

УДК [616.98.06:616.089]-084(07)

## Новые возможности профилактики инфекций области хирургического вмешательства

А.В. Голуб

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

*Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) по-прежнему остаются актуальной проблемой для современного здравоохранения, что связано с высокой частотой, тяжестью и последствиями социального и экономического характера. В настоящем обзоре описывается эффективный подход к предупреждению ИОХВ, основанный на концепции рассмотрения хирургического шовного материала как импланта. Покрытие или импрегнация хирургической нити*

триклозаном препятствуют ее контаминации микроорганизмами, что существенно уменьшает риск развития ИОХВ, чему имеются достоверные доказательства, полученные в качественных микробиологических, экспериментальных и клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** инфекции области хирургического вмешательства, шовный материал, триклозан, биопленки.

## New Opportunities for Prevention of Surgical Site Infections

A.V. Golub

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

*Surgical site infections (SSI) currently remain a significant medical problem due to their high incidence, severity, social consequences, and healthcare costs. An advanced approach to prevent SSI which considers surgical suture material as an implant is described in this review article. Triclosan coating or impregnation of surgical sutures may*

prevent microbial contamination and, therefore, reduce the risk of SSI. A body of solid evidence obtained from well-designed experimental, microbiological, and clinical studies is presented in the article.

**Key words:** surgical site infections (SSI), surgical suture, triclosan, biofilm.

---

Контактный адрес:  
Алексей Викторович Голуб  
Эл. почта: golub@antibiotic.ru

## Введение

Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются одним из самых древних и тяжелых осложнений в хирургии. Немногим более 100 лет, благодаря развитию асептики и антисептики, хирургическое вмешательство перестало стойко ассоциироваться с неотвратимым нагноением раны и послеоперационным фатальным сепсисом в лучшем и худшем случаях соответственно. Тем не менее, и сегодня ИОХВ остаются самой частой (до 77%) причиной послеоперационной летальности [1, 2].

По современным данным, ИОХВ занимают 2–3-е место по частоте (15–20%) среди всех нозокомиальных инфекций с тенденцией к росту как в абсолютных, так и относительных цифрах [3–7]. Серьезные социальные последствия ИОХВ (смертность, инвалидность, длительная потеря трудоспособности) закономерно влекут и огромные экономические издержки бюджетов здравоохранения, позволяя рассматривать частоту таких осложнений как показатель качества оказания медицинской помощи [8–10]. Например в США, согласно отчету национальной системы по надзору за нозокомиальными инфекциями, в 2002 г. было зарегистрировано более 290 тыс. ИОХВ только у госпитализированных пациентов, причем развившаяся инфекция послужила причиной смерти в более чем 8 тыс. случаев [11]. В России национальная программа регистрации нозокомиальных инфекций, к сожалению, работает недостаточно эффективно, тем не менее, экстраполяция зарубежных моделей регистрации и математический расчет, основанный на количестве ежегодных госпитализаций (~32 млн) и средней частоте возникновения нозокомиальных инфекций – 2 млн случаев (~6,25%), позволяют приблизительно определить частоту ИОХВ в нашей стране на уровне не менее 300 тыс. случаев в год.

Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, частота развития ИОХВ в России достаточно высока и составляет до 20% – для колоректальных вмешательств с абдоминальным доступом на госпитальном этапе при ретроспективной регистрации [12]. Известно, что 30–80% всех ИОХВ регистрируется после выписки из стационара (согласно определению, учет данного осложнения необходимо проводить в течение 30 дней от момента хирургического вмешательства, если не использовались

импланты, и в течение 1 года, если последние применялись), поэтому истинная частота ИОХВ может быть гораздо выше [13–15].

Все вышеизложенное объясняет закономерный интерес хирургической общественности и организаторов здравоохранения к проблеме максимального снижения риска развития ИОХВ, по поводу чего в большинстве развитых стран создаются национальные экспертные комитеты, а в практику внедряются программы контроля ИОХВ.

## Современные подходы к предупреждению ИОХВ

Исходя из основного фактора риска развития ИОХВ – степени бактериальной контаминации операционной раны, основополагающими моментами профилактики ИОХВ справедливо считаются меры инфекционного контроля в хирургическом стационаре – асептика и антисептика. Наряду с ними и высокая оперативная техника закономерно сопровождается кратчайшим временем выполнения операции с минимальной контаминацией раны микроорганизмами кожи, полых органов или из очага хирургической инфекции. Конечно же, факт наличия очага хирургической инфекции или распространение инфекционного воспалительного процесса за пределы первичного фокуса являются независимыми факторами контаминации операционной раны с высоким риском развития ИОХВ [3, 4, 16].

К началу 80-х годов прошлого столетия риск развития ИОХВ при различных по «чистоте» видах оперативных вмешательств был четко определен и составил 3–5% для чистых ран, до 10% для условно-чистых, до 20% для контаминированных и до 40% для «грязных» или инфицированных. Качественным прорывом в деле профилактики ИОХВ с середины 70-х годов XX столетия стала *антибактериальная профилактика* (АБП), подразумевавшая однократное внутривенное назначение *антимикробного препарата* (АМП) за 30 мин до хирургического разреза. Систематизация данных, полученных во множестве исследований, убедительно показала, что АБП способна эффективно снизить частоту ИОХВ до 1–2% при условно-чистых и до 10% при контаминированных вмешательствах, что сопровождается и всеми вытекающими из этого экономическими показателями [17]. Сегодня АБП является стандартом оказания хирургической помощи и самой частой причиной назначения антибиотиков хирургическим пациентам в развитых странах [17–19].

Несмотря на очевидную эффективность АБП, процесс реализации процедуры, как правило, остав-

ляет желать лучшего. Так, в США до 74% случаев периоперационного применения АМП признано неадекватным, а ошибки АБП являются наиболее частыми при использовании антибиотиков в стационаре. Согласно же нашим данным, в России только частота проведения АБП при условно-чистых и контаминированных вмешательствах (АБП показана в 100% случаев) составляет от 26,1% (при аппендэктомии) до 65,5% (при колоректальных вмешательствах) [12]. Даже после внедрения на региональном уровне комплексной программы контроля качества АБП (включая протокол процедуры как приложение к истории болезни пациента) проведение АБП по показаниям максимально возросло только до 89%, адекватный выбор препарата составил 60%, а введение его до разреза – 46,4%. Как видно из представленных данных, в современных условиях показатели качества проведения АБП зачастую далеки от идеала, что повышает риск неэффективности процедуры [20–22].

Следующим фактором снижения эффективности АБП является глобальная современная проблема роста устойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций (классическим примером которых является ИОХВ) к антибиотикам [23]. Согласно данным, полученным в многоцентровом исследовании резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в 2006–2008 гг. (РЕВАНШ), при инфекциях кожи и мягких тканей устойчивость *Staphylococcus aureus* (основной возбудитель ИОХВ) к оксацилину и ципрофлоксацину составляет 60,4 и 61,5% соответственно. Резистентность энтеробактерий (вторые по частоте возбудители ИОХВ) к ингибиторозащищенным пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам и фторхинолонам составляет: 68,3% – для амоксициллина/клавуланата, 56,1% – для цефотаксима, 51,1% – для гентамицина и 44,6% – для ципрофлоксацина. Последние обстоятельства объясняют как снижение эффективности АБП со временем, так и известные трудности антибактериальной терапии уже развившихся ИОХВ.

Стремление еще более минимизировать риск развития ИОХВ вновь (по аналогии с АБП) заставило исследователей искать принципиально новый подход к профилактике подобных инфекционных осложнений.

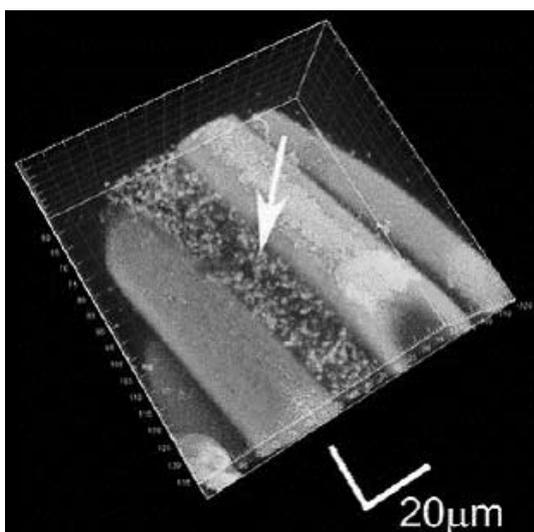
### **Шовный материал как фактор риска развития ИОХВ**

Первые сообщения о том, что хирургическая нить является фактором развития ИОХВ, появились в медицинской литературе в 50-х годах прошлого века. Исследователями было показано,

что в присутствии шовного материала количество микроорганизмов, достаточное для клинического проявления ИОХВ, критически снижается (например, в 10 тыс. раз для *S. aureus*) [24, 25]. Без глубокого изучения причин этого феномена, путем проведения сравнительных исследований, т.е. почти эмпирически, чуть позже было определено, что физико-химические свойства материала, из которого изготовлена нить, а также характеристики микроорганизмов прямо влияют на риск развития ИОХВ [26, 27]. Тогда же была выведена и «формула» наиболее безопасной (в плане риска инфекционных осложнений) нити, которая должна представлять из себя синтетический рассасывающийся монофиламент [28, 29].

Эволюционным этапом совершенствования инфекционной безопасности хирургической нити стала идея особого покрытия или импрегнации нити неким «биоцидом», представляющим из себя собирательное понятие, объединяющее АМП, антисептики и дезинфектанты. Немногочисленные исследования последней четверти прошлого века касались возможности использования с этой целью ряда антисептиков и антибиотиков, в т.ч. серебра, йода, хлоргексидина, гентамицина и неомидина [30–33]. Продолжение поиска останавливалось, как правило, на микробиологической стадии исследований или на экспериментальном этапе, что легко объясняется неудачно выбранным агентом и будет подробнее обсуждено ниже.

Лишь с началом нового тысячелетия пришло понимание, казалось бы, очевидного факта отсутствия каких бы то ни было отличий шовного материала, оставленного в хирургической ране, от любого другого инородного тела, имплантируемого в живой организм [34]. Как известно, в случае контаминации импланта и развития ассоциированной с ним инфекции, консервативная терапия представляет длительный, а иной раз и малоперспективный процесс (рис. 1) [35]. Объяснение данного факта лежит в поле законов обычного существования микроорганизмов, 99% которых существует на земле в виде биопленок. Биопленка состоит из продуктов жизнедеятельности бактерий (полисахариды, гликопротеиды) и является своего рода «убежищем» для одного или нескольких видов микроорганизмов. Как раз в биопленке наблюдается высокая микробная плотность, межвидовой синергизм и концентрация питательных веществ. Однако основным свойством данной организации является надежная защита от неблагоприятных физических, химических и биологических факторов внешней агрессии, к коим относятся широко используемые в медицинской практике биоциды, а



**Рис. 1.** Конфокальная микроскопия нити, извлеченной из хронического свища. Стрелкой указаны колонии микроорганизмов [35].

также клеточные и гуморальные факторы защиты макроорганизма [36–39]. Как показано в исследованиях, чувствительность возбудителей, находящихся в т.н. sessильной фазе (в биопленке), к биоцидам в 100–1000 раз ниже по сравнению с чувствительностью планктонной (свободно живущей) фазы микроорганизмов. Интересно, что общепринятая практика определения чувствительности возбудителей к тому или иному биоциду заключается в тестировании именно планктонной формы, что влечет за собой возможные ошибки производителей в рекомендуемых дозах/концентрациях и режимах использования антибиотиков и антисептиков [40, 41].

### Шовный материал с триклозаном

Результаты первых микробиологических исследований хирургической нити (полиглактин 910) с триклозаном были опубликованы в 2002 г. Целью исследования являлось определение антимикробной активности нити и ее устойчивости к колонизации культурами *S. aureus* и *Staphylococcus epidermidis*. Проводилось тестирование как интактных нитей, так и после предварительной их иммерсии в водной среде (в течение 24 часов или 7 суток), а также многократно пропущенных через фасциальную и подкожную ткани. В результате было определено, что полиглактин 910 с триклозаном обладает выраженной антимикробной активностью по отношению к тестируемым штаммам микроорганизмов, причем активность сохранялась после водной иммерсии и многократного пропускания через биологические ткани. Объем зоны подавления роста культур вокруг узла нити в полутвердой

среде для золотистого и эпидермального стафилококка составил 17,8 и 14,5 см<sup>3</sup> соответственно [42].

Экспериментальное сравнительное *in vivo* исследование нити (полиглактин 910) с триклозаном продемонстрировало ее способность эффективно противостоять бактериальной колонизации по сравнению с аналогичной нитью без триклозана. В дорсолатеральную область тела морских свинок, в которую предварительно были подкожно имплантированы образцы нитей, с помощью иглы вводили взвесь *S. aureus* в дозе  $2,1 \times 10^4$  колониеобразующих единиц (КОЕ). Через 48 часов нити были эксплантированы и исследованы на содержание жизнеспособных клеток возбудителя. Было определено, что из нити с триклозаном статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) было выделено в 30,5 раз меньшее количество КОЕ по сравнению с контрольными образцами (559 и 16 831 КОЕ соответственно) [43]. Схожие результаты были получены и в аналогичных по дизайну исследованиях шовного материала из полидиоксанона и полиглекапрона 25, колонизированных дополнительно еще и граммотрицательными возбудителями [44, 45].

Следующим шагом стало экспериментальное микробиологическое исследование способности нити (полиглактин 910) с триклозаном противостоять контаминации тремя наиболее «проблемными» возбудителями, вызывающими в том числе и ИОХВ – метициллинорезистентным *S. aureus* (MRSA), *S. epidermidis* и *Escherichia coli*, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). В результате было продемонстрировано ( $p < 0,01$ ), что после контаминации в среде, содержащей  $1 \times 10^2$  или  $1 \times 10^5$  КОЕ/мл, с 1 см нити, покрытой триклозаном, выделяли значительно меньшее количество КОЕ всех видов возбудителей по сравнению с обычной нитью полиглактина 910 (рис. 2). Было также установлено, что антибактериальная активность шовного материала с триклозаном сохранялась как минимум в течение 96 часов; кроме того, по сравнению с контролем, способность противостоять контаминации также не снижалась после обработки нити альбуминами бычьей сыворотки [46].

Успех цитируемых экспериментальных исследований послужил поводом для проведения клинических испытаний, самым масштабным из которых являлось сравнительное проспективное исследование, включавшее 2088 пациентов, перенесших лапаротомию по поводу разнообразной хирургической патологии (вмешательство на органах желудочно-кишечного тракта, сосудах, а также по поводу опухолей). Исследователями было установлено ( $p < 0,001$ ), что в группе пациентов, которым закрытие лапаротомной раны проводилось обыч-

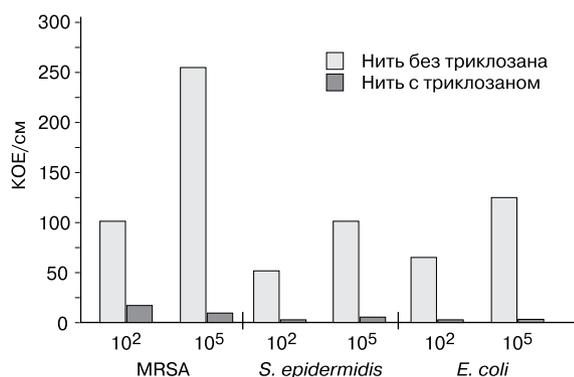


Рис. 2. Выделение возбудителей с 1 см предварительно контаминированных нитей [46].

ным шовным материалом, частота ИОХВ составила 10,8% (113/1045), в то время как в группе пациентов, у которых использовался полиглактин 910 с триклозаном, частота таких осложнений составила 4,9% (51/1043). Важной особенностью, подчеркивающей потенциал «антибактериальной» нити, являлся факт проведения АБП всем включенным в исследование пациентам [47].

Не менее значительными, по причине проведения у особой группы пациентов, являются результаты сравнительного проспективного исследования эффективности полиглактина 910, покрытого триклозаном, при профилактике ИОХВ после аппендэктомии у детей. В основной группе частота ИОХВ составила 6,89% (4/58), а в контрольной – 10,34% (6/58,  $p < 0,05$ ) [48].

Как известно, особую значимость всегда имеют клинические исследования с фармакоэкономической составляющей. Так, целью одного из них являлась не только оценка эффективности нити с триклозаном для профилактики ИОХВ после стернотомии (сшивание фасции, подкожных тканей и кожи), но и определение затрат на новый шовный материал или лечение пациентов с ИОХВ. В результате, в исследуемой группе частота ИОХВ составила 0% (0/103), а в контрольной – 6,4% (24/376,  $p = 0,008$ ). Исследователи подсчитали, что терапия 40 случаев ИОХВ в год (средняя частота в данном учреждении) обходится бюджету в 448 тыс. долларов США, в то время как затраты на «антибактериальный» шовный материал составили бы всего 9 тыс. долларов США. Здесь же необходимо подчеркнуть, что в данном хирургическом отделении АБП являлась стандартной процедурой и проводилась всем без исключения пациентам [49].

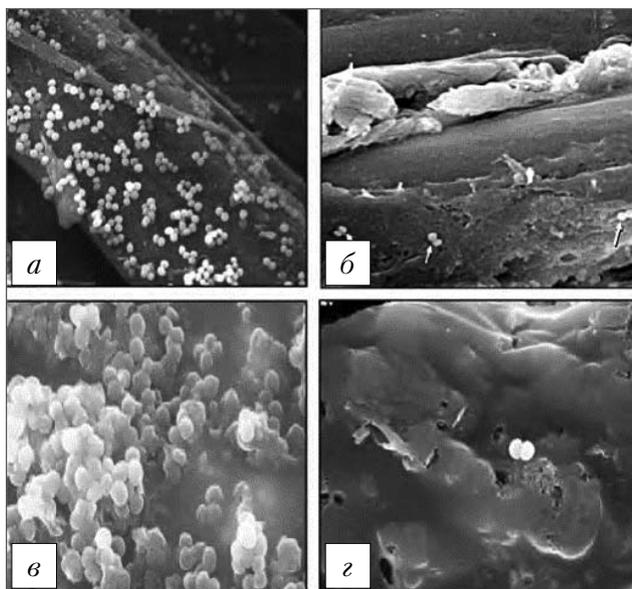
Следующее проспективное рандомизированное двойное слепое исследование с фармакоэкономической оценкой проводилось у детей после ней-

рохирургической операции ликворного шунтирования. При наблюдении за пациентами в течение 180 суток после вмешательства ИОХВ развилась у 4,3% (2/46) и 21,0% (8/38,  $p < 0,05$ ) пациентов в исследуемой и контрольной группах соответственно. Наличие шунта является фактором риска развития ИОХВ, известно также, что подобные инфекционные осложнения в нейрохирургии имеют куда более значимые медицинские и экономические последствия в сравнении с общехирургической практикой. Стоимость терапии одного случая ИОХВ после подобной операции была определена исследователями на уровне  $>25$  тыс. долларов США, а затраты на шовный материал с триклозаном – 4,95 долларов США на одного пациента [50]. Понятно, что схема определения затрат здравоохранения в зарубежных странах не может быть слепо экстраполирована на отечественную медицинскую реальность, где основную затратную статью составляют не труд медицинского персонала и стоимость пребывания пациента в стационаре, а расходные материалы, такие как медикаменты, шовный материал и т.д. Однако финансовая выгода новой стратегии предупреждения ИОХВ, продемонстрированная в цитируемых исследованиях, настолько очевидна, что заслуживает пристального внимания и освещения в отечественных источниках информации.

Подводя итог двум вышеприведенным главам, можно сказать, что имплантируемая нить имеет твердую поверхность, которая может быть контаминирована микроорганизмами. После контаминации в результате нормальной жизнедеятельности микроорганизмов происходит образование биопленки, являющейся фактором защиты от неблагоприятных условий внешней среды, к которым в данной ситуации относятся гуморальные и клеточные факторы защиты макроорганизма, а также АМП, назначаемые в профилактических или терапевтических целях. Следствием подобного хода событий является клиническое развитие ИОХВ. Триклозан активно препятствует колонизации нити (рис. 3), кроме того в течение длительного времени в окружающей среде поддерживаются концентрации, достаточные для подавления роста и размножения патогенов, следствием чего является предупреждение развития инфекционных осложнений.

### Почему триклозан?

Триклозан – 5-хлоро-2-(2,4-дихлорофенокси) фенол хорошо известен уже около 40 лет благодаря многогранному опыту его применения в химической, медицинской, гигиенической и косметологической промышленности. Это вещество является поистине уникальным биоцидом, антимикробная



**Рис. 3.** Электронные микрофотографии нитей. Обычный полиглактин 910 (а) и полиглактин 910 с триклозаном (б) после контаминации  $1 \times 10^5$  КОЕ MRSA (стрелками указаны единичные возбудители). Биопленка, образованная *S. epidermidis*, на обычной нити (в) и единичные возбудители на нити с триклозаном (з) [46].

активность которого зависит от его концентрации и заключается в неспецифическом разрушении мембран микробных клеток или специфическом блокировании ферментов синтеза жирных кислот микроорганизмов при его высоких или низких концентрациях соответственно [51–55].

Препарат обладает выраженной активностью в отношении большинства аэробных и анаэробных грамотрицательных и грамположительных возбудителей инфекций человека, в том числе и нозокомиальной природы. Как известно, основу микробного пейзажа при ИОХВ в порядке убывания составляют грамположительные кокки (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp.) и пред-

ставители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*), а также неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*) и некоторые анаэробы (группы *Bacteroides fragilis*), что в известной степени зависит от анатомической области хирургического вмешательства и особенности источника (эндо- или экзогенного происхождения) инфицирования (табл. 1) [3]. Интересной хронологической особенностью этиологии ИОХВ является сохранение пропорций в структуре возбудителей, но с преобладанием в последнее время полирезистентных патогенов (MRSA, БЛРС-продуценты) [4, 56].

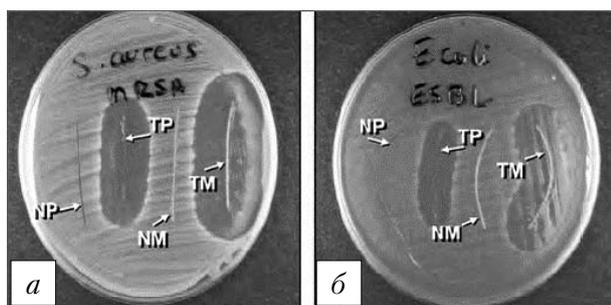
Создавая серьезные трудности при выборе адекватного АМП для профилактики и терапии ИОХВ, эти «проблемные» возбудители сохраняют высокую чувствительность к большинству антисептиков, к которым, благодаря неспецифическим и множественным механизмам активности, истинная устойчивость практически не развивается (рис. 4).

Первое и пока единственное в России исследование антимикробной активности триклозана было проведено в НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии в 2010 г. При изучении эпидемиологии резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в различных регионах Российской Федерации в 2006–2008 гг. было выделено 733 штамма микроорганизмов – возбудителей ИКМТ, из них 23,2% (170 штаммов) составили патогены, выделенные у больных с ИОХВ. Отличительной чертой полученных нами данных является превалирование грамотрицательных возбудителей (57,1%, n=97) в этиологической структуре ИОХВ, что может быть объяснено как анатомическими особенностями локализации осложнений, так и подавляющей долей клинического материала, полученного в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Согласно нашим данным, чувствительность основных возбудителей ИОХВ в России к три-

**Таблица 1. Возбудители ИОХВ [3]**

| Микроорганизмы                   | Частота выделения культур, % |                          |
|----------------------------------|------------------------------|--------------------------|
|                                  | 1986–1989 гг. (n=16 727)     | 1990–1996 гг. (n=17 671) |
| <i>Staphylococcus aureus</i>     | 17                           | 20                       |
| Коагулазонегативные стафилококки | 12                           | 14                       |
| <i>Enterococcus</i> spp.         | 13                           | 12                       |
| <i>Enterobacteriaceae</i>        | 17                           | 14                       |
| <i>Enterobacter</i> spp.         | 8                            | 7                        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>    | 8                            | 8                        |
| <i>Bacteroides fragilis</i>      | –                            | 2                        |



**Рис. 4.** Зоны задержки роста культур MRSA (а) и БЛРС-продуцирующей *E. coli* (б) вокруг плетеных (ТР) и монофиламентной (ТМ) нитей с триклозаном и отсутствие зоны ингибирования вокруг аналогичных нитей (NP и NM) без триклозана [46]

клозану является достаточно высокой и соответствует показателям, выявленным в других странах (табл. 2) [54, 57–59]. Наибольшей активностью триклозан обладает в отношении *Staphylococcus* spp. (как метициллиночувствительных, так и резистентных), а также представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp.), диапазон МПК для которых составил 0,03 – 8 мг/л (МПК<sub>90</sub> – 0,03 мг/л) и 0,03 – 2 мг/л (МПК<sub>90</sub> – 1 мг/л) соответственно.

Полученные данные свидетельствуют, что проблема полирезистентных возбудителей нозокомиальных инфекций представляется сейчас для России чрезвычайно актуальной. Так, доля золотистого стафилококка в этиологической структуре ИКМТ составляла 37,5% (275/733), причем большая часть штаммов представлена MRSA – 60,4% (166/275). Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* являлись этиологически значимыми еще в 19,0% (139/733) случаев, при этом частота продукции БЛРС и устойчивость к цефалоспорином III поколения (цефотаксим) достигала 56,1% [58]. Приведенные выше результаты определения чувствительности таких «проблемных» мик-

роорганизмов к триклозану подтверждают, с одной стороны, данные о высокой активности препарата по отношению к данным патогенам в мире, а с другой, свидетельствуют в пользу отсутствия перекрестной устойчивости микроорганизмов к триклозану и другим АМП, что также является предметом нашего обсуждения.

Принимая во внимания известные ограничения исследования, мы не претендуем на абсолютность полученных нами эпидемиологических данных по структуре возбудителей ИОХВ, однако высокий уровень чувствительности основных патогенов к триклозану в России является предиктором клинической эффективности шовного материала с указанным активным агентом для предупреждения развития инфекционных осложнений.

Время от времени в специализированной литературе появляется информация о возможном влиянии широкого использования триклозана на экологию и эпидемиологию резистентности микроорганизмов, что связывают со специфическим механизмом его активности – подавлением синтеза жирных кислот. Однако большинство отдельных исследований, а также систематическая оценка опыта использования препарата указывают как на отсутствие глобальных тенденций роста резистентности микроорганизмов к самому триклозану, так и на отсутствие селекции перекрестной устойчивости к другим АМП [57, 60]. Наиболее авторитетным в этом плане, несомненно, является заключение Научного комитета по безопасности потребителей Европейской комиссии (Scientific Committee on Consumer Safety) [61]. Подобный феномен оправдывает предположение о доминирующем неспецифическом механизме антимикробной активности триклозана и позволяет классифицировать препарат как антисептик.

Не менее интересной представляется тема обсуждения идеального биоцида для придания

**Таблица 2. Антимикробная активность триклозана в России [58]**

| Возбудители                   | МПК <sub>50</sub> , мг/л | МПК <sub>90</sub> , мг/л | Диапазон МПК, мг/л |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| <i>S. aureus</i> (MRSA, MSSA) | 0,03                     | 0,03                     | 0,03–8             |
| <i>Staphylococcus</i> spp.    | 0,06                     | 0,06                     | 0,03–0,06          |
| <i>Enterococcus</i> spp.      | 8                        | 8                        | 0,06–8             |
| <i>E. coli</i>                | 0,125                    | 0,5                      | 0,06–1             |
| <i>K. pneumoniae</i>          | 0,5                      | 1                        | 0,03–2             |
| <i>Proteus</i> spp.           | 0,25                     | 0,25                     | 0,06–0,5           |
| <i>Enterobacter</i> spp.      | 0,25                     | 0,5                      | 0,25–0,5           |
| <i>Acinetobacter</i> spp.     | 4                        | 4                        | 0,25–4             |
| <i>P. aeruginosa</i>          | –                        | –                        | 128 – >1024        |

«особых» антибактериальных свойств имплантам. Как говорилось выше, сама идея создания таких шовных материалов не нова, но абсолютно оправданной является попытка использования с этой целью именно антисептиков, что связано с рядом явных преимуществ последних в сравнении с АМП в данных условиях (табл. 3). Основополагающими плюсами антисептиков следует считать именно неспецифический множественный механизм их действия и прогнозируемые фармакокинетические свойства при местном применении.

Отдельного внимания заслуживает вопрос природной устойчивости синегнойной палочки к триклозану. Установлено, что препарат также ингибирует синтез жирных кислот этого возбудителя, однако МПК для *P. aeruginosa* намного превышают обычные значения для других возбудителей [53]. Несмотря на это, есть данные, что и в обычных концентрациях *in vitro* активность триклозана по отношению даже к биопленкам, образованным *P. aeruginosa*, не уступает активности других широко используемых антисептиков [62]. Принимая во внимание последний факт и невысокую этиологическую значимость данного патогена при ИОХВ, позволим себе высказать мнение о маловероятной возможности потери эффективности нити с триклозаном при профилактике ИОХВ, о чем свидетельствуют и результаты приведенных выше клинических исследований.

Последним базовым аргументом использования триклозана для создания «антибактериальных» нитей является безопасность препарата для человека и окружающей среды в целом. Огромное количество исследований, проведенных в разные годы, подтверждают высокий профиль безопасности триклозана, а также отсутствие мутагенного, канцерогенного и тератогенного эффектов [59, 63]. В исследованиях на животных было установлено, что максимальная нетоксичная доза триклозана при дли-

тельном потреблении составляет 25 мг/кг в сутки, а обычная доза для человека при использовании косметических и гигиенических средств – 0,35 мг/кг в сутки. Концентрация триклозана в шовном материале (полигектрон 910) составляет около 0,15 мг/м, в то время как доза препарата в имплантируемой части нити всего 0,003 мг/кг, что практически в 100 раз меньше хронической нетоксичной дозы. Подсчитано, что при самом широком внедрении в хирургическую практику такого шовного материала (например, в Швеции), потребление триклозана может составить дополнительные 0,5 кг в год на фоне общего содержания в других источниках на уровне 1 800 кг в год, что полностью исключает какое-либо дополнительное влияние препарата, используемого в нити, на микро- и макроэкологию [64].

Исходя из сведений о возможности превращения триклозана во внешней среде (сточные воды, хлорированная вода) в диоксин и хлороформ, в медицинских кругах возникла справедливая настороженность относительно появления столь токсичных продуктов в организме человека при использовании имплантов с триклозаном. Здесь необходимо отметить, что данные превращения, помимо строгих требований к температурным и кислотно-щелочным условиям среды, подразумевают воздействие ультрафиолетового излучения и свободного хлора соответственно [65, 66]. Понятно, что подобные опасения совершенно не имеют под собой реальной основы, так как оба каталитических фактора реакций отсутствуют в условиях операционной раны. Дополнительным фактом, свидетельствующим о безопасности триклозана, следует также считать и отсутствие данных о получении токсичных продуктов метаболизма препарата *in vivo* [63].

**Заключение**

Несмотря на давно и хорошо известную роль шовного материала в развитии ИОХВ, идея созда-

Таблица 3. Сравнительная характеристика антибиотиков и антисептиков

| Характеристика                       | Антибиотики   | Антисептики                            |
|--------------------------------------|---|--|
| Механизм действия                    | Специфический (как правило – одна мишень)                   | Неспецифический (множественные мишени) |
| Развитие резистентности возбудителей | Возникает закономерно, пропорционально объему использования | Возникает редко                        |
| Влияние на микроэкологию             | Сильное (селективное давление и перекрестная устойчивость)  | Слабое                                 |
| Цели использования                   | Терапия инфекций (как правило)                              | Профилактика инфекций (как правило)    |
| Метод применения                     | Системно (преимущественно)                                  | Местно (преимущественно)               |
| Особенности местного применения      | Непредсказуемая фармакокинетика                             | Прогнозируемая фармакокинетика         |

ния хирургической нити, препятствующей возникновению столь грозных осложнений, является относительно новой. Более того, только после признания очевидного факта о том, что нет никаких принципиальных различий между любым инородным телом и нитью, оставленными в хирургической ране, а также развитием концепции «нить как имплант», исследования в этом направлении вышли на качественно новый уровень.

Сегодня есть сведения о ряде попыток создания подобного шовного материала, однако секрет настоящего успеха кроется в двух факторах, каждый из которых является ключевым в отдельности и в совокупности. Прежде всего, основой для «антибактериального» усовершенствования были выбраны завоевавшие популярность у хирургов во всем мире нити – полилактин 910, полидиоксанон и полиглекапрон 25. Как показали отдельные исследования, покрытие или импрегнация нитей триклозаном никак не отразилась на потребительских и биологических свойствах такого шовного материала [63]. Триклозан как антисептик обладает выраженной и длительной антибактериальной активностью по отношению к основным возбудителям ИОХВ, являясь при этом достаточно безопасным для человека, макро- и микроэкологии. Доказанная в качественных экспериментальных и клинических исследованиях эффективность нитей с триклозаном для профилактики ИОХВ уже находит свое отражение в обновленных стратегиях предупреждения подобных осложнений в разви-

тых странах, а разработка и внедрение всех видов современного шовного материала (синтетические рассасывающиеся и нерассасывающиеся моно- и полифиламенты) открывают перед хирургами возможность послойной антиинфекционной защиты раны [67, 68].

Дополнительным достоинством доказательной базы нитей с триклозаном на рынке продуктов для здравоохранения следует считать и фармакоэкономические исследования, раскрывающие горизонты экономической привлекательности нового способа предупреждения ИОХВ.

Немаловажным фактором, способствующим более широкому применению нитей с триклозаном, являются и полученные нами данные, подтверждающие высокую активность действующего агента в отношении большинства возбудителей ИОХВ в России, что служит предиктором клинической эффективности шовного материала для предупреждения инфекционных осложнений в хирургии.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод и о том, что использование хирургического шовного материала с антибактериальными свойствами может быть как дополнением к АБП для еще большей минимизации рисков развития ИОХВ, так и самостоятельной мерой предупреждения инфекционных осложнений в случаях, когда АБП не показана (например, при неосложненных грыжесечениях) или противопоказана (в случае непереносимости пациентом АМП).

## Литература

- Kirkland K.B., Briggs J.P., Trivette S.L., et al. The impact surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:725-30.
- Bagnall N.M., Vig S., Trivedi P. Surgical-site infection. *Surgery* 2009; 27:426-30.
- Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *HICPAC. Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:250-78.
- Kirby J.P., Mazuski J.E. Prevention of surgical site infection. *Surg Clin N Am* 2009; 89:365-89.
- Lissovoy G., Fraeman K., Hutchins V., et al. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control* 2009; 37:387-97.
- Smuth E.T., McIlvenny G., Enstone J.E., et al. Four country healthcare associated infection prevalence survey 2006: overview of results. *J Hosp Infect* 2008; 69:230-48.
- Surgical site infections surveillance in England. *CDR Weekly* 2004; 20:14.
- Fry D.E. The economic cost of surgical site infection. *Surg Infect* 2002; 3 (Suppl.1):S9-21.
- Humphreys H. Preventing surgical site infections. Where now? *J Hosp Infect* 2009; 73:316-22.
- Coello R., Charlett A., Wilson J., et al. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect* 2005; 60:93-103.
- Klevens R.M., Edwadr J.R., Richards C.L., et al. Estimating health care-associated infections and death in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007; 122:160-6.
- Страчунский Л.С., Беденков А.В., Базаров А.С. и др. Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2003; 5(Suppl. 1):12.
- Rosenthal R., Weber W.P., Marti W.R., et al. Surveillance of surgical site infections by surgeons: biased underreporting or useful epidemiological data? *J Hosp Infect* 2010; 75:178-82.
- Oliveira A.C., Lima E., Lima A. Post-discharge surgical site infection surveillance in a hospital in Brazil. *Am J Surg* 2007; 193:266-8.

15. Daneman N., Lu H., Redelmeier D.A. Discharge after discharge: predicting surgical site infection after patients leave hospital. *J Hosp Infect* 2010; 75:188-94.
16. Beldi G., Bisch-Knaden S., Banz V., et al. Impact of intraoperative behavior on surgical site infections. *Am J Surg* 2009; 198:157-62.
17. Nelson R.L., Glenny A.M., Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:CD001181.
18. Политика применения антибиотиков в хирургии 2003. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2003; 5:302-17.
19. Gorbach S.L., Condon R.E., Conte J.E. Jr., Kaiser A.B., Ledger W.J., Nochols R.L. Evaluation of new anti-infective drugs for surgical prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1992; 15(Suppl. 1):S313-38.
20. Gorecki P., Schein M., Rucinski J.C., Wise L. Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues. *World J Surg* 1999; 23:429-32.
21. Burke J.P. Maximizing appropriate antibiotic prophylaxis for surgical patients: an update from LDS Hospital, Salt Lake City. *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl. 2):S78-83.
22. Плешков В.Г., Голуб А.В., Москалев А.П. и др. Антибактериальная профилактика и качество ее проведения в абдоминальной хирургии. *Инфекции в хирургии* 2007; 2:20-7.
23. Itani K.M., Wilson S.E., Awad S.S., et al. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N Engl J Med* 2006; 355:2640-51.
24. Elek S.D., Conen P.E. The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man; a study of the problems of wound infection. *Br J Exp Pathol* 1957; 38:573-86.
25. Alexander J.W., Kaplan J.Z., Altemeier W.A. Role of suture materials in the development of wound infection. *Ann Surg* 1967; 165:192-9.
26. Giardino R., Rocca M., Fini M., et al. Experimental evaluation, *in vitro* and *in vivo*, of the risk of infection related to the use of the most common surgical sutures. *Minerva Chir* 1992; 47:1799-805.
27. Chu C.C., Williams D.F. Effects of physical configuration and chemical structure of suture materials on bacterial adhesion. A possible link to wound infection. *Am J Surg* 1984; 147:197-204.
28. Edlich R.F., Panek P.H., Rodeheaver G.T., et al. Surgical sutures and infection: a biomaterial evaluation. *J Biomed Mater Res* 1974; 8:115-26.
29. Katz S., Izhar M., Mirelman D. Bacterial adherence to surgical sutures. A possible factor in suture induced infection. *Ann Surg* 1981; 194:35-41.
30. Chu C.C., Tsai W.C., Yao J.L., et al. Newly made antibacterial braided nylon sutures. *In vitro* qualitative and *in vivo* preliminary biocompatibility study. *J Biomed Mater Res* 1987; 21:1281-300.
31. Tsai W.C., Chu C.C., Chiu S.S., et al. *In vitro* quantitative study of newly made antibacterial braided nylon sutures. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:207-11.
32. Singhal J.P., Singh J., Ray A.R., et al. Antibacterial multifilament nylon sutures. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19:631-48.
33. Rodeheaver G.T., Kurtz L.D., Bellamy W.T., et al. Biocidal braided sutures. *Arch Surg* 1983; 118:322-7.
34. Suzuki T., Iihara H., Uno T., et al. Suture-related keratitis caused by *Corynebacterium macginleyi*. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3833-6.
35. Kathju S., Lasko L., Nistico L., et al. Cutaneous fistula from the gastric remnant resulting from a chronic suture-associated biofilm infection. *Obes Surg* 2010; 20:251-6.
36. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from environment to infection disease. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:95-108.
37. Parsek M.R., Singh P.K. Bacterial biofilm: an emerging risk to disease pathogenesis. *Annu Rev Microbiol* 2003; 57:677-701.
38. Wolcott R.D., Ehrlich G.D. Biofilms and chronic infections. *JAMA* 2008; 299:2682-4.
39. Costerton J. W., Lewandowski Z., De Beer D., et al. Biofilms, the customized microniche. *J Bacteriol* 1994; 176:2137-42.
40. Preston C.A., Khoury A.E., Reid G., et al. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms are more susceptible to ciprofloxacin than to tobramycin. *Int J Antimicrob Agents* 1996; 7:251-6.
41. Sandoe J.A., Wysome J., West A.P., et al. Measurement of ampicillin, vancomycin, linezolid and gentamicin activity against enterococcal biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:767-70.
42. Rothenburger S., Spangler D., Bhende S., et al. *In vitro* antimicrobial evaluation of coated Vicryl plus antibacterial suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan) using zone of inhibition assays. *Surg Infect* 2002; 3 (Suppl. 1):S79-87.
43. Storch M.L., Rothenburger S.J., Jacinto G. Experimental efficacy of coated Vicryl plus antibacterial sutures in guinea pigs challenged with *S. aureus*. *Surg Infect* 2004; 5:281-8.
44. Ming X., Nichols M.M., Rothenburger S. *In vivo* antibacterial efficacy of Monocryl plus antibacterial suture (poliglecaprone 25 with triclosan). *Surg Infect* 2007; 8:209-14.
45. Ming X., Rothenburger S., Nichols M.M. *In vivo* and *in vitro* antibacterial efficacy of PDS plus (polydioxanone with triclosan) suture. *Surg Infect* 2008; 9:451-7.
46. Edmiston C.E., Seabrook G.R., Goheen M.P., et al. Bacterial adherence to surgical sutures: can antibacterial-coated sutures reduce the risk of microbial contamination? *J Am Coll Surg* 2006; 203:481-9.
47. Justinger C., Moussavian M.R., Schlueter C., et al. Antibacterial [corrected] coating of abdominal closure sutures and wound infection. *Surgery* 2009; 145:330-4.
48. Pico R.B., Jimenez L.A., Sanchez M.C., et al. Prospective study comparing the incidence of wound infection following appendectomy for acute appendicitis in children: conventional treatment versus using reabsorbable antibacterial sutures or gentamicin-impregnated collagen fleeces. *Cir Pediatr* 2008; 21:199-202.

49. Fleck T., Moidl R., Blacky A., et al. Triclosan-coated sutures for reduction of sternal wound infections: economic considerations. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:232-6.
50. Rosselle C.L., Leonardo J., Li V. Antimicrobial suture wound closure for cerebrospinal fluid shunt surgery: a prospective, double-blinded, randomized controlled trial. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 2:111-7.
51. Stewart M.J., Parikh S., Xiao G., et al. Structural basis and mechanism of enoyl reductase inhibition by triclosan. *J Mol Biol* 1999; 290:859-65.
52. Gilbert P., McBain A.J. Literature-based evaluation of potential risks associated with impregnation of medical devices and implants with triclosan. *Surg Infect* 2002; 3 (Suppl. 1):S55-63.
53. Gomez Escalada M., Harwood J.L., Maillard J., et al. Triclosan inhibition of fatty acid synthesis and its effect on growth of *E. coli* and *P. aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:879-82.
54. Gomez Escalada M., Russell A.D., Maillard J. Triclosan-bacteria interactions: single or multiple target sites? *Lett Appl Microbiol* 2005; 41:476-81.
55. Villalain J., Mateo C.R., Aranda F.J., et al. Membranotropic effects of the antibacterial agents triclosan. *Arch Biochem Biophys* 2001; 390:128-36.
56. Weigelt J.A., Lipsky B.A., Tabak Y., et al. Surgical site infections: causative pathogens and associated outcomes. *Am J Infect Control* 2010; 38:112-20.
57. Suller M.T.E., Russell A.D. Triclosan and antibiotic resistance in *S. aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:11-8.
58. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций кожи и мягких тканей в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России. Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2010.
59. Bhargava H.N., Leonard P.A. Triclosan: application and safety. *Am J Infect Control* 1996; 24:9-18.
60. Aiello A.E., Marshall B., Levy S.B., et al. Relationship between triclosan and susceptibilities of bacteria isolated from hands in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2973-9.
61. Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on triclosan – antimicrobial resistance. Available on URL: [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_023.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_023.pdf)
62. Smith K., Hunter I.S. Efficacy of common hospital biocides with biofilms of multi-drug resistant clinical isolates. *J Med Microbiol* 2008; 57:966-73.
63. Barbolt T.A. Chemistry and safety of triclosan, and its use as an antimicrobial coating on coated Vicryl plus antibacterial suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan). *Surg Infect* 2002; 3 (Suppl. 1):S45-53.
64. Pellinen J. Use of triclosan in surgical sutures from an environmental perspective. Summary. University of Helsinki. 2009.
65. Mezcua M., Gomez M.J., Ferrer I., et al. Evidence of 2,7/2,8-dibenzodichloro-p-dioxin as a photodegradation product of triclosan in water and wastewater samples. *Anal Chim Acta* 2004; 524:241-7.
66. Fiss E.M., Rule K.L., Vikesland P.J. Formation of chloroform and other chlorinated byproducts by chlorination of triclosan-containing antibacterial products. *Environ Sci Technol* 2007; 41:2387-94.
67. Murray B.W., Huerta S., Dineen S., et al. Surgical site infection in colorectal surgery: a review of the nonpharmacologic tools of prevention. *J Am Coll Surg* 2010; article in press.
68. Leaper D., McBain A.J., Kramer A., et al. Healthcare associated infection: novel strategies and antimicrobial implants to prevent surgical site infection. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92:453-8.