

Антибактеріальна терапія при видаленні пухлин, що розпадаються



В.Л. Кобись

Київський міський клінічний онкологічний центр
МОЗ України

Частота розвитку інфекційних ранових ускладнень в хірургічній практиці не знижується, незважаючи на впровадження нових сучасних методів їх профілактики та лікування. Розвиток післяопераційних гнійних ускладнень може звести нанівець успіх добре виконаної складної хірургічної операції. Основу догляду за післяопераційною раною, яка потенційно може бути інфікованою, становить використання сучасних препаратів з потужною антибактеріальною дією проти можливих збудників ранової інфекції. Своєчасне призначення адекватної, а головне — потужної антибіотикотерапії дає змогу не тільки поліпшити клінічні результати і підвищити якість життя хворих, а й знизити фінансові витрати, запобігши виникненню можливих септичних ускладнень.

Проведено антибактеріальне лікування препаратом «Лінезолідин» у 23 післяопераційних хворих після видалення пухлин кісток. Динаміка загоєння ран, відсутність будь-яких ускладнень, нормалізація імунологічного статусу дають змогу рекомендувати «Лінезолідин» як препарат вибору для застосування у підлітків після проведення хірургічного лікування пухлин кісток.

Ключові слова: пухлини, хірургічне лікування, інфекційні ускладнення, антибіотикотерапія, лінезолід, ефективність, безпечність.

Загальновідомо, що загоєння рани — це процес репарації пошкодженої тканини з відновленням її цілості й міцності, який складається з утворення колагену, епітелізації рани та зменшення площі ранових поверхонь. Під час загоєння рани макрофаги активують фібробласти, котрі проліферують і мігрують до місця пошкодження, зв'язуючись з фібрилярними структурами за допомогою фібронектину. Водночас вони інтенсивно синтезують речовини позаклітинного матриксу, зокрема колагени, котрі забезпечують ліквідацію тканинного дефекту і міцність рубця, що формується. Епітелізація рани відбувається в міру міграції клітин епітелію від країв рани на її поверхню [1,2].

Завершена епітелізація ранового дефекту створює бар'єр для мікроорганізмів. Для свіжих і чистих ран характерна низька резистентність до інфікованості, але на 5-ту добу вона відновлюється. Міграція епітелію від країв рани не може забезпечити загоєння

Стаття надійшла до редакції 17 лютого 2015 р.

Кобись Вадим Леонідович, к. мед. н., дитячий хірург, дитячий онколог дитячого відділення КМКОЦ 03115, м. Київ, вул. Верховинна, 69
Тел. (044) 450-74-37. E-mail: vadyam_kobys@mail.ru

великих дефектів ранових площ, настає межа репаративної регенерації, і така рана потребує пересадки шкіри. Зменшення площі ранових поверхонь і закриття рани забезпечують ефект тканинного стягування, зумовлений, певною мірою, скороченням міофібробластів [9, 14, 15].

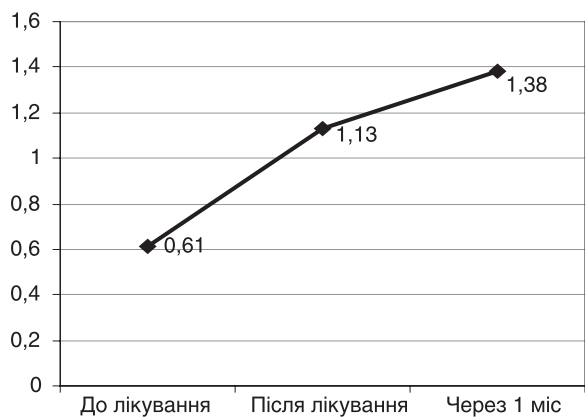
У процесі загоєння рани виокремлюють три фази: запалення, регенерація, утворення та реорганізація рубця. Запальна реакція (1—5 доба) складається з двох послідовних етапів: судинних змін і очищення рани за допомогою пригнічення мікрофлори та відторгнення нежиттєздатних тканин. У рану надходить рідина, що містить білки плазми, клітини крові, фібрин і антитіла. На поверхні рани утворюється кірка, яка зберігає ранову рідину і оберігає рану від потрапляння мікробів. Запальний процес — наслідок міграції лейкоцитів до осередку — розвивається вже через кілька годин і зумовлює виникнення локального набряку, болю та почервоніння навколо рани. Макрофаги фагоцитують клітинний детрит, мікроорганізми, дрібні сторонні речовини і виділяють протеолітичні ферменти. Базальні клітини епідермісу з країв шкіри мігрують в ділянку пошкодження, покриваючи поверхню рани. Одночасно з фібробласти, які розташовані дещо глибше, починають реконструкцію сполучної тканини. Регенерація (5—14-та доба) розпочинається з міграції фібробластів і вrostання капілярів у рану. Протягом 1 та 2 тижнів фіброласти під дією ферментів, котрі виділяють клітини крові та прилеглі тканини, формують колагенові волокна і основну речовину рани (фібронектин). Ці речовини сприяють фіксації фібробластів до шару, що підлягає. Колагенізація рани починається приблизно з 5-ї доби і спричиняє швидке збільшення міцності рани. Відновлюються інші компоненти пошкодженої сполучної тканини. Відбувається реканалізація лімфатичних судин, починається проростання кровоносних судин, формується безліч капілярів, котрі живлять фіброласти. На останніх стадіях загоєння більшість цих капілярів зникає [12, 13]. Міцність рани досягає 50 % від своєї остаточної міцності до кінця 1 міс, на кінець 2 міс відновлюється 75 % міцності і до кінця 6 міс — 95 %. Утворення та реорганізація рубця — це фаза дозрівання рани (з 14-ї доби). Загоєння бурхливо починається під час другої фази і поступово згасає. Кількість колагену не збільшується, відбувається його перебудова і утворення поперечних зв'язків між волокнами, за рахунок яких збільшується міцність рубця. Створені рубці ніколи не досягають міцності здорової тканини, шкіра здатна відновити початкову міцність на 90 %, але на це потрібні роки [1, 4, 13].

Сьогодні частота розвитку інфекційних ранових ускладнень в хірургічній практиці не знижується, незважаючи на впровадження нових сучасних методів їх профілактики та лікування. Успіх добре виконаної складної хірургічної операції зводиться нанівець у разі розвитку післяоперацій-

них гнійних ускладнень. А почастищення випадків генералізації інфекції та токсико-алергічних реакцій не лише ускладнює лікування, а й призводить до значного збільшення терміну перебування хворих у стаціонарі і до подорожчання їх лікування [1]. Тому правильний вибір антисептичного засобу важливий не лише для ефективної терапії гнійних захворювань та їх ускладнень, а й з погляду фармако-економічних аспектів.

У більш ніж 60 % випадків до виникнення хірургічних ранових інфекцій призводять 7 видів бактерій: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides spp.*, *Streptococcus spp.*, *Clostridium perfringens* [2]. Інфекційні ускладнення у хірургічних стаціонарах розвиваються найчастіше навколо хірургічного розрізу, але також не варто забувати про постін'єкційні, катетер-асоційовані інфекції і гнійні ускладнення, які часто бувають у хворих із пролежнями [4]. У структурі інфекцій шкіри, м'яких тканин, а також кісток і суглобів превалує грампозитивна флора. Особливу увагу останнім часом приділяють розповсюдженню нечутливої до оксациліну грампозитивної флори, що може стати незалежним фактором летального наслідку. Найвизначальніші причини, які впливають на підвищення вірогідності летального наслідку у випадку інфікування резистентними до оксациліну грампозитивними збудниками: відтермінування в призначенні адекватної терапії, супутня резистентність до багатьох антибіотиків. Препарати вибору для ерадикації такої мікрофлори — це глікопептиди та оксазолідіони [3]. Інший важливий аспект у профілактиці та лікуванні інфекційних ускладнень у хірургічному стаціонарі — це місцеве лікування за допомогою місцевих форм антибіотиків і антисептиків.

В останні роки дискусійним залишається питання призначення антибактеріальних препаратів хворим після видалення злоякісних пухлин. Адже відомо, що пацієнт з онкологічною патологією страждає не лише від основного захворювання, а й від супутніх процесів, і головне — від негативних наслідків токсичного виснажливого лікування. Застосування променевої та хіміотерапії спричиняє імуносупресію, лейкопенію, анемічний синдром, порушення травлення, розлади діяльності центральної нервової системи. Застосування антибіотиків за певних умов може ускладнити ці процеси і погіршити стан хворого. Але з іншого боку, тривалі оперативні втручання з метою видалення глибоко розташованих або відносно великих за розмірами пухлин (а як наслідок — великі площі ранових поверхонь) суттєво підвищують ризик вторинної інфекції та розвитку септичних ускладнень. Тому в певних клінічних ситуаціях, особливо коли спостерігають розпад пухлини, вбачаємо доцільним призначення сучасних високоефективних антибактеріальних засобів, зокрема цефалоспоринов III та IV покоління, глікопептидів, оксазолідіонів (лінезоліду). Вважаємо, що визначення мікробного спектра поверхні злоякісної пухлини і



■ **Рис. 1.** Динаміка середніх значень імунорегуляторного індексу у пацієнтів, яким призначено лінезолід, $p < 0,05$

чутливості до антибіотиків напередодні хірургічного втручання — це необхідні дослідження для цілеспрямованого вибору антибактеріальної терапії і профілактики інфекційних ускладнень після виконання онкопластичних операцій.

Перші оксазолідинони синтезували ще наприкінці 1970-х рр., а у процесі їх подальшої хімічної модифікації отримали два подібних антибіотики — лінезолід і епірезолід. Лінезолід, який володіє сприятливішими фармакологічними характеристиками, пройшов усі стадії доклінічних і клінічних випробувань і у 2000 р. був дозволений у США для медичного застосування [17]. Деяко пізніше лінезолід зареєстрували і в інших країнах, зокрема в Україні.

Лінезолід — синтетичний антибактеріальний засіб, котрий належить до нового класу протимікробних препаратів — оксазолідинонів. *In vitro* активний проти аеробних грампозитивних, деяких грамнегативних бактерій та анаеробних мікроорганізмів.

Лінезолід селективно інгібує синтез білків у бактеріальних клітинах шляхом унікального механізму дії. Він зв'язується з ділянкою на бактеріальній рибосомі (23S-субодинаця із 50S) та перешкоджає утворенню функціонального 70S-ініціювального комплексу, котрий являє собою важливий компонент процесу трансляції. До лінезоліду чутливі такі мікроорганізми: грампозитивні аероби — *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*; коагулазонегативні стафілококи — *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*; стрептококи групи С; стрептококи групи G; грампозитивні анаероби — *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus spp.* Резистентні мікроорганізми такі: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria species*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* [5, 6, 10, 11, 18].

Доведено, що лінезолід впливає на інтенсивність продукції бактеріальних токсинів. Наприклад, у хворих з інфекціями, зумовленими золотистим стафілококом, спостереження підтверджують інгібування деяких стафілококових токсинів: лей-

коцидину, протеїну А, α - і β -гемолізіну. У випадку стрептококової інфекції лінезолід здатний гальмувати синтез М-білка, дезоксирибонуклеази і стрептококових пірогенних екзотоксинів В та F. [7].

Низку клінічних випробувань присвячено проблемі оцінки ефективності лінезоліду порівняно з оксациліном у хворих з ускладненими і неускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин, зокрема з післяопераційними інфекційними ускладненнями. У пацієнтів із цими нозологічними формами грампозитивні мікроорганізми — це провідні збудники, і лінезолід демонстрував кращу ефективність та безпечність. Важливо, що лінезолід виявив ефективнішу антибактеріальну дію та профіль безпеки, навіть порівняно з ванкомицином [8, 16].

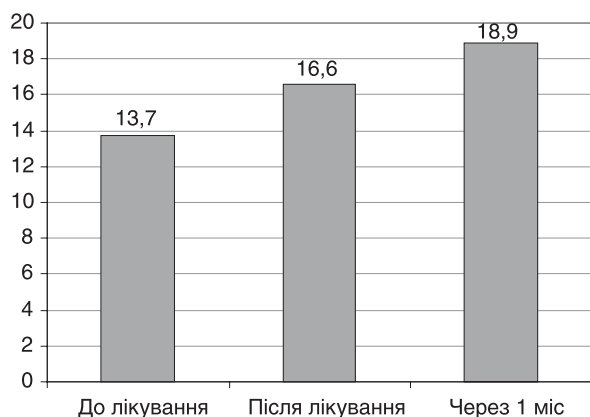
У відділенні дитячої онкології Київського міського онкологічного центру накопичено досвід застосування лінезоліду («Лінезолідин» виробництва ТОВ «Новофарм-Біосинтез», заявник якого ПАТ «Галичфарм») після видалення пухлин з ознаками розпаду: остеосаркоми (19 випадків) та саркоми Юїнга (4 хворих). Загалом «Лінезолідин» призначено 23 підліткам віком від 14 до 18 років. Застосовували «Лінезолідин», починаючи безпосередньо з дня операції, у дозуванні 600 мг двічі на добу (кожні 12 год) внутрішньовенно крапельно, період уведення — 60 хв, курс лікування — 14 днів.

Призначення «Лінезолідину» обґрунтоване результатами мікроскопії мазків патологічних виділень з рани. До дослідження залучено пацієнтів, у яких під час мікроскопії визначали грампозитивні збудники.

Ефективність застосування антибіотикотерапії оцінювали одночасно з даними моніторингу післяопераційного періоду. Огляд і санацію післяопераційної рани та дренажів проводили щоденно. Після санації поверхні рани розчинами антисептиків рану висушували і накладали на неї стерильні серветки, просочені розчином повідонйоду або лініментом триклозану.

На тлі призначеної антибіотикотерапії спостерігали виразний регрес запального процесу протягом перших 5—7 днів: зникав набряк тканин навколо ділянки ураження, зменшувалася кількість патологічного ексудату, зникав або ставав менш інтенсивним біль у рані. Очищення ран відбувалося на 8—9-ту добу, виникнення перших грануляцій — на 10—12-ту добу, ознаки крайової епітелізації з'являлися на 13—15-ту добу після оперативного втручання.

Проводили щоденне вимірювання температури тіла (4 рази на добу), оцінку загальних гематологічних та біохімічних показників. До та після лікування, а також через 4 тиж після закінчення курсу антибіотикотерапії оцінювали показники імунограми (таблиця). Імунологічні показники поступово нормалізувалися, зокрема значення імунорегуляторного індексу зросло від 0,61 до 1,38, що для пацієнтів з імуносупресією можна вважати певним успіхом (рис. 1).



■ **Рис. 2.** Динаміка середніх показників індексу якості життя (Index of quality of life — IQL) у пацієнтів, котрим призначено лінезолід, $p < 0,05$

Не виявлено жодних побічних явищ застосування препарату «Лінезолідин», лікування згідно запропонованої схеми закінчили усі пацієнти.

В останні роки важливим критерієм ефективності лікування хірургічних хворих вважають IQL, який розраховують на основі опитування хворих за допомогою спеціально розробленої анкети. Пацієнт самостійно відповідає на запитання тестів, де кожна відповідь має свою оцінку у балах. За сумою балів визначають IQL, який може бути низьким — <9 балів, середньо-низьким — 10—14 балів, середнім — 15—19 балів, середньо-високим — 20—24 бали або високим — ≥ 25 балів. Як показують отримані результати, IQL збільшувався протягом усього періоду лікування (рис. 2). Таким чином, антибактеріальне лікування «Лінезолідином» пацієнтів із післяопераційними ранами

■ Та б л и ц я

Показники імунोगрамі у підлітків, котрим призначено лінезолід, $p < 0,05$

Показник	До лікування	Після лікування	Через 1 місяць
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$4,17 \pm 0,05$	$5,83 \pm 0,11$	$6,13 \pm 0,1$
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$1,21 \pm 0,02$	$2,11 \pm 0,04$	$2,28 \pm 0,05$
CD4/CD8	$0,61 \pm 0,02$	$1,57 \pm 0,05$	$1,89 \pm 0,04$
IgG, г/л	$22,03 \pm 0,74$	$11,59 \pm 0,05$	$12,39 \pm 0,05$
IgA, г/л	$2,01 \pm 0,11$	$2,11 \pm 0,7$	$2,07 \pm 0,8$
IgM, г/л	$2,0 \pm 0,1$	$1,18 \pm 0,07$	$1,49 \pm 0,06$
ЦІК, у.о.	$28,24 \pm 1,29$	$8,46 \pm 0,08$	$8,03 \pm 0,07$
ІНФ-альфа, пг/мл	$22,07 \pm 1,67$	$96,67 \pm 3,83$	$100,05 \pm 3,81$
ІЛ-6, пг/мл	$4,95 \pm 0,37$	$3,31 \pm 0,15$	$3,57 \pm 0,13$

після видалення пухлин, що розпадаються, можна вважати успішним.

Основа догляду за післяопераційною раною, яка потенційно може бути інфікованою, становить використання сучасних препаратів з потужною антибактеріальною дією проти можливих збудників ранової інфекції. Своєчасне призначення адекватної, а головне — потужної антибіотикотерапії дає змогу не тільки поліпшити клінічні результати і підвищити якість життя хворих, а й знизити фінансові витрати, запобігши виникненню можливих септичних ускладнень.

Результати цієї роботи, клінічно підтверджена ефективність та безпечність антибіотика надають змогу рекомендувати «Лінезолідин» як препарат вибору для застосування у підлітків після проведення хірургічного лікування пухлин кісток, що розпадаються.

Література

- Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны // Мед. новости.— 2003.— № 6.— С. 3—10.
- Белозер А.А., Смирнов О.А., Петкова В.А. Инфекционный контроль за внутрибольничными инфекциями в стационаре скорой медицинской помощи // Сборник материалов 3 Российской научно-практической конференции «Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики внутрибольничных инфекций».— СПб, 2003.— С. 75—77.
- Бут Г. Рациональная антибактериальная терапия тяжелой грамположительной инфекции // <http://health-ua.com/articles/643.html>.
- Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран // Хирургия.— 2006.— Т. 8, № 2.
- Beibei L., Yun C., Mengli C. et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 2010.— Vol. 35 (1).— P. 3—12.
- Chiappini E., Conti C., Galli L. et al. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review // *Clin. Ther.*— 2010.— Vol. 32 (1).— P. 66—88.
- Diep B.A., Equils O., Huang D.B. et al. Linezolid Effects on Bacterial Toxin Production and Host Immune Response: Review of the Evidence // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*— 2012.— Vol. 73 (3).— P. 86—102.
- Garazzino S., Tovo P.A. Clinical experience with linezolid in infants and children // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2011.— Vol. 66 (4).— P. 23—41.
- Geissler A., Gerbeaux P., Granier I. et al. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs // *Intensive Care Med.*— 2003.— Vol. 29 (1).— P. 49—54.
- Jankowski A., Stefanik W. Linezolid— novel antibiotic for the treatment of gram-positive bacterial infections // *Wiad. Lek.*— 2006.— Vol. 59(9—10).— P. 727—31.
- Kaplan S.L.I., Deville J.G., Yogev R. et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 2003.— Vol. 22 (8).— P. 677—86.
- Kellouche S., Mourah S., Bonnefoy A. et al. Platelets, thrombospondin-1 and human dermal fibroblasts cooperate for stimulation of endothelial cell tubulogenesis through VEGF and PAI-1 regulation // *Exp. Cell. Res.*— 2007.— Vol. 313, N 3.— P. 486—499.
- McDougall S., Dallon J., Sherratt J. et al. Fibroblast migration and collagen deposition during dermal wound healing: mathematical modelling and clinical implications // *Philos. Transact. A. Math. Phys. Eng. Sci.*— 2006.— Vol. 364, N 1843.— P. 1385—1405.
- Schultz G.S., Sibbald R.G., Falanga V. et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management // *Wound Rep. Reg.*— 2003.— N 11.— P. 1—28.
- Sibbald R.G., Goodman L., Woo K.Y. et al. Special Considerations in Wound Bed Preparation 2011: an update // *Wound Care Canada.*— Vol. 10, N 2.— P. 20—35.

16. Stevens D.L., Smith L.G., Bruss J.B. et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2000.— Vol. 44 (12).— P. 3408—3413.
17. Tsiodras S., Gold H.S., Sakoulas G. et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus* // *Lancet.*— 2001.— Vol. 358.— P. 207—208.
18. Wilson S.E. Clinical trial results with linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of soft tissue and postoperative gram-positive infections // *Surg. Infect. (Larchmt).*— 2001.— Vol. 2(1).— P. 25—35.

Антибактериальная терапия при удалении опухолей, которые распадаются

В.Л. Кобысь

Киевский городской клинический онкологический центр

Частота развития инфекционных раневых осложнений в хирургической практике не снижается, несмотря на внедрение новых современных методов их профилактики и лечения. Развитие послеоперационных гнойных осложнений может поставить под сомнение успех хорошо выполненной сложной хирургической операции. Основу ухода за послеоперационной раной, которая потенциально может быть инфицированной, составляет использование современных препаратов с мощным антибактериальным действием против возможных возбудителей раневой инфекции. Своевременное назначение адекватной, а главное — мощной антибиотикотерапии позволяет не только улучшить клинические результаты и повысить качество жизни больных, но и снизить финансовые затраты, предупредив возникновение возможных септических осложнений. Проведено антибактериальное лечение препаратом «Линезолидин» у 23 послеоперационных больных после удаления опухолей костей. Динамика заживления ран, отсутствие каких-либо осложнений, нормализация иммунологического статуса позволяют рекомендовать «Линезолидин» как препарат выбора для применения у подростков после проведения хирургического лечения опухолей костей.

Ключевые слова: опухоли, хирургическое лечение, инфекционные осложнения, антибиотикотерапия, линезолид, эффективность, безопасность.

Contrseptic therapy for decomposed tumorectomy

V.L. Kobys'

Kyiv City Clinical Cancer Center

Currently, the incidence of infectious wound complications in surgical practice is not reduced, despite the introduction of new, modern methods of prevention and treatment. Development of postoperative purulent complications could questioned the success of a well-performing complex surgery. The basis of postoperative wound management, which can potentially be infected, is the use of modern drugs with potential antibacterial activity against potential wound infection pathogens. Timely administration of adequate, and most importantly a powerful antibiotic therapy can not only improve clinical outcomes and enhance the quality of life of patients, but also reduce the financial costs by preventing possible septic complications. The antibacterial treatment with «Linezolidin» for 23 postoperative patients after bone tumorectomy was administered. The dynamics of wound healing, the absence of any complications, the normalization of the immunological status enable to recommend «Linezolidin» as the drug of choice for adolescents after surgical treatment of bone tumors.

Key words: tumors, surgery, infectious complications, antibiotics, linezolid, efficiency, safety. □