



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ВАНКОМИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЗАДНИХ ДЕКОМПРЕССИВНО- СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА

В.А. Бывальцев^{1–4}, И.А. Степанов¹, В.Э. Борисов¹

¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

²Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, Иркутск, Россия

³Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия

⁴Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия

Цель исследования. Анализ видов и частоты развития нежелательных лекарственных реакций при местном применении порошка ванкомицина у пациентов после задних декомпрессивно-стабилизирующих оперативных вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

Материал и методы. Проанализированы опубликованные в 2011–2017 гг. клинические серии. На 1-м этапе в базах данных «Medline», «PubMed» и «e-Library» проводили поиск литературных источников по ключевым словам «intra wound vancomycin», «surgical site infection», «posterior lumbar fusion», «местное применение порошка ванкомицина», «инфекции в области хирургического вмешательства», «задние декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства». На 2-м – просматривали резюме статей и исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На 3-м – анализировали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных исследований.

Результаты. Отобрано 19 клинических исследований (16 ретроспективных и 3 проспективных) с 13 077 пациентами. В 55,3 % (7236) случаев задних оперативных вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника с целью профилактики развития инфекции в области хирургического вмешательства местно применяли порошок ванкомицина. Среди исследуемой когорты нежелательные лекарственные реакции выявлены у 2,19 % пациентов.

Заключение. Местное применение ванкомицина сопряжено с низкой частотой развития нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: пояснично-крестцовый отдел позвоночника, инфекции в области хирургического вмешательства, ванкомицин, местное применение, нежелательные лекарственные реакции.

Для цитирования: Бывальцев В.А., Степанов И.А., Борисов В.Э. Нежелательные лекарственные реакции при местном применении ванкомицина у пациентов после задних декомпрессивно-стабилизирующих оперативных вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника // Хирургия позвоночника. 2018. Т. 15. № 2. С. 76–83.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2018.2.76-83>.

ADVERSE DRUG REACTIONS TO LOCAL INTRAWOUND VANCOMYCIN APPLICATION AFTER POSTERIOR LUMBOSACRAL FUSION

V.A. Byvaltsev^{1–4}, I.A. Stepanov¹, V.E. Borisov¹

¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Railway Clinical

Hospital at the Irkutsk-Passenger Station; ³Irkutsk Scientific

Center of Surgery and Traumatology; ⁴Irkutsk State Medical

Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia

Objective. To analyze the types and frequency of adverse drug reactions to local intrawound application of vancomycin powder in patients after posterior decompression and stabilization in the lumbosacral spine. **Material and Methods.** Clinical series published in 2011–2017 were analyzed. At the first stage, Medline and PubMed databases were searched for English-language literature sources using the keywords «intra wound vancomycin», «surgical site infection», and «posterior lumbar fusion», and e-Library for Russian-language sources using «local application of vancomycin powder», «infection in the surgical site», and «posterior decompression and stabilization». At the second stage, abstracts of articles were examined, and publications that did not meet the research criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were reviewed for compliance with inclusion criteria, as well as references for relevant studies. **Results.** Nineteen clinical studies (16 retrospective and 3 prospective) with a total of 13,077 patients were selected for a systematic review. In 55.3 % (7,236) of posterior lumbosacral surgery cases, vancomycin powder was applied locally to prevent surgical site infection. Among the entire cohort of patients, unwanted drug reactions were detected in 2.19 % of patients. **Conclusions.** Local application of vancomycin powder is associated with a low incidence of unwanted drug reactions.

Key Words: lumbosacral spine, surgical site infections, posterior decompression and stabilization, vancomycin, local application, adverse drug reactions.

Please cite this paper as: Byvaltsev VA, Stepanov IA, Borisov VE. Adverse drug reactions to local intrawound vancomycin application after posterior lumbosacral fusion. *Hir. Pozvonoc.* 2018;15(2):76–83. In Russian.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2018.2.76-83>.

Инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) в спинальной нейрохирургии являются наиболее частой причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения и увеличения длительности госпитализации у пациентов после операций на позвоночном столбе [1, 32]. По данным литературы [14, 23], частота встречаемости ИОХВ после задних декомпрессивно-стабилизирующих оперативных вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника варьирует от 3 до 5 %. Тем не менее при некоторых соматических заболеваниях (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарном диабете, ожирении) и определенных интраоперационных факторах (длительности хирургического вмешательства более 3 ч, объеме кровопотери более 1000 мл, многоуровневых оперативных вмешательствах) развитие ИОХВ возрастает до 15–20 % [3, 20].

К настоящему времени созданы международные клинические рекомендации по антибиотикопрофилактике ИОХВ в спинальной нейрохирургии, в том числе и после задних оперативных вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Особая роль в указанных клинических рекомендациях отводится местному применению порошка ванкомицина – природного антибиотика из группы гликопептидов, продуцируемого почвенными актиномицетами. Ванкомицин впервые выделен из *Actinobacteria species* в 1953 г. Edmund Kornfeld, а в 1958 г. данный антибактериальный препарат начали применять в клинической практике в виде внутривенных инфузий [7]. При этом местное применение порошка ванкомицина с целью профилактики развития ИОХВ начали впервые практиковать в кардиохирургии и торакальной хирургии [7].

Высокая эффективность местного применения порошка ванкомицина в профилактике развития ИОХВ в кардиохирургии и торакальной хирургии привела к тому, что данный антибактериальный препарат начали актив-

но использовать и в других хирургических специальностях, в том числе в спинальной нейрохирургии. Согласно данным мировой литературы [13, 14], местное применение порошка ванкомицина у пациентов после оперативных вмешательств на позвоночнике позволяет снизить распространенность ИОХВ с 4,1 до 1,3 %. Более того, значительно уменьшаются экономические затраты практического здравоохранения. Так, в исследовании Theologis et al. [29] доказано, что местное применение порошка ванкомицина с целью профилактики развития ИОХВ у пациентов после операций на грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника позволяет значительно сократить расходы практического здравоохранения (в среднем по 244 402 доллара США на каждые 100 оперативных вмешательств).

Основным преимуществом местного использования порошка ванкомицина является создание более высокой минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата в ране, минуя его накопление в плазме крови и, как следствие, снижение системного действия антибактериального препарата. Доказано, что при местном применении ванкомицина его плазменная концентрация сохраняется на терапевтическом (15–20 мкг/мл) или субтерапевтическом уровнях, в то время как его концентрация в ране превышает МПК, необходимую для терапии большинства бактериальных инфекций [2]. Важно отметить, что повышенная плазменная концентрация ванкомицина при его местном применении ассоциирована с рядом нежелательных лекарственных реакций, наиболее опасной из которых является нефротоксичность. Частота встречаемости данного вида нежелательных лекарственных реакций достигает 6 % [24].

Несмотря на отсутствие крупных мультицентровых исследований, посвященных местному применению порошка ванкомицина с целью профилактики ИОХВ в спинальной нейрохирургии, данный антибактериальный препарат широко используют во многих нейрохирургических кли-

никах мира. Найдены лишь единичные сообщения о видах и частоте развития нежелательных лекарственных реакций при местном применении порошка ванкомицина в спинальной нейрохирургии, при этом результаты данных исследований во многом неоднозначны.

Цель исследования – анализ видов и частоты развития нежелательных лекарственных реакций при местном применении порошка ванкомицина у пациентов после задних декомпрессивно-стабилизирующих оперативных вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

Материал и методы

Проанализированы опубликованные в 2011–2017 гг. клинические серии результатов местного применения порошка ванкомицина с целью профилактики развития ИОХВ у пациентов после задних декомпрессивно-стабилизирующих оперативных вмешательств.

С целью анализа видов и частоты развития нежелательных лекарственных реакций при местном применении порошка ванкомицина после задних оперативных вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника определены следующие критерии включения литературных источников в систематический обзор:

1) опубликованные в 2011–2017 гг. зарубежные и отечественные клинические серии результатов местного применения порошка ванкомицина с целью профилактики развития ИОХВ у пациентов после выполнения задних декомпрессивно-стабилизирующих оперативных вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника;

2) дизайн исследований – проспективный или ретроспективный;

3) сравнение двух групп (группа с местным применением порошка ванкомицина и группа без использования данного антибактериального препарата);

4) регистрация дозы введенного препарата в полость раны и частоты развития ИОХВ;

5) данные о видах и частоте развития нежелательных лекарственных реакций при местном применении порошка ванкомицина.

Критерии исключения:

1) исследования, изучающие эффективность местного применения порошка ванкомицина в профилактике развития ИОХВ *in vitro* и/или на лабораторных животных;

2) исследования типа «случай – контроль»;

3) исследования, носящие описательный характер (особенности хирургической техники, рекомендуемые способы профилактики ИОХВ после оперативных вмешательств на позвоночнике, без указания эффективности данных методов).

Этапы поиска и отбора-фильтрации данных для систематического обзора представлены на рис. На пер-

вом этапе в базах данных «Medline», «PubMed» и «e-Library» проводили поиск литературных источников с использованием ключевых слов «intra wound vancomycin», «surgical site infection», «posterior lumbar fusion» для англоязычных систем, «местное применение порошка ванкомицина», «инфекции в области хирургического вмешательства», «задние декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства» – для системы «e-Library», также применяли ручной отбор статей по названиям на соответствие критериям исследования. На втором этапе просматривали абстракты статей и исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На третьем этапе анализировали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных исследований. Информацию, полученную из статей, заносили в таблицу и анализировали. Таким

образом, из-за отсутствия отечественных исследований при поиске литературных источников по указанным ключевым словам систематизирована информация о 16 ретроспективных и 3 проспективных зарубежных исследованиях.

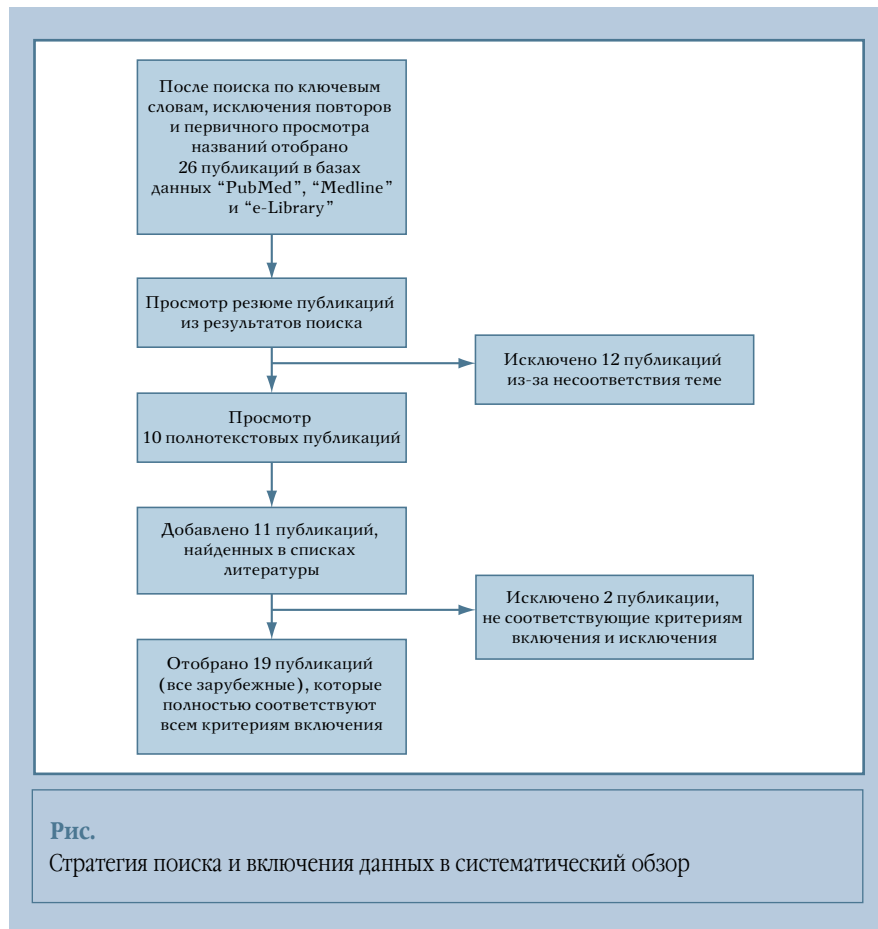
Результаты

В результате поиска и отбора литературных данных для систематического обзора отобрано 19 клинических исследований (16 ретроспективных и 3 проспективных) с общей численностью 13 077 пациентов. В 55,3 % (7236) случаев выполнены задние оперативные вмешательства на пояснично-крестцовом отделе позвоночника, при которых с целью профилактики развития ИОХВ местно применяли порошок ванкомицина.

Средняя частота развития ИОХВ у пациентов без местного применения порошка ванкомицина и в группе с использованием данного антибиотика составила 6,56 и 1,74 % соответственно. Среди всех исследуемых пациентов, у которых с профилактической целью местно использовали порошок ванкомицина, нежелательные лекарственные реакции выявлены у 2,71 % пациентов в виде нефропатии (0,17 %), ототоксичности с кратковременной потерей слуха (0,23 %), системного действия антибактериального препарата, преимущественно псевдомембранозный колит (0,1 %), псевдоартроз (0,52 %) и образования серомы (1,68 %; табл.).

Обсуждение

Мы не случайно сделали акцент на задних декомпрессивно-стабилизирующих операциях на пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Известно, что выполнение заднего или заднебокового хирургического доступа к пояснично-крестцовому отделу позвоночника предполагает рассечение кожи, подкожной жировой клетчатки и мощного мышечно-апоневротического слоя, расположенного в указанном отделе



В.А. БЫВАЛЬЦЕВ И ДР. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ВАНКОМИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ПОЗВОНОЧНИКЕ
V.A. BYVALTSEV ET AL. ADVERSE DRUG REACTIONS TO LOCAL INTRAWOUND VANCOMYCIN APPLICATION AFTER POSTERIOR LUMBOSACRAL FUSION

Таблица 1

Клинические серии, изучающие эффективность местного применения порошка ванкомицина в профилактике развития инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) у пациентов после декомпрессивно-стабилизирующих оперативных вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника

Авторы исследования	Дизайн исследования	Пациенты, n	Пациенты, у которых местно применяли порошок ванкомицина, n	Частота развития ИОХВ у пациентов контрольной группы, %	Частота развития ИОХВ у пациентов с местным применением порошка ванкомицина, %	Применяемая доза ванкомицина, г	Виды и частота развития нежелательных лекарственных реакций
Mirzashahi et al. [18]	Проспективное	380	380	–	2,7	2	0,52 % (псевдоартроз)
Lee et al. [16]	Ретроспективное	571	275	10,4	5,4	2	Не отмечено
Devin et al. [4]	Ретроспективное	2056	966	5,1	2,2	2	0,2 % (нефропатия, ототоксичность)
Tomov et al. [30]	Ретроспективное	2425	1173	2,2	1,3	1	0,16 % (серомы)
Heller et al. [11]	Ретроспективное	683	342	3,8	1,1	0,5–2	Не отмечено
Emohare et al. [6]	Ретроспективное	303	303	3,4	0	1	Не отмечено
Theologis et al. [29]	Ретроспективное	215	151	10,9	2,6	2	Не отмечено
Martin et al. [17]	Ретроспективное	306	156	5,3	5,1	2	Не отмечено
Ghobrial et al. [8]	Ретроспективное	981	981	–	5,2	В среднем 1,13	1,52 % (серомы)
Hill et al. [12]	Ретроспективное	300	156	4,0	0	1	Не отмечено
Armaghani et al. [2]	Ретроспективное	25	25	–	0	1	Не отмечено
Godil et al. [9]	Ретроспективное	110	56	13,0	0	1	Не отмечено
Tubaki et al. [31]	Проспективное	907	302	1,68	1,61	1	0,11 % (псевдомембранозный колит)
Kim et al. [15]	Ретроспективное	74	34	12,5	0	1	Не отмечено
Strom et al. [26]	Ретроспективное	300	156	4,0	0	1	Не отмечено
Gans et al. [7]	Проспективное	87	87	–	3,4	0,5	Не отмечено
Molinari et al. [19]	Ретроспективное	1512	1512	–	1,20	1	0,07 % (нефропатия), 0,13 % (ототоксичность)
Sweet et al. [27]	Ретроспективное	1732	156	2,6	0,2	2	Не отмечено
O'Neill et al. [21]	Ретроспективное	110	25	13,0	0	1	Не отмечено

позвоночника. Выполнение оперативных вмешательств в спинальной нейрохирургии не представляется возможным без использования специальных ретракторов, удерживающих весь

мягкотканый массив. Ретракторы, удерживающие мягкие ткани на протяжении всей операции, создают локальную компрессию и нарушение микроциркуляции в указанных структурах.

В таких условиях ишемизированная ткань более уязвима к действию различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. По этой причине местное применение анти-

бактериальных препаратов является перспективным методом профилактики развития ИОХВ у пациентов после выполнения задних оперативных вмешательств на позвоночном столбе.

Важно отметить, что полученное значение частоты развития нежелательных лекарственных реакций при местном применении порошка ванкомицина не является строго достоверным. Это связано с тем, что большая часть исследований, включенных в настоящий систематический обзор, имеет ретроспективный характер и ряд ограничений, влияющих на результаты статистического анализа. Тем не менее это позволяет утверждать, что развитие нежелательных лекарственных реакций при местном применении порошка ванкомицина представляет собой редкое явление в спинальной нейрохирургии.

На сегодняшний день известны два крупных клинических исследования, посвященных анализу эффективности местного применения порошка ванкомицина в профилактике развития ИОХВ у пациентов после задних декомпрессивно-стабилизирующих оперативных вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Так, в клинической серии Molinari et al. [19] показано, что из 1512 прооперированных пациентов с местным применением порошка ванкомицина нежелательные лекарственные реакции отмечены у одного (нефропатия). При этом во всех случаях ванкомицин применяли в единой дозе – 1 г местно в полость раны. В наблюдении Devin et al. [4] отмечено, что среди 2056 пациентов, которым с профилактической целью местно использовали порошок ванкомицина, нежелательные лекарственные реакции развились у двух (нефропатия, ототоксичность).

Исследования, изучающие фармакокинетические особенности ванкомицина, показывают, что при его местном применении плазменная концентрация редко повышается до супратерапевтических значений, а спустя сутки препарат полностью выводится из организма. Так, в работе Armaghani et al. [2] выявлены слу-

чай повышения уровня ванкомицина в плазме крови до супратерапевтических значений, но какого-либо системного токсического действия препарата на организм не отмечено. Gans et al. [7] не обнаружили достоверной зависимости между значениями плазменной концентрации ванкомицина и повышенным уровнем креатинина у пациентов, перенесших задние оперативные вмешательства на пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

Как известно, основным возбудителем ИОХВ является метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA). Ghobrial et al. [8] в своей клинической серии доказали высокую эффективность порошка ванкомицина в профилактике развития ИОХВ у пациентов с факторами риска развития данного осложнения после оперативных вмешательств на позвоночнике. В исследование включили 981 пациента, из которых 786 (80,1 %) прооперированы на пояснично-крестцовом отделе позвоночника из заднего доступа. Частота развития ИОХВ составила 5,2 %, распространенность нежелательных лекарственных реакций при местном применении ванкомицина верифицирована в 1,5 % случаев (серомы). При бактериологическом анализе раневого отделяемого при ИОХВ в большинстве случаев выявлены полимикробные ассоциации и в двух случаях высеяны грибковые культуры. Полимикробные ассоциации представлены преимущественно грамотрицательной патогенной и условно-патогенной микрофлорой: *Pseudomonas*, *Proteus*, *Escherichia Coli*, *Corynebacteria*. Tomov et al. [30] провели ретроспективное исследование, посвященное анализу эффективности местного применения порошка ванкомицина в профилактике развития ИОХВ у 2325 пациентов после оперативных вмешательств на позвоночнике. Авторы доказали, что данный антибактериальный препарат позволяет достичь достоверного снижения частоты развития ИОХВ, вызванных грамположительными микроорганизмами, в частности MRSA. Исследовате-

ли также отметили статистически значимое снижение распространенности ИОХВ у пациентов после операций на позвоночнике, возбудителями которых являются грамотрицательные бактерии и полимикробные ассоциации.

Тем не менее широкое применение ванкомицина в хирургической практике как с целью профилактики, так и для лечения бактериальных инфекций привело к развитию устойчивости микроорганизмов к данному антибактериальному препарату. Ни в одном из исследований, включенных в настоящий систематический обзор, не описаны случаи развития ИОХВ после операций на позвоночнике, возбудителями которых являлись ванкомицин-резистентные микроорганизмы. Тем не менее в мировой литературе описаны случаи развития ИОХВ после операций на органах грудной клетки, вызванных ванкомицин-резистентным *S. aureus* (VRSA) [10, 22]. В исследовании *in vitro* Tarai et al. [28] наглядно доказано, что при снижении уровня МПК порошка ванкомицина в полости раны менее 4 мкг/мл культура *S. aureus* приобретает свойства устойчивости к данному противомикробному лекарственному средству. По этой причине важнейшей особенностью местного применения порошка ванкомицина с целью профилактики развития ИОХВ является создание адекватной концентрации препарата в полости раны.

В настоящее время не существует исследований, посвященных изучению оптимальных доз порошка ванкомицина при его местном применении у человека. В экспериментальном наблюдении Eder et al. [5] продемонстрирован отрицательный дозозависимый эффект местного применения порошка ванкомицина на активность остеобластов. В культуру остеобластов добавляли порошок ванкомицина в следующих дозах: 0, 3, 6 и 12 мг/см². Во всех случаях превышения концентрации ванкомицина более 3 мг/см² отмечено резкое снижение pH и активности остеобластов, что подтверждалось снижением ферментативной активности щелочной

фосфатазы и отложением кальция в клетках. Большая часть остеобластов в культуре погибла при концентрации ванкомицина 6 мг/см², что напрямую связано с резким снижением pH среды. При этом некоторые остеобласты сохраняли свою активность после введения ванкомицина в концентрации 12 мг/см². Именно снижение активности остеобластов и их гибель приводят к развитию псевдоартроза – одной из основных нежелательных лекарственных реакций при использовании ванкомицина [25]. Доза порошка ванкомицина при его местном применении с целью профилактики развития ИОХВ у пациентов после операций на позвоночнике в различных клинических сериях варьирует от 1 до 2 г, но большинство исследователей сходятся во мнении, что препарат необходимо равномерно распределять по всей площади раневого канала [6, 9, 11, 12, 15, 17, 21, 27, 31]. Проведение дальнейших исследований *in vivo* необходимо для определения оптимальных доз порошка ванкомицина при его местном применении, с одновременным сохранением высокой антибактериальной активности и нивелированием нежелательных лекарственных реакций. Немаловажным вопросом является оценка влияния ванкомицина на скорость формирования костного блока с учетом его отрицательного влияния на состояние костной ткани, особенно в тех случаях, когда ванкомицин применяется в комплексе с остеоиндуктивными препа-

ратами. Так, в работе Strom et al. [26] показано, что достоверных различий в скорости формирования костного блока между группой с местным применением ванкомицина и контрольной группой не выявлено.

Исследования, включенные в настоящий систематический обзор, имеют ряд ограничений:

1) большая часть клинических серий имеет ретроспективный характер и включает в себя небольшое количество пациентов, что не может не отразиться на результатах статистической обработки данных;

2) не представлены результаты бактериологического анализа раневого отделяемого;

3) не определена зависимость между дозами применяемого антибактериального препарата и развитием видов и частоты нежелательных лекарственных реакций;

4) в указанных клинических сериях не учитывался фактор влияния активной дренирования послеоперационной раны, что могло бы послужить причиной снижения местной концентрации порошка ванкомицина;

5) не определена роль соматического статуса пациентов (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, ожирение и т.д.). Безусловно, для преодоления указанных ограничений необходимо проведение дальнейших крупных мультицентровых исследований на большем количестве респондентов с подроб-

ным изучением всех вышеуказанных параметров.

Заключение

Местное применение порошка ванкомицина представляет собой относительно безопасный и эффективный метод профилактики развития ИОХВ у пациентов после оперативных вмешательств на пояснично-крестцовом отделе позвоночника из заднего доступа. Безусловно, различие исследований по дизайну, количеству и группам пациентов, а также критериям включения и исключения не может не отразиться на результатах настоящего систематического обзора. Тем не менее можно утверждать, что местное применение порошка ванкомицина сопряжено с низкой частотой развития нежелательных лекарственных реакций. С другой стороны, применение данного антибактериального препарата с целью профилактики развития ИОХВ должно быть строго индивидуальным с учетом всех возможных факторов риска для пациента, так как до сих пор в мировой литературе отсутствуют крупные мультицентровые проспективные исследования.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. **Бывальцев В.А., Степанов И.А., Борисов В.Э., Калинин А.А., Плешко И.В., Бельх Е.Г., Алиев М.А.** Инфекции в области хирургического вмешательства в спинальной нейрохирургии // Казанский медицинский журнал. 2017. № 98(5). С. 796–803. [Byval'tsev VA, Stepanov IA, Borisov VE, Kalinin AA, Pleshko IV, Belykh EG, Aliev MA. Surgical site infections in spinal neurosurgery. Kazan Medical Journal. 2017;98(5):796–803. In Russian]. DOI: <http://dx.doi.org/10.17750/KMJ2017-796>.
2. **Armaghani SJ, Menge TJ, Lovejoy SA, Mencio GA, Martus JE.** Safety of topical vancomycin for pediatric spinal deformity: nontoxic serum levels with supratherapeutic drain levels. *Spine*. 2014;39:1683–1687. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000465.
3. **Chahoud J, Kanafani Z, Kanj SS.** Surgical site infections following spine surgery: eliminating the controversies in the diagnosis. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:7. DOI: 10.3389/fmed.2014.00007.
4. **Devin CJ, Chotai S, McGirt MJ, Vaccaro AR, Youssef JA, Orndorff DG, Arnold PM, Frempong-Boadu AK, Lieberman IH, Branch C, Hedayat HS, Liu A, Wang JC, Isaacs RE, Radcliff KE, Patt JC, Archer KR.** Intrawound vancomycin decreases the risk of surgical site infection after posterior spine surgery: a multicenter analysis. *Spine*. 2018;43:65–71. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001371.
5. **Eder C, Schenk S, Trifinopoulos J, Kulecki B, Kienzl M, Schildbock S, Ogon M.** Does intrawound application of vancomycin influence bone healing in spinal surgery? *Eur Spine J*. 2016;25:1021–1028. DOI: 10.1007/s00586-015-3943-9.
6. **Emohare O, Ledonio CG, Hill BW, Davis RA, Polly DW Jr, Kang MM.** Cost savings analysis of intrawound vancomycin powder in posterior spinal surgery. *Spine J*. 2014;14:2710–2715. DOI: 10.1016/j.spinee.2014.03.011.

7. **Gans I, Dormans JP, Spiegel DA, Flynn JM, Sankar WN, Campbell RM, Baldwin KD.** Adjunctive vancomycin powder in pediatric spine surgery is safe. *Spine*. 2013;38:1703–1707. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31829e05d3.
8. **Ghobrial GM, Thakkar V, Andrews E, Lang M, Chitale A, Oppenlander ME, Maulucci CM, Sharan AD, Heller J, Harrop JS, Jallo J, Prasad S.** Intraoperative vancomycin use in spinal surgery: single institution experience and microbial trends. *Spine*. 2014;39:550–555. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000241.
9. **Godil SS, Parker SL, O'Neill KR, Devin CJ, McGirt MJ.** Comparative effectiveness and cost-benefit analysis of local application of vancomycin powder in posterior spinal fusion for spine trauma: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2013;19:331–335. DOI: 10.3171/2013.6.SPINE121105.
10. **Hasan R, Acharjee M, Noor R.** Prevalence of vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) in methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) strains isolated from burn wound infections. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2016;28:49–53. DOI: 10.1016/j.tcmj.2016.03.002.
11. **Heller A, McIff T, Lai SM, Burton DC.** Intraoperative vancomycin powder decreases staphylococcal surgical site infections following posterior instrumented spinal arthrodesis. *J Spinal Disord Tech*. 2015;28:E584–E589. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000045.
12. **Hill BW, Emohare O, Song B, Davis R, Kang MM.** The use of vancomycin powder reduces surgical reoperation in posterior instrumented and noninstrumented spinal surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156:749–754. DOI: 10.1007/s00701-014-2022-z.
13. **Kang DG, Holekamp TF, Wagner SC, Lehman RA Jr.** Intraoperative vancomycin powder for the prevention of surgical site infection in spine surgery: a systematic literature review. *Spine J*. 2015;15:762–770. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.01.030.
14. **Khan NR, Thompson CJ, DeCuyper M, Angotti JM, Kalobwe E, Muhlbauer MS, Camillo FX, Klimo P Jr.** A meta-analysis of spinal surgical site infection and vancomycin powder. *J Neurosurg Spine*. 2014;21:974–983. DOI: 10.3171/2014.8.SPINE1445.
15. **Kim HS, Lee SG, Kim WK, Park CW, Son S.** Prophylactic intraoperative application of vancomycin powder in instrumented spinal fusion surgery. *Korean J Spine*. 2013;10:121–125. DOI: 10.14245/kjs.2013.10.3.121.
16. **Lee GI, Bak KH, Chun HJ, Choi KS.** Effect of using local intraoperative vancomycin powder in addition to intravenous antibiotics in posterior lumbar surgery: midterm result in a single-center study. *Korean J Spine*. 2016;13:47–52. DOI: 10.14245/kjs.2016.13.2.47.
17. **Martin JR, Adogwa O, Brown CR, Bagley CA, Richardson WJ, Lad SP, Kuchibhatla M, Gottfried ON.** Experience with intraoperative vancomycin powder for spinal deformity surgery. *Spine*. 2014;39:177–184. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000071.
18. **Mirzashahi B, Chehrassan M, Mortazavi SMJ.** Intraoperative application of vancomycin changes the responsible germ in elective spine surgery without significant effect on the rate of infection: a randomized prospective study. *Musculoskelet Surg*. 2017. DOI: 10.1007/s12306-017-0490-z.
19. **Molinari RW, Khera OA, Molinari WJ 3rd.** Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection: 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period. *Eur Spine J*. 2012;21(Suppl 4):S476–S482. DOI: 10.1007/s00586-011-2104-z.
20. **Nota SP, Braun Y, Ring D, Schwab JH.** Incidence of surgical site infection after spine surgery: what is the impact of the definition of infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473:1612–1619. DOI: 10.1007/s11999-014-3933-y.
21. **O'Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, Archer KR, Spengler DM, McGirt MJ, Devin CJ.** Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. *Spine J*. 2011;11:641–646. DOI: 10.1016/j.spinee.2011.04.025.
22. **Perichon B, Courvalin P.** *Staphylococcus aureus* VRSA-11B is a constitutive vancomycin-resistant mutant of vancomycin-dependent VRSA-11A. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4693–4696. DOI: 10.1128/AAC.00454-12.
23. **Picada R, Winter RB, Lonstein JE, Denis F, Pinto MR, Smith MD, Perra JH.** Postoperative deep wound infection in adults after posterior lumbosacral spine fusion with instrumentation: incidence and management. *J Spinal Disord*. 2000;13:42–45.
24. **Rostas SE, Kubiak DW, Calderwood MS.** High-dose intravenous vancomycin therapy and the risk of nephrotoxicity. *Clin Ther*. 2014;36:1098–1101. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.05.011.
25. **Schuster JM, Rehtine G, Norvell DC, Dettori JR.** The influence of perioperative risk factors and therapeutic interventions on infection rates after spine surgery: a systematic review. *Spine*. 2010;35(9 Suppl):S125–S137. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181d8342c.
26. **Strom RG, Pacione D, Kalhorn SP, Frempong-Boadu AK.** Lumbar laminectomy and fusion with routine local application of vancomycin powder: decreased infection rate in instrumented and non-instrumented cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:1766–1769. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.04.005.
27. **Sweet FA, Roh M, Sliva C.** Intraoperative application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine*. 2011;36:2084–2088. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181ff2cb1.
28. **Tarai B, Das P, Kumar D.** Recurrent challenges for clinicians: emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin resistance, and current treatment options. *J Lab Physicians*. 2013;5:71–78. DOI: 10.4103/0974-2727.119843.
29. **Theologis AA, Demirkiran G, Callahan M, Pekmezci M, Ames C, Deviren V.** Local intraoperative vancomycin powder decreases the risk of surgical site infections in complex adult deformity reconstruction: a cost analysis. *Spine*. 2014;39:1875–1880. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000533.
30. **Tomov M, Mitsunaga L, Durbin-Johnson B, Nallur D, Roberto R.** Reducing surgical site infection in spinal surgery with betadine irrigation and intraoperative vancomycin powder. *Spine*. 2015;40:491–499. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000789.
31. **Tubaki VR, Rajasekaran S, Shetty AP.** Effects of using intravenous antibiotic only versus local intraoperative vancomycin antibiotic powder application in addition to intravenous antibiotics on postoperative infection in spine surgery in 907 patients. *Spine*. 2013;38:2149–2155. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000015.
32. **Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, Richardson WJ, Sexton DJ.** The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:183–189. DOI: 10.1086/502033.

Адрес для переписки:

Бывальцев Вадим Анатольевич
 664082, Россия, Иркутск, а/я 62,
 byval75vadim@yandex.ru

Address correspondence to:

Byvaltsev Vadim Anatolyevich
 P.O.B. 62, Irkutsk, 664082, Russia,
 byval75vadim@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 16.10.2017

Рецензирование пройдено 30.11.2017

Подписана в печать 05.12.2017

Received 16.10.2017

Review completed 30.11.2017

Passed for printing 05.12.2017

В.А. БЫВАЛЬЦЕВ И ДР. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ВАНКОМИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ПОЗВОНОЧНИКЕ
V.A. BYVALTSEV ET AL. ADVERSE DRUG REACTIONS TO LOCAL INTRAWOUND VANCOMYCIN APPLICATION AFTER POSTERIOR LUMBOSACRAL FUSION

Вадим Анатольевич Бывальцев, д-р мед. наук, главный нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «Российские железные дороги», руководитель Центра нейрохирургии, Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «Российские железные дороги»; заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии и ортопедии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; заведующий курсом нейрохирургии, Иркутский государственный медицинский университет; ул. Красного Восстания, 1, 664003, Иркутск, Россия, byval75vadim@yandex.ru;
Иван Андреевич Степанов, аспирант, Иркутский государственный медицинский университет, ул. Красного Восстания, 1, 664003, Иркутск, Россия, edmoilers@mail.ru;
Владислав Эдуардович Борисов, аспирант, Иркутский государственный медицинский университет, ул. Красного Восстания, 1, 664003, Иркутск, Россия, nevrotom@mail.ru.

Vadim Anatolyevich Byvaltsev, DMSc, Chief neurosurgeon of the Health Department of JSCo «Russian Railways», head of the Centre of Neurosurgery, Road Clinical Hospital at «Irkutsk-Passazhirskiy» station of JSCo «Russian Railways»; head of scientific-clinical department of neurosurgery of the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Professor of the Department of Traumatology, Orthopaedics and Neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, director of the course of neurosurgery, Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstaniya str., 1, 664003, Irkutsk, Russia, byval75vadim@yandex.ru;
Ivan Andreevich Stepanov, postgraduate student, Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstaniya str., 1, 664003, Irkutsk, Russia, edmoilers@mail.ru;
Vladislav Eduardovich Borisov, postgraduate student, Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstaniya str., 1, 664003, Irkutsk, Russia, nevrotom@mail.ru.