

На правах рукописи



КУЛЕЗНЁВ
Роман Александрович

**РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРЛЕЙКИН-2 В ПРОФИЛАКТИКЕ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ АМПУТАЦИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
НА УРОВНЕ БЕДРА**

14.01.17 – хирургия

10 ИЮН 2010

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2010

Работа выполнена в Федеральном государственном образовательном учреждении
послевузовского профессионального и дополнительного профессионального
образования «Государственный институт усовершенствования врачей
Минобороны России»

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

ФОМИНЫХ

Евгений Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

ХРУШКИН

Валерий Иванович

доктор медицинских наук, доцент

ИВАШКИН

Александр Николаевич

Ведущая организация: Московский государственный медико-стоматологический университет.

Защита диссертации состоится 8 июня 2010 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 215.009.01 при ФГОУ ИП ДПО «Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России» (107392, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, д.7).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГОУ ИП ДПО «Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России».

Автореферат разослан 12 мая 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Демьянков К.Б.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Актуальность профилактики хирургической инфекции определяется высокой частотой инфекционных осложнений послеоперационного периода. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 1995 г. у 30% оперированных больных развивались осложнения, вызванные госпитальной инфекцией [Филатова И.И., Ермолаева А.С., 1995]. В настоящее время в хирургических стационарах г. Москвы гнойно-септические осложнения составляют от 7,1 до 27,8% (ГВМУ МО РФ, РАСХИ, 2004).

Традиционным и наиболее распространенным методом профилактики послеоперационной инфекции является предоперационное введение антибиотиков [Страчунский Л.С. и др., 2007; Гаин Ю.М. и др., 2002; Гостищев В.К., 1997; Гуляев А.Е. и др., 2003]. Эффективность антибиотикопрофилактики постепенно снижается из-за увеличения антибиотико-резистентных штаммов патогенных микроорганизмов, увеличения доли больных преклонного возраста, пациентов с иммунодефицитом [Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., 1999; Баранова И.Н., Федоровский Н.М., Федотов П.А., 2000; Гуляев А.Е., Лохвицкий С.В., Ширинский В.Г., 2003; Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К., 2003].

Среди причин развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде одно из главных мест занимает нарушение функционирования системы иммунитета [Земсков А.М. и др., 2008; Кетлинский С.А. и др., 1998; Козлов В.К., 2001; Скороходкина О.В. и др., 2007]. Вторичный иммунодефицит также характерен для больных сахарным диабетом. По этой причине сахарный диабет включен ВОЗ в классификацию болезней, приводящих к развитию вторичного иммунодефицита. Проблема актуальна тем, что количество больных сахарным диабетом в мире только на сегодняшний день составляет более 154 млн., а к 2025 г. их количество возрастет до 380 млн., что составит около 7,1% от всего взрослого населения планеты [Bharat D., Trivedi V., 2004]. Увеличивающееся число больных, страдающих сахарным диабетом, и сопутствующая этому заболеванию иммуносупрессия обуславливают увеличение частоты послеоперационных инфекционных осложнений, несмотря на существующие меры антибиотикопрофилактики хирургических инфекций [Брискин Б.С., Лебедев В.В. и др., 2008; Гришина Т.И. и др., 2000]. Несмотря на успехи современной эндокринологии и хирургии, число послеоперационных осложнений в этой группе достигает 30-37% [Газетов Б.М., Калинин А.П., 1991]. Ампутация

нижних конечностей по поводу осложнений сахарного диабета и диабетической стопы является довольно распространённой операцией (ежегодно в мире производится более миллиона ампутаций нижних конечностей). В США из 14 млн. больных, страдающих сахарным диабетом, у 2 млн. имеется язвенное поражение стоп, которое в 85% наблюдений предшествует ампутации [Жидков С.А., Кузьмин Ю.В., Гомбалеvский Д.В., 2004]. По данным ряда авторов, 50-70% общего числа ампутаций нижних конечностей выполняется у больных сахарным диабетом [Брискин Б.С., Тартаковский Е.А. и др., 1999; Wagner F., 1971]. Хотя ампутация нижних конечностей является операцией, относящейся к категории «чистая операция», у пациентов с сахарным диабетом она нередко осложняется нагноением послеоперационной раны. Сочетание сахарного диабета и хирургической инфекции образует порочный круг, при котором инфекция отрицательно влияет на обменные процессы, усугубляя инсулиновую недостаточность и усиливая ацидоз, а нарушение обмена веществ и микроциркуляции ухудшает течение репаративных процессов [Скороходкина О.В. и др., 2007]. Таким образом, пациенты, имеющие сахарный диабет, являются группой риска возникновения инфекционных послеоперационных осложнений из-за сопутствующей иммуносупрессии. Снижение количества осложнений инфекционного характера в послеоперационном периоде возможно путем иммунокоррекции.

Расшифровка процесса клеточного и гуморального иммунитета позволила выявить механизмы работы антимикробной защиты человека. Важным компонентом этих механизмов являются цитокины, которые оказались неотъемлемыми модуляторами иммунного ответа [Злакоманова О.Н. и др., 2006; Козлов В.А., 2002; Минаев С.В., 2004; Симбирцев А.С., 2004; Urdal D. et al., 1984].

Одним из наиболее важных и изученных цитокинов, участвующих в процессе развития и усиления иммунного ответа, является интерлейкин-2. Многогранность биологической активности интерлейкина-2 позволяет при его применении в качестве иммуномодулятора рассчитывать не только на коррекцию проявлений иммунной недостаточности, но и на оптимизацию функционирования всей системы иммунитета и адекватное ее взаимодействие с другими системами организма [Егорова В.Н., Смирнов М.Н., 1999; Столяров И.Д., 1999; Козлов В.К. и др., 2002; Щербак С.Г. и др., 1995]. Широкий спектр биологических эффектов интерлейкина-2 объясняет повышенное внимание специалистов к рекомбинантным препаратам этого цитокина как потенциальным средствам

иммунотерапии различных вариантов вторичной иммунной недостаточности [Громов М.И., 1996; Егорова В.Н., Попович А.М., 2004; Ярилин А.А., 2003; Шелепень К.Г. и др., 2004]. Наше внимание привлек отечественный препарат рекомбинантного интерлейкина-2 – «Ронколейкин», из клеток продуцента – рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей вида *Saccharomyces cerevisiae*. «Ронколейкин» – полный структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2, обладающий тем же спектром функциональной активности. Препарат включен в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) МЗ РФ [Егорова В.Н., Попович А.М., 2004]. Препарат успешно прошел клинические испытания и используется в комплексном лечении различных патологических процессов [Анисимов А.Ю., 2004; Лейчинский С.В. и др., 2000; Молчанов О.Е. и др., 2002; Салиенко С.В. и др., 2006].

Однако информации о применении «Ронколейкина» в качестве средства профилактики послеоперационной инфекции у больных сахарным диабетом при ампутации конечности на уровне бедра в доступной литературе найдено не было. Всё это послужило основанием для настоящего исследования.

Цель работы: улучшить результаты хирургического лечения при ампутации нижних конечностей на уровне бедра у больных сахарным диабетом, используя препарат рекомбинантного интерлейкина-2 – «Ронколейкин» в целях иммунопрофилактики.

Задачи исследования:

1. На основании анализа данных клинических, цитологических, микробиологических и иммунологических исследований установить факторы, влияющие на частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений у больных сахарным диабетом после ампутаций нижних конечностей на уровне бедра по поводу гнойно-воспалительных заболеваний нижних конечностей.

2. Уточнить особенности нарушения иммунитета у больных с компенсированным и декомпенсированным течением сахарного диабета.

3. Сравнить течение послеоперационного периода у больных сахарным диабетом после ампутации нижних конечностей на уровне бедра с применением иммунопрофилактики (используя метод подкожного введения «Ронколейкина») и без иммунопрофилактики.

4. Оценить эффективность иммунопрофилактики «Ронколейкином» у больных сахарным диабетом при ампутации нижней конечности на уровне бедра.

Научная новизна

1. Изучена значимость угнетения параметров иммунитета в развитии послеоперационных инфекционных осложнений у больных с декомпенсированным сахарным диабетом II типа при ампутации нижних конечностей на уровне бедра. Проанализирована зависимость изменений иммунологических показателей от декомпенсации сахарного диабета. Определена вероятность развития послеоперационных инфекционных осложнений при декомпенсированном течении сахарного диабета II типа у больных при ампутации нижних конечностей на уровне бедра.

2. Изучен состав микрофлоры в раневом отделяемом культи бедра на 2-е сутки после операции и проанализирована связь между количественным составом микрофлоры и вероятностью нагноения послеоперационной раны на 5-8-е сутки послеоперационного периода.

3. Проведен сравнительный анализ течения послеоперационного периода, показателей иммунограмм у больных сахарным диабетом при ампутации бедра к 7-м суткам послеоперационного периода с использованием иммунопрофилактики (используя метод подкожного введения препарата «Ронколейкин») и без иммунопрофилактики.

Практическая значимость

Полученные клинико-лабораторные результаты свидетельствуют о том, что предложенный метод иммунопрофилактики препаратом «Ронколейкин» у больных сахарным диабетом при выполнении ампутаций на уровне бедра по поводу гнойно-воспалительных заболеваний нижних конечностей позволяет снизить частоту послеоперационных инфекционных осложнений, сократить сроки лечения в послеоперационном периоде. Данный метод можно использовать и при других оперативных вмешательствах.

Использован отечественный, гипоаллергенный, недорогой иммуномодулятор «Ронколейкин», подкожное введение которого обеспечивает достоверную стимуляцию иммунитета.

Полученные данные цитологического исследования раневого отделяемого на 2-е сутки после операции позволяют прогнозировать развитие инфекции области оперативного вмешательства.

Реализация результатов исследования

Данный метод внедрен в лечебную практику городской клинической больницы № 29 им. Н.Э. Баумана «Утоли моя печали» г. Москвы и 32 Военно-морского клинического госпиталя МО РФ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

У больных сахарным диабетом II типа наблюдается тесная взаимосвязь выраженности нарушений иммунитета от степени декомпенсации сахарного диабета.

Наличие выраженной иммуносупрессии напрямую влияет на частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений у больных сахарным диабетом при ампутации на уровне бедра по поводу гнойно-воспалительных заболеваний нижних конечностей.

Применение иммунопрофилактики «Ронколейкином» путем подкожного введения уменьшает частоту как инфекций области хирургического вмешательства, так и частоту висцеральных послеоперационных инфекционных осложнений у больных сахарным диабетом при выполнении ампутации нижней конечности на уровне бедра.

Апробация диссертации

Основные результаты диссертации обсуждены на: VII научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах хирургического профиля, профилактика, лечение осложнений» (Москва, 2-3 апреля 2009 г.); заседании секции военно-полевой хирургии Московского хирургического общества (Москва, 14 октября 2009 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 6 научных работ, из них 1 – в центральной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 197 источников (146 отечественных и 51 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 32 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования для выявления факторов, способствующих развитию инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у больных сахарным диабетом II типа, анализировались результаты лечения 67 больных. В группу включались все больные, которым выполнялась ампутация на уровне бедра по поводу гнойно-воспалительных заболеваний нижних конечностей, на фоне диабетической ангиопатии сосудов нижних конечностей (табл. 1).

Таблица 1

Показания к ампутации нижних конечностей у анализируемых больных сахарным диабетом

Причины ампутации нижних конечностей на уровне бедра на фоне диабетической ангиопатии сосудов дистальных отделов н/к	Кол-во больных	
	Абс.	%
Прогрессирование инфекции после трансметатарзальных ампутаций стоп	23	34,3
Остеомиелит костей стоп	21	31,3
Обширные трофические язвы стоп и голеней	14	21,0
Состояние после вскрытия флегмон голени, стоп (обширные незаживающие раны)	9	13,4
Всего...	67	100

Всем больным проводилась традиционная предоперационная антибиотикопрофилактика цефазолином в дозе 2 г внутримышечно за 1 ч до операции. Выбор антибиотика и схема профилактики были регламентированы внутрибольничным формуляром антибиотикопрофилактики и рекомендациями межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии и научно-методического центра Минздрава России по мониторингу антибиотико-резистентности 2005 г. В процессе исследования любые другие антибактериальные средства или препараты иммуноориентированной терапии не

использовались. У пациентов оценивались частота возникновения инфекционных послеоперационных осложнений в зависимости от тяжести состояния, массы тела больного, наличия сопутствующей патологии, а также от степени декомпенсации сахарного диабета, длительности предоперационного нахождения в стационаре, наличия и выраженности иммунодефицита.

Оперативное пособие (ампутация нижней конечности на уровне бедра) проводилось с выкраиванием кожных, фасциальных лоскутов и пересечением мышц у основания этих лоскутов. Во всех случаях использовалась спинномозговая анестезия. Рана ушивалась наглухо с оставлением в подкожной клетчатке на 2 сут дренажа по Редону для активной аспирации раневого отделяемого. Дренаж удаляли на 2-е сутки после операции. При удалении из дренажа раневое отделяемое в количестве около 3 мл собирали в пробирку. В клинической лаборатории делали мазки, просматривали под микроскопом, подсчитывали клеточные элементы, микрофлору. Для бактериологического исследования использовали свободный участок дренажа, находившийся в полости раны. Швы снимались на 8-9-е сутки.

При повышении температуры тела, появлении отека, гиперемии кожи культи, гнойного отделяемого из раны регистрировалась инфекция области оперативного вмешательства. Появление у больного кашля, развитие или нарастание одышки, повышение температуры тела, наличие свежих инфильтративных изменений при рентгенографии в легких были диагностическими критериями развития пневмонии в послеоперационном периоде.

После уточнения факторов, способствующих развитию послеоперационных инфекционных осложнений, оценивалась эффективность иммунопрофилактики послеоперационной хирургической инфекции препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 – «Роколейкин», используя метод подкожного введения. Проведено исследование, в которое были включены 60 больных (42 женщины и 18 мужчин) от 55 до 75 лет с сахарным диабетом II типа, которым предстояла ампутация на уровне бедра по поводу гнойно-септических заболеваний дистальных отделов конечностей. Больные были распределены в две группы. Группы были сопоставимы по длительности заболевания сахарным диабетом, полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний.

Оперативное пособие, анестезия, ведение послеоперационного периода выполнялись так же, как и у пациентов группы первого этапа исследования.

В контрольной группе (30 больных) предоперационная профилактика

инфекции проводилась по традиционной схеме: за 1 ч до ампутации вводили цефазолин в дозе 2 г внутримышечно. Основной группе (30 больных) профилактика инфекции осуществлялась введением за 1 ч до ампутации цефазолина в дозе 2 г внутримышечно и, кроме того, «Ронколейкина» в дозе 0,5 мг (500 000 МЕ по 250 000 МЕ в бедро и живот) подкожно в смеси с 2 мл изотонического раствора хлорида натрия в одном шприце. В послеоперационном периоде у больных основной группы продолжалось введение «Ронколейкина»: вторая инъекция 0,5 млн. ЕД «Ронколейкина» – через 48 ч после завершения операции, третья инъекция 0,5 млн ЕД «Ронколейкина» – на 5-е сутки послеоперационного периода подкожно (по 250 000 МЕ в бедро и живот) в смеси с 2 мл изотонического раствора хлорида натрия в одном шприце.

При обследовании в общем анализе крови оценивались уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов. Биохимический анализ крови позволял оценивать степень интоксикации, функциональную недостаточность систем организма, данные коагулограммы использовались для контроля свертывающей системы крови. Проводилось цитологическое и бактериологическое исследование раневого отделяемого из дренажа на 2-е сутки после операции у всех больных и гноя при нагноении послеоперационной раны.

Для оценки иммунологического статуса и выявления уровня супрессии врожденного и специфического иммунитета больным выполнялись иммунограммы в день операции и на 7-е сутки после операции. Оценивались абсолютное и относительное количество лейкоцитов, лимфоцитов, фракции лимфоцитов, количество клеток натуральных киллеров, а также фагоцитарное число, фагоцитарный показатель, индекс завершенности фагоцитоза. Иммунологические исследования выполнялись на базе центра клинической лабораторной диагностики ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Бактериологическое и цитологическое исследование раневого отделяемого проводили в бактериологической и клинической лаборатории городской клинической больницы №29 г. Москвы.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями ICH GCP (International Conference on Harmonization Good Clinical Practice). Результаты, полученные при исследованиях, обработаны вариационно-статистическим методом по t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически достоверным, если уровень значимости был $p < 0,05$, что является мерой

достаточной надёжности результатов в медицине. Расчёты произведены на персональном компьютере с использованием статистической программы Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке результатов лечения 67 пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа, после ампутации нижней конечности на уровне бедра по поводу гнойно-воспалительных заболеваний конечностей отмечено развитие инфекционных послеоперационных осложнений у 14 (21%) больных (табл. 2).

Таблица 2

Инфекционные послеоперационные осложнения у больных сахарным диабетом при ампутации нижней конечности на уровне бедра

Осложнения	Нагноение послеоперационной раны		Пневмония		Пневмония с летальным исходом		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пациенты с инфекционными послеоперационными осложнениями	8	12	4	6	2	3	14	21

При сопоставлении особенностей течения послеоперационного периода и данных предоперационного обследования установлено, что факторами, способствующими развитию инфекций области оперативного вмешательства у больных сахарным диабетом II типа после ампутации нижних конечностей на уровне бедра, являются наличие гипертонической болезни III стадии, ожирение II и более стадии. У 44% больных с индексом массы тела 40 и более развивалось нагноение культи в послеоперационном периоде. Вероятно, это связано с тем, что выполнение ампутации при морбидном ожирении сопровождается техническими сложностями, что способствует образованию и затрудняет своевременную диагностику подкожных гематом, сером области операционной раны.

Развитие пневмоний у трети больных с индексом массы тела 40 и более связано с ограничением подвижности пациентов в пределах постели, усугублением течения сопутствующей патологии. В развитии послеоперационной пневмонии играют роль сопутствующая гипертоническая болезнь III стадии, фактор курения, ограничение подвижности из-за заболеваний нервной системы,

суставов. Курение способствует увеличению частоты развития пневмоний в послеоперационном периоде (16,6% у курящих против 7,2% у некурящих).

В развитии местных и висцеральных инфекционных осложнений послеоперационного периода важным является длительность предоперационного пребывания больных в стационаре (нахождение в стационаре до операции более 4 сут), общее состояние больных средней и более степени тяжести. Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде развились у 30,7% (9) больных среди пациентов с тяжелым общим состоянием до операции. Из больных с состоянием средней степени тяжести осложненное инфекцией течение послеоперационного периода развилось у 4 (10,5%) пациентов.

Одним из ведущих факторов в развитии послеоперационных инфекционных осложнений было наличие декомпенсированного сахарного диабета. Инфекция послеоперационного периода развилась у 80% больных с декомпенсированным сахарным диабетом. В том числе инфекция области оперативного вмешательства возникла у 40% пациентов с декомпенсированным течением сахарного диабета. В то же время нагноение культи у больных с компенсированным сахарным диабетом отмечалось лишь в 7% случаев. Это обстоятельство связано с выраженной иммуносупрессией у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом. При анализе показателей иммунограмм у таких больных в популяционном составе лимфоцитов отмечены изменения, характеризующие существенные нарушения в иммунной системе. Статистически достоверно сниженным ($p < 0,05$) было относительное и абсолютное содержание зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом, а также уменьшение показателя абсолютных значений Т-цитотоксических лимфоцитов. Отмечается угнетение факторов неспецифического иммунитета. Достоверно ($p < 0,05$) снижено значение фагоцитарного показателя у больных с декомпенсированным сахарным диабетом (табл. 3).

Показатели иммуноглобулинов были в пределах нормы, что обусловлено преимущественным поражением Т-клеточного иммунитета. При анализе иммунограмм важно отметить статистически достоверно сниженное ($p < 0,05$) абсолютное содержание зрелых Т-лимфоцитов у больных с развившимися в дальнейшем послеоперационными инфекционными осложнениями по сравнению с пациентами с неосложненным течением послеоперационного периода.

Таблица 3

Показатели иммунного статуса у больных с компенсированным и декомпенсированным сахарным диабетом

Показатели иммунограммы	Средние иммунологические показатели		
	Нормальные значения	В день операции	
		Пациенты с декомпенсированным сахарным диабетом	Пациенты с компенсированным сахарным диабетом
Иммуноглобулин А (г/л)	0,8-4	3,15±0,67	2,9±0,59
Иммуноглобулин М (г/л)	0,5-2	1,6±0,3	1,73±0,22
Иммуноглобулин G (г/л)	5,36-16,50	11,15±1,61	10,87±1,73
Количество лимфоцитов отн. (%)	23-42	14,3±2,5	17,2±2,1
Количество лимфоцитов абс. (x10 ⁹ /л)	2,3-4,5	1,71±0,22	2,1±0,2
Т-лимфоциты общие отн. (%)	58-76	41,69±3,37*	54,74±2,45
Т-лимфоциты общие абс. (мкл)	1100-1700	753,59±49,19*	997,16±43,16
Т-хелперы общие отн. (%)	36-55	24,22±2,01*	32,87±1,73
Т-хелперы общие абс. (мкл)	400-1100	256,33±27,50*	372,48±23,78
Т-цитотоксические отн. (%)	17-37	13,69±1,98	16,97±1,57
Т-цитотоксические абс. (мкл)	300-700	224,28±24,64	323,52±20,38
В-лимфоциты общие отн. (%)	8-19	6,87±1,26	7,76±1,19
В-лимфоциты общие абс. (мкл)	190-380	152,14±17,85	188,56±15,96
Фагоцитарное число	5-10	3,6±0,6	4,6±0,5
Фагоцитарный показатель (%)	60-95	41,3±3,2*	54,5±2,6
Индекс завершенности	1-2,5	0,65±0,13	0,88±0,12

* p<0,05.

При анализе цитограмм раневого отделяемого на 2-е сутки послеоперационного периода не удалось выявить каких-либо закономерностей между количеством и процентным соотношением клеточных элементов и частотой нагноения ран в послеоперационном периоде.

У 29 (43%) из 67 пациентов микрофлоры в мазках обнаружено не было. У остальных 38 (57%) в мазках выявлены микроорганизмы. Их них у 32 (48%)

больных в цитogramмах отмечено от 0 до 10 микробных клеток в поле зрения и у 6 (9%) пациентов количество микробов в мазках было от 10 до 100 микробных клеток в поле зрения.

Из 38 больных, с наличием микрофлоры в раневом отделяемом на 2-е сутки послеоперационного периода, нагноение культи к 5-8-му дню развилось у 8 (21%) пациентов. Инфекция области хирургического вмешательства развилась у 4 (67%) больных из 6 с количеством микробов в цитогамме от 10 до 100 микробных клеток в поле зрения. Также нагноение раны культи развилось и у 4 больных (что составляет только 12,5%) из 32 с количеством микрофлоры в мазках раневого отделяемого от 0 до 10 микробных клеток в поле зрения. Таким образом, использование микроскопии осадка раневого отделяемого культи на 2-е сутки после операции позволяет прогнозировать нагноение раны в послеоперационном периоде. При бактериологическом исследовании кусочков дренажей, удаленных на 2-е сутки послеоперационного периода, рост микрофлоры обнаруживался в 34% случаев (23 больных от общего числа пациентов). Следует отметить, что положительные бактериологические посевы на 2-е сутки после операции в 35% случаев соответствовали нагноению раны культи на 5-8-е сутки послеоперационного периода. Наличие развернутого микробиологического анализа возбудителей к 7-м суткам послеоперационного периода помогает в подборе антибиотиков для лечения развившегося нагноения операционной раны.

Таким образом, анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что перечисленные факторы риска, особенно декомпенсированное течение сахарного диабета, ведут к увеличению числа послеоперационных инфекционных осложнений. Заметим, что ведущую роль здесь играет угнетение иммунитета. По этой причине введение в схему профилактики хирургической инфекции препарата интерлейкина-2 наиболее оправдано. «Ронколейкин» достаточно быстро корректирует иммунологические изменения, поэтому он был дополнительно введен в традиционную схему антибиотикопрофилактики перед операцией. Препарат рекомбинантного интерлейкина-2 («Ронколейкин») во всех случаях вводился по единой методике подкожно. Частота послеоперационных инфекционных осложнений в группе больных, которые получали иммунопрофилактику препаратом «Ронколейкин», составила 3,3% (нагноение послеоперационной раны у 1 больного) против 20% осложненного инфекцией послеоперационного течения у пациентов контрольной группы (табл. 4).

Таблица 4

Инфекционные осложнения послеоперационного периода в основной и контрольной группах

Группа больных	Осложнения							
	Нагноение		Пневмония		Восходящий пиелонефрит		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основная	1	3,3	-	-	-	-	1	3,3
Контрольная	3	10	2	6,7	1	3,3	6	20

Таблица 5

Динамика показателей иммунитета к 7-м суткам послеоперационного периода

Показатели иммунограммы	Иммунологические показатели			
	Нормальные значения	В день операции (среднее по обьём группам)	7-е сутки	
			Основная группа	Контрольная группа
Иммуноглобулин А (г/л)	0,8-4	3,0±0,53	3,4±0,5	2,6±0,5
Иммуноглобулин М (г/л)	0,5-2	1,85±0,27	1,9±0,2	1,80±0,3
Иммуноглобулин G (г/л)	5,36-16,5	11,05±1,54	13,4±1,5	12,3±1,6
Количество лимфоцитов отн. (%)	23-42	15,3±2,5	25,2±2,53	18,1±2,4
Количество лимфоцитов абс. ($\times 10^9$ /л)	2,3-4,5	1,89±0,25	2,90±0,27	2,20±0,27
T-лимфоциты общие отн. (%)	58-76	49,57±2,88	59,24±2,9*	50,5±3,1
T-лимфоциты общие абс. (мкл)	1100-1700	964,32±46,25	1256,62±45,63*	1057,3±46,7
T-хелперы общие отн. (%)	36-55	29,77±2,19	37,64±2,02*	31,8±2,1
T-хелперы общие абс. (мкл)	400-1100	375,09±25,28	537,6±26,82*	443,63±26,24
T-цитотоксические отн. (%)	17-37	17,31±1,73	19,43±2,12	17,72±2,34
T-цитотоксические абс. (мкл)	300-700	364,27±24,04	454,91±25,72	398,1±25,65
B-лимфоциты общие отн. (%)	8-19	7,6±1,09	8,3±1,17	7,81±1,23
B-лимфоциты общие абс. (мкл)	190-380	197,99±15,55	298,12±16,76*	244,32±17,16
Фагоцитарное число	5-10	4,09±0,55	6,1±0,6*	4,3±0,6
Фагоцитарный показатель (%)	60-95	50,85±3,67	67,1±3,89*	58,45±4,01
Индекс завершенности	1-2,5	0,87±0,14	1,2±0,16	0,9±0,18

* $p < 0,05$.

Висцеральных послеоперационных инфекционных осложнений у больных основной группы не было.

Отмечалось уменьшение длительности нахождения в стационаре больных основной группы в среднем на $8,4 \pm 0,9$ сут, что связано с меньшим количеством инфекционных осложнений в группе. Обращает на себя тенденция к более быстрой нормализации общего самочувствия у больных, получавших иммунопрофилактику. На введение «Ронколейкина» ожидалось появление изменений в показателях иммунитета.

Следует отметить статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение лимфоцитов в основной группе по сравнению с контрольной, что обусловлено иммуностимулирующим действием интерлейкина-2. В результате применения «Ронколейкина» увеличилось количество преимущественно популяции Т-клеточного звена иммунитета.

Наблюдался прирост количества В-лимфоцитов как результат активизации Т-клеточного звена иммунитета. Достоверно ($p < 0,05$) увеличилось абсолютное количество В-лимфоцитов в основной группе к 7-м суткам послеоперационного периода по сравнению с контрольной группой. Отмечено статистически незначимое ($p > 0,05$) увеличение уровня иммуноглобулинов к 7-м суткам послеоперационного периода у больных, получавших «Ронколейкин» по сравнению с больными контрольной группы.

У больных, получавших иммунопрофилактику, отмечается увеличение показателей факторов неспецифического иммунитета: статистически достоверно ($p < 0,05$) увеличились значения показателей фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя к 7-м суткам послеоперационного периода по сравнению с показателями дооперационного периода (рис. 1).

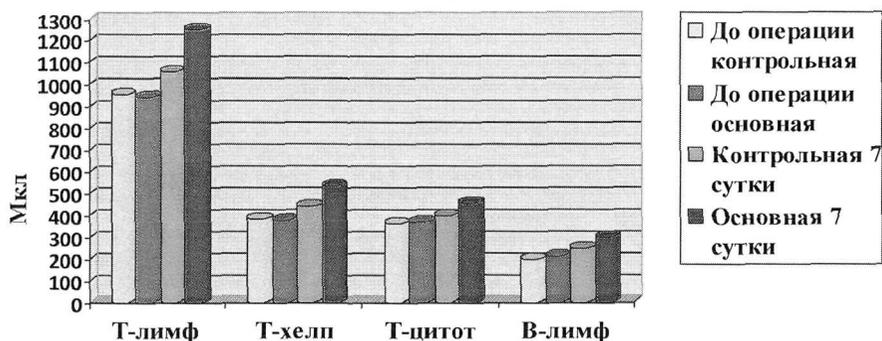


Рис. 1. Средние показатели лимфоцитов (в абсолютных значениях) в ходе лечения в основной и контрольной группах

Статистически достоверно ($p < 0,05$) более высокие значения показателей относительного и абсолютного содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов в основной группе к 7-м суткам послеоперационного периода по сравнению с контрольной группой.

В цитограммах раневого отделяемого у 13 (43%) больных основной группы и у 16 (53%) контрольной группы на 2-е сутки после операции обнаруживалась смешанная микрофлора. Цитограммы с количеством микрофлоры от 0 до 10 микробных клеток в поле зрения были у 11 (36%) больных основной группы и у 13 (43%) пациентов контрольной.

Цитограммы с количеством микрофлоры от 10 до 100 микробных клеток в поле зрения были у 2 (7%) больных основной группы и у 3 (10%) пациентов контрольной группы. Заметим, что при таком количестве микрофлоры нагноение послеоперационной раны развилось у 1 больного основной группы и у 2 контрольной группы.

Бактериологическое исследование дренажей, удаленных на 2-е сутки послеоперационного периода, выявило рост микрофлоры в основной группе у 8 (27%) больных и в 9 (30%) у контрольной.

Необходимо подчеркнуть, что инфекция области оперативного вмешательства развилась только у 1 (12,5%) больного основной группы из 8 положительных бактериологических посевов. В то же время нагноение культи в контрольной группе развилось у 3 (33%) больных из 9 посевов с ростом микрофлоры. На основании полученных данных можно говорить об уменьшении числа нагноения ран у больных, получавших иммунопрофилактику «Ронколейкином».

Следует отметить, что тяжелых нежелательных реакций на введение «Ронколейкина» зарегистрировано не было.

Таким образом, применение «Ронколейкина» у больных сахарным диабетом при ампутации на уровне бедра по поводу гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей приводит к коррекции нарушений иммунитета и, как следствие, к снижению числа осложнений инфекционного характера в послеоперационном периоде, сокращению сроков лечения больных. «Ронколейкин» является безопасным и удобным лекарственным средством.

Иммунопрофилактика с использованием метода подкожного введения «Ронколейкина» у больных сахарным диабетом при ампутации нижней конечности на уровне бедра приводит к снижению числа не только местных, но и висцеральных инфекционных послеоперационных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Одним из основных факторов, ведущих к увеличению частоты послеоперационных инфекционных осложнений у больных сахарным диабетом, является иммунодефицит, нарастающий при декомпенсации диабета.

2. Декомпенсация сахарного диабета выражается в снижении основных регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов) и углублении недостаточности функции нейтрофильных фагоцитов.

3. Методика подкожного введения «Ронколейкина» при профилактике послеоперационной хирургической инфекции у больных сахарным диабетом способствует нормализации показателей исходно сниженных популяций лимфоцитов, увеличению показателей фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя.

4. Иммунопрофилактика «Ронколейкином» у больных сахарным диабетом с ампутацией на уровне бедра по поводу гнойно-воспалительных заболеваний нижних конечностей приводит к снижению количества инфекционных послеоперационных как местных, так и висцеральных осложнений, сокращению сроков стационарного лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Иммунопрофилактика хирургической инфекции «Ронколейкином» с использованием схемы подкожного введения показана при ампутации на уровне бедра по поводу гнойно-воспалительных заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом, особенно при его тяжелом течении и декомпенсации. Наличие у этих больных ожирения II и более степени, гипертонической болезни III стадии, общего тяжелого состояния в предоперационном периоде, нахождение в стационаре до операции более 4 сут, ограничение подвижности из-за сопутствующей патологии, длительный анамнез курения являются дополнительными отягощающими факторами, наличие которых расширяет показания к назначению препарата «Ронколейкин».

2. В целях иммунопрофилактики при ампутациях нижних конечностей у больных сахарным диабетом рекомендуется: введение рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 («Ронколейкин») в дозе 0,5 мг (500 000 МЕ по 250

000 МЕ в бедро и живот) подкожно, в смеси с 2 мл изотонического раствора натрия хлорида в одном шприце, за 1 ч до операции и в послеоперационном периоде 500 000 МЕ «Ронколейкина» – через 48 ч после завершения операции, а также 500 000 МЕ «Ронколейкина» – на 5-е сутки послеоперационного периода подкожно по 250 000 МЕ в бедро и живот.

3. Эта же схема может быть предложена для профилактики гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений при других оперативных вмешательствах у больных с высоким риском развития инфекционных осложнений.

4. Рекомендовано назначать «Ронколейкин», учитывая анализ иммунограммы в предоперационном периоде, когда выявлены сдвиги, характеризующие существенные нарушения в иммунной системе. Иммунологическими критериями для назначения этого препарата могут служить лимфопения (абсолютные значения менее $1,7 \times 10^9/\text{л}$ или относительные – 14% и менее) со снижением содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, уменьшение показателя абсолютных значений Т-цитотоксических лимфоцитов, наличие супрессии неспецифического иммунитета (уменьшение значений фагоцитарного показателя, фагоцитарного числа и индекса завершенности фагоцитоза)..

5. При ампутациях нижних конечностей целесообразно проводить профилактику антибиотиком парентеральным введением цефазолина в дозе 1-2 г или ванкомицина в дозе 1 г. Повторная доза вводится при продолжительности операции, превышающей в 2 раза период полувыведения антибиотика. Выбор антибиотика должен быть обусловлен учетом локальных эпидемических данных.

6. В целях раннего прогнозирования возможного нагноения раны культи и своевременного назначения антибиотиков с учетом бактериочувствительности у больных сахарным диабетом можно рекомендовать цитологическое и бактериологическое исследование раневого отделяемого на 2-е сутки послеоперационного периода. После обработки линии швов спиртом на дренаж накладывают зажим Кохера, затем дренаж извлекают из раны. Свободный участок дренажа, находившийся в полости раны, используют для бактериологического исследования. Для этого стерильными ножницами отсекают два кусочка длиной по 1 см на свободном конце дренажной трубки. В стерильных условиях отсеченные участки дренажа помещают в две пробирки с мясопептонным агаром и в течение часа доставляют в бактериологическую лабораторию. Свободный участок дренажа, находившийся в полости раны, помещают в сухую чистую

пробирку и снимают зажим – излившееся раневое отделяемое используют для микроскопии. Материал доставляют в клиническую лабораторию в течение 1 ч. Выполняется центрифугирование раневого экссудата на 3000 оборотах в течение 3 мин. После центрифугирования удаляют надосадочную жидкость с помощью пипетки. Из осадка делают мазки с окрашиванием в растворе красителя Романовского–Гимзы. После просушки просматривают под микроскопом, подсчитывают клеточные элементы, микрофлору, наличие фагоцитоза. Число микроорганизмов в мазках можно оценивать по четырехзначной шкале: «+» – малое количество (от 0 до 10 микробных клеток в поле зрения), «++» – среднее количество (от 10 до 100 микробных клеток в поле зрения), «+++» – большое количество бактерий (от 100 до 1000 микробных клеток в поле зрения), «++++» – массивное количество бактерий (микробные клетки сплошь в поле зрения).

7. Выявление от 10 до 100 микробных клеток в поле зрения при цитологическом исследовании раневого отделяемого на 2-е сутки после ампутации бедра у больных сахарным диабетом с вероятностью 67% приводит к нагноению раны на 5-8-е сутки послеоперационного периода. Наличие развернутого микробиологического анализа возбудителей к 7-м суткам послеоперационного периода помогает в подборе антибиотиков для лечения развившегося нагноения операционной раны.

8. При применении «Ронколейкина» может отмечаться появление болезненной припухлости и гиперемии кожи в месте введения, которые встречаются у 10% больных. Они купируются двукратным наложением полуспиртового компресса на место введения на 2-3 ч. Эти явления нивелируются самостоятельно через 2 сут и не сопровождаются нарушением общего самочувствия. Может отмечаться повышение температуры тела до 38°C у 10% пациентов. Гипертермия купируется однократным внутримышечным введением литической смеси (2 мл 50% раствора анальгина и 2 мл 1% раствора димедрола в одном шприце) или проходит самостоятельно.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иммунотропная периоперационная профилактика хирургической инфекции при ампутациях нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Матер. юбил. Всеарм. науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию 2 ЦВКГ им. В.П. Мандрыка: Медицинское обеспечение военнослужащих и членов их семей: новые горизонты взаимодействия науки и практики. М.: «Экономика и информатика», 2009. С.81-83 (соавт.: В.Ф. Зубрицкий, А.В. Низовой, Е.М. Фоминых).

2. Иммунотропная профилактика хирургической инфекции при ампутациях нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Матер. VII науч.-практ. конф.: Внутрибольничные инфекции в стационарах хирургического профиля, профилактика, лечение осложнений. М., 2009. С.35 (соавт.: В.Ф. Зубрицкий, Ю.Н. Саввин, С.А. Белков, И.С. Осипов, А.В. Низовой, Е.М. Фоминых).

3. Использование иммуноориентированной терапии в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений // Современные технологии лечения раненых в локальных конфликтах: Сб. матер. ежег. науч.-практ. конф. Балашиха, 2010. С.21-23 (соавт.: В.Ф. Зубрицкий, А.В. Низовой, О.А. Самойлов, Е.М. Фоминых).

4. Основные возбудители инфекций области оперативного вмешательства при оперативных вмешательствах нижних конечностей // Современные технологии лечения раненых в локальных конфликтах: Сб. матер. ежег. науч.-практ. конф. Балашиха, 2010. С.69-71 (соавт.: А.В. Низовой, Е.М. Фоминых, О.А. Самойлов, И.Б. Лушников, И.Я. Токарева, А.Н. Цепелев, Р.Н. Исламов).

5. Применение ронколейкина в профилактике инфекционных осложнений послеоперационного периода у больных с сахарным диабетом // Современные технологии лечения раненых в локальных конфликтах: Сб. матер. ежег. науч.-практ. конф. Балашиха, 2009. С.61 (соавт.: В.Ф. Зубрицкий, А.В. Низовой, О.А. Самойлов, Е.М. Фоминых).

6. Использование дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 в экстренной профилактике послеоперационных инфекционных осложнений // Инфекц. в хир. 2010. Т.8, №1. С.24 (соавт.: В.Ф. Зубрицкий, А.В. Низовой, О.А. Самойлов, Е.М. Фоминых).

Для заметок
