S. J., van der Poll T., Wiersinga W. J. *The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis* // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012. Vol. 31. N 4. P. 379–388.
14. Mangram A. J., Horan T. C., Pearson M. L., Silver L. C. et al. *Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee* // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999. Vol. 20. N 4. P. 250–278.
15. Muller L. M., Gorter K. J., Hak E., Goudzwaard W. L. et al. *Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus* // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 41. N 3. P. 281–288.
16. Rayfield E. J., Ault M. J., Keusch G. T., Brothers M. J. et al. *Infection and diabetes: the case for glucose control* // *Am. J. Med.* 1982. Vol. 72. N 3. P. 439–450.
17. Shah B. R., Hux J. E. *Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes* // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. N 2. P. 510–513. ■

Библиографическая ссылка:

Рябов А. Л., Пасечник И. Н. Антибактериальная терапия инфекций области хирургического вмешательства у больных сахарным диабетом // *Доктор.Ру. Анестезиология и реаниматология. Мед. реабилитация*. 2016. № 12 (129). Часть I. С. 49–52.