

На правах рукописи

ГОРШЕЕВ

Анатолий Николаевич

**РАННЯЯ ПРОФИЛАКТИКА
ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ**

14.00.27 – хирургия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Владивосток

2006 г.

Работа выполнена во ГОУ ВПО «Владивостокский государственный
медицинский университет Росздрава»

Научный руководитель –

доктор медицинских наук Полежаев Александр Анатольевич

Научный консультант –

доктор медицинских наук, профессор Маркелова Елена Владимировна

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный
медицинский университет Росздрава»

Защита состоится «...» 2006 года в 10 часов на заседании
диссертационного совета К 208.007.01
при Владивостокском государственном медицинском университете по
адресу: 690900 Владивосток ГСП, проспект Острякова, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО
«Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава»

Автореферат разослан «__» 2006 года.

Учёный секретарь диссертационного совета

Кандидат медицинских наук, доцент

Шестакова Н.В.

2006A
7645

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ожоги остаются одной из актуальных проблем современной медицины. Среди травм они занимают третье место. Наиболее частой причиной смерти пострадавших от ожогов остаются инфекционные осложнения ожоговой болезни (Anlatici R. et al., 1999). Гнойно-септические осложнения развиваются у 60-70% тяжелообожженных, в случае развития генерализованной инфекции летальность у этой категории больных достигает 50 - 80% (Onarheim H., Vindenes H.A., 2004).

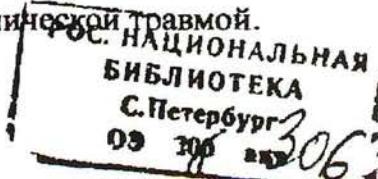
Тяжелая ожоговая травма приводит к развитию глубокого вторичного иммунодефицита (Парамонов Б.А. и соавт., 2000). В связи с этим улучшение результатов лечения инфекционных осложнений ожоговой болезни связано с применением методов иммунопрофилактики и иммунокоррекции на этапах активного хирургического лечения больных с глубокими обширными термическими ожогами.

В литературе имеются единичные сообщения о лечебном применении у ожоговых больных цитокинов и биологически активных препаратов из морских гидробионтов.

Цель исследования: Улучшить результаты лечения больных с тяжелой термической травмой путем разработки системы профилактики гнойно-септических осложнений.

Задачи исследования:

1. Разработать клинико-лабораторные критерии вероятного развития гнойно-септических осложнений у больных с термическими поражениями.
2. Изучить спектр госпитальных штаммов возбудителей раневой инфекции с целью выявления их антибиотикорезистентности и последующего назначения рациональной антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики.
3. Определить диагностическую ценность метода биорезонансной диагностики для ранней диагностики возбудителей гнойно-септических осложнений и их чувствительности к антибиотикам.
4. Изучить эффективность применения рекомбинантного IL-2 («Ронколейкина») и полипептидного препарата из оптических ганглиев кальмара ганглиина («Тирростим») с целью иммунокоррекции и иммунопрофилактики у больных с тяжелой термической травмой.



5. Определить влияние активного хирургического лечения ожоговых ран на развитие гнойно-септических осложнений и результаты хирургического лечения термических ожогов.
6. Оценить эффективность предложенных методов комплексной профилактики гнойно-септических осложнений и внедрить их в практику лечения больных с ожоговой травмой.

Научная новизна исследования. На основании ретроспективного анализа историй болезни за 10 лет у 406 больных определены клинико-лабораторные прогностические критерии вероятности развития гнойно-септических осложнений у пострадавших с ожоговой травмой в Приморском краевом ожоговом отделении (ПКОО).

Проведено изучение госпитальной микрофлоры, высеваемой из окружающей среды и ожоговых ран, ее резистентность к антибактериальным препаратам в условия ПКОО, что позволило проводить рациональную антибиотикотерапию и антибиотикопрофилактику гнойно-септических осложнений у больных с тяжелой ожоговой травмой.

Впервые проведено исследование эффективности биорезонансной экспресс-диагностики возбудителей гнойно-септических осложнений и их чувствительности к антибиотикам с целью назначения обоснованной антибиотикотерапии.

Впервые определены показатели цитокинового статуса и обоснована необходимость цитокинопрофилактики гнойно-септических осложнений у тяжелообожженных пациентов ПКОО. Доказана эффективность ранней иммунопрофилактики рекомбинантным IL-2 «Ронколейкин» и определены показания к его применению.

Впервые изучены механизмы иммунокоррегирующего действия ганглиина у больных с ожоговой травмой и определены показания к его применению с целью иммунокоррекции у ожоговых больных.

Практическая значимость. Выявлены клинико-лабораторные критерии вероятности развития гнойно-септических осложнений у ожоговых больных, которые могут быть применены в ЛПУ.

Определены наиболее эффективные схемы для антибиотикопрофилактики, стартовой и последующей антибиотикотерапии инфекции у ожоговых больных.

Предложена комплексная схема ранней профилактики гнойно-септических осложнений у больных с тяжелой термической травмой.

Апробация работы. Материалы диссертации представлены на международной конференции «Актуальные проблемы термической травмы» (СПб, 2002), на научно-практической конференции ДВОМЦ (Владивосток, 2003), на Пироговской научной конференции РГМУ (Москва, 2003), на Всероссийской конференции «Проблемы лечения термической травмы» (Нижний Новгород, 2004), на заседаниях Приморских краевых обществ хирургов (Владивосток 2003, 2004, 2005), Проблемной комиссии «Хирургия органов брюшной полости и другие вопросы хирургии (Владивосток, 2006).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ (тезисы на всероссийских и международных конференциях – 4). Полученные результаты внедрены в ожоговом отделении ДВОМЦ Росздрава в период с 1999 по 2004 год.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав, представляющих собственные исследования, обсуждения, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 131 странице, иллюстрирована 31 таблицей, 7 графиками. Список литературы включает 198 наименований литературных источников (103 отечественных и 95 зарубежных).

Положения, выносимые на защиту

1. Гнойно-септические осложнения по-прежнему остаются одной из основных причин неблагоприятных исходов лечения при термической травме. По данным ПКОО они являются причиной летальных исходов у 82,3% тяжелообожженных. Система профилактики гнойно-септических осложнений у тяжелообожженных должна носить комплексный характер: ранняя антибиотикопрофилактика, активная хирургическая тактика лечения ожоговых ран, иммунокоррекция, что позволяет снизить частоту гнойно-септических осложнений на 18,3%.

2. Активная хирургическая тактика лечения ожоговых ран является главным звеном профилактики гнойно-септических осложнений. Ранняя некрэктомия и ранняя аутодермопластика улучшают результаты лечения больных с тяжелой ожоговой травмой.
3. Метод биорезонансной экспресс-диагностики позволяет в первые сутки с момента травмы определить у обожженных наличие эндогенной микрофлоры и ее антибиотикорезистентность. Дальнейшая коррекция антибиотикотерапии основывается на микробиологическом обследовании ожоговых ран.
4. Тяжелая ожоговая травма приводит к развитию неуправляемой системной воспалительной реакции, глубокому вторичному иммунодефициту комбинированного типа.
5. Применение препарата рекомбинантного IL-2 у больных с тяжелой ожоговой травмой позволяет компенсировать резкое снижение его уровня, восстановить его регулирующее воздействие на все звенья иммунитета.
6. Применение биологически активного полипептидного комплекса из оптических ганглиев кальмара (ганглиин) оказывает непосредственное, а также опосредованное через секрецию цитокинов нормализующее влияние на неспецифическое и клеточное звено иммунитета.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Основу работы составили данные обследования 498 больных в возрасте от 18 до 60 лет с глубокими ожогами, находившиеся на лечении в Приморском краевом ожоговом отделении в период с 2001 по 2004 годы (табл.1). Нами также был произведен ретроспективный анализ историй болезни 204 больных за период с 1993 по 1998 годы, а также 202 умерших в отделении пациентов за 1992 – 2001 годы. Все пострадавшие, согласно классификации ВОЗ разделены на группы: от 18 до 44 лет и от 45 до 60 лет. При диагностике глубины ожогов использовали принятую в России четырехстепенную классификацию. При определении площади использовали «правило девяток», «правило ладони», таблицы Вилявина. Критериями тяжести термической травмы были общая площадь поражения, глубина ожогов (I, II, IIIA, IIIB, IV), наличие или отсутствие термоингаляционной травмы.

Таблица 1

Распределение больных по тяжести ожоговой травмы с учетом возраста

Индекс Франка	Возраст	
	От 18 до 44 лет	От 45 до 60 лет
До 30	142	117
31 – 60	112	84
Более 60	24	19
Итого	278	220

Тяжесть ожоговой травмы оценивали по индексу Франка (ИФ).

Соответственно ИФ все больные были разделены на 3 группы: до 30 ед. - с благоприятным прогнозом (259 больных), от 31 до 60 ед. - с сомнительным прогнозом (196 больных), выше 60 ед. - с неблагоприятным прогнозом (43 больных). При сочетании травмы с поражением дыхательных путей значение ИФ увеличивали на 30 ед. Параллельно оценивали состояние больных по клиническим данным, тяжесть течения ожоговой болезни, наличие осложнений. Для дальнейших исследований нами методом случайной выборки была определена группа пострадавших с ИФ 31 – 60.

Активное хирургическое лечение с укрытием ожоговых ран в оптимальные сроки проведено у 66 больных (33,7%). 26 больным (13,3%) проводили химическую некрэктомию, а 104 пациентам (53,0%) – местное лечение, направленное на самостоятельное отторжение ожогового струпа.

С целью коррекции иммунных нарушений и для профилактики гнойно-септических осложнений в пред- и послеоперационном периоде аутодермопластики применяли ронколейкин у 31 больного в суммарной дозе 750000 МЕ путем внутривенного капельного введения. У 32 больных применяли тирростим в дозе 1 мг три раза в первые три дня, затем – по 1 мг один раз в сутки в течение 15 дней.

Клинико-лабораторные методы исследования. Состояние больных оценивали по клиническим признакам.

Проводили исследование клинического анализа крови с определением содержания эритроцитов и лейкоцитов (с расчетом лейкоцитарной формулы), гемоглобина, гематокрита на приборе Cobas Micros (фирма «Roche», Швейцария). Изучали динамику показателей белкового обмена по содержанию общего белка, альбумина; определяли уровень билирубина, активность аланиновой и аспарагиновой аминотрасфераз крови на аппарате Cobas Mira PLUS (фирма «Roche», Швейцария) (по 454 пробы).

Для оценки тяжести системной воспалительной реакции изучали динамику содержания белков острой фазы: фибриногена, С-реактивного белка, α_1 -антитрипсина, α_2 -кислого гликопротеина на приборе Cobas Integra 400 PLUS (фирма «Roche», Швейцария) (по 119 исследований). Изучали динамику изменений показателей иммунной системы путем исследования фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови с определением фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного индекса (ФИ), индекса завершенности фагоцитарной реакции (ИЗФ), активности миелопероксидазы (МПО), НСТ-тест (спонтанный и стимулированный) по методу М. Стюарта и соавт. (1976) в модификации Б.С. Нагоева (1986) (по 94 пробы). Оценку основных популяций и субпопуляций лимфоцитов проводили путем фенотипирования лимфоцитов в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами, выявляли Т-лимфоциты ($CD3^+$), Т-хелперы ($CD4^+$), Т-цитотоксические ($CD8^+$), NK-клетки ($CD16^+$), В-лимфоциты ($CD22^+$), рецепторы к IL-2 ($CD25^+$), HLA-DR-антигены на В-лимфоцитах и активированных Т-клетках, а также мононуклеары, экспрессирующие $CD95^+$ -рецептор (по 93 исследования). Цитокиновый профиль оценивали по содержанию IL-2, 4, 8, 10, 12 (p40, p70), TNF- α , IFN γ в сыворотке крови (по 62 исследования).

Проводили микробиологическое исследование раневого отделяемого с определением антибиотикочувствительности выделяемых микроорганизмов методом дисков. С целью скрининговой оценки возбудителей гнойно-воспалительных осложнений была использована биорезонансная диагностика в виде вегето-резонансного теста (57 больных). Исследования проводили в соответствии с Методическими рекомендациями №99/96 МЗ РФ «Электропунктурный вегетативный резонансный тест».

Полученные данные статистически обработаны на ПК Pentium IV с использованием программы Excel 2000 для Windows 98. Проведено вычисление средней величины показателя (M), ошибки средней ($\pm m$), квадратического отклонения (σ), достоверность различий между сравниваемыми показателями устанавливали по коэффициенту Стьюдента (t) по F-критерию Фишера и критерию Пирсона (χ^2).

Результаты исследования и их обсуждение. На основе данных ретроспективного анализа 204 историй пациентов, находившихся на лечении в ПКОО в 1993 – 1997 годах, были выделены 8 симптомов, которые наиболее часто регистрируются при возникновении осложнений ожоговой травмы. Эти симптомы были приняты в качестве прогностических.

Таблица 2

Прогностические критерии развития осложнений ожоговой травмы

Прогностические критерии	Тахикардия	Гипертермия	Лейкоцитоз	Сегментоядерный сдвиг	Лимфопения	Гипотония	Гипоальбуминемия	Гиперфибриногенемия
Частота выявления	85,7%	75,5%	88,0%	73,4%	75,5%	85,0%	72,2%	82,8%

При изучении значимости выявленных прогностических критериев найдено, что при регистрации у пострадавшего одновременно до четырех симптомов – вероятность развития осложнений составляет 3,6%, 4 – 5 симптомов – 23,4%. При обнаружении 6 и более принятых нами прогностических показателей вероятность возникновения осложнений достигает 87,5 -100%.

Таблица 3

Показатели катаболического синдрома и интоксикации у больных с ожоговой травмой в зависимости от выраженности тяжелообожженных (ИФ 31-60)

Параметры	Норма	1-я группа	2-я группа
Парамециальный тест, мин	$27,5 \pm 0,91$	$14,9 \pm 0,47$	$12,1 \pm 0,94^*$
СМ ($\lambda=280$ нм), ед.	$0,193 \pm 0,0112$	$0,253 \pm 0,144$	$0,284 \pm 0,019^*$
СМ ($\lambda=254$ нм), ед.	$0,206 \pm 0,0116$	$0,349 \pm 0,0094$	$0,396 \pm 0,0121^*$
МДА, мкмоль/л	$9,35 \pm 0,196$	$16,7 \pm 2,6$	$21,14 \pm 3,47^*$
Альбумин, г/л	$38,4 \pm 2,13$	$58,5 \pm 2,1$	$24,7 \pm 1,9^*$
Альбумино-глобулиновый коэффициент	$1,32 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,02^*$
Мочевина мочи, ммоль/кг/сут	$1,94 \pm 0,102$	$3,21 \pm 0,01$	$3,64 \pm 0,01^*$

*- разница с первой группой статистически значимая ($p<0,05$).

Для оценки клинической значимости выделенных нами прогностических признаков у 54 ожоговых больных с ИФ 31-60 изучали выраженность синдрома интоксикации и катаболических процессов в первые трое суток после травмы. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 24 пациента, у которых было выявлено до 5 прогностических признаков. В последующем у 9 больных (37,5%) этой группы развились

осложнения. Вторую группу составили 30 человек, у которых было зарегистрировано 6 и более прогностических признаков. Осложнения выявлены у 29 человек (85,3%).

Найдено, что изменения основных лабораторных показателей, характеризующих тяжесть патологических процессов, пропорциональны числу выявляемых прогностически значимых критериев вероятности развития гнойно-септических осложнений (табл.3).

Адекватная система профилактических мероприятий должна формироваться для каждого ЛПУ с учетом контингента больных и особенностей возбудителей внутрибольничной инфекции (ВБИ). Результаты высеива микроорганизмов из объектов внутрибольничной среды показали, что количество нестерильных проб составило 6,4% (351 проба из 5488 смызов).

Видовой состав госпитальных штаммов микрофлоры за последние 10 лет в ПКОО изменился. Отмечено значительное снижение доли патогенной *E.coli*, *Acinetobacter spp.* Однако произошло значительное увеличение удельного веса сапрофитной микрофлоры. Этиологическая структура микрофлоры в смызвах была представлена: *S. aureus* – 48,4%; *P. aeruginosa* – 14,3%; *Acinetobacter spp.* – 14,3%; *Enterobacter spp.* - 7,8%; *E. coli* – 9,6%, что во многом совпадало с микробным пейзажем раневого отделяемого. Отмечено увеличение удельного веса ассоциативной микрофлоры в структуре раневой инфекции ожоговых больных с 12,65% в 1985-90 годах ассоциации микроорганизмов выявлялись у пострадавших до у 43,8% в 2001–2004 годы.

С целью оптимизации антибиотикотерапии у 56 больных с ожоговыми ранами в разные сроки после ожоговой травмы нами были проведены исследования эффективности биорезонансного метода для выявления эндогенного инфицирования и определения чувствительности этой микрофлоры к антибиотикам.. Данные полученные при биорезонансном исследовании, отличаются от таковых полученных лабораторным путем.

Несовпадение результатов этих методов связано с особенностями биорезонансной диагностики, что позволяет использовать этот метод для проведения антибиотикопрофилактики инфекции, связанной с эндогенным инфицированием. Для диагностики раневой инфекции, имеющей экзогенный

путь проникновения, следует использовать классический способ идентификации раневой микрофлоры.

Таблица 4
Сравнительная характеристика исследования состава микрофлоры в зависимости от метода исследования

Метод исследования	Видовой состав микрофлоры						
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Метод дисков</i>	37,4%	17,6%	9,5%	15,6%	8,8%	2,7%	8,0%
<i>Биорезонансный метод</i>	45,5%	27,2%	16,1%	4,3%	6,6%	0,7%	3,3%

Стратегия принятой нами антибиотикотерапии определялась в первую очередь тяжестью состояния больного и наличием прогностических признаков развития гнойно-воспалительных осложнений. При выявлении до 5 прогностических признаков мы применяли ступенчатую схему антибиотикотерапии, 6 и более – назначали сразу антибиотики резерва.

Таблица 5
Эффективность стратегии антибиотикотерапии больных термической травмой

Индекс Франка	До 30		31-60		Свыше 60	
	Стандарт-ная	Рацио-нальная	Стандарт-ная	Рацио-нальная	Стандарт-ная	Рацио-нальная
Вариант антибиотикотерапии						
Количество осложнений, %	30,7	16,7*	32,4	21,1*	86,4	49,1*

* - разница с первой группой статистически значимая ($p<0,05$)

Спустя 3-4 дня, после получения антибиотикограммы, проводили коррекцию проводимой антибиотикотерапии. Эффективность оценивали клинически по выраженности признаков системной воспалительной реакции и по появлению или отсутствию явлений гнойно-воспалительных осложнений. Смену антибиотиков проводили через 5-7 дней. Препараты вводили внутримышечно. Продолжительность антибиотикотерапии определялось течением воспалительного процесса в ожоговой ране.

При использовании рациональной стратегии антибиотикотерапии у 24 пациентов (ИФ до 30) отмечено уменьшение гнойно-септических осложнений с 30,7 до 16,7%; в группе (ИФ 31-60) (19 человек) – с 32,4 до 21,1%; у пострадавших (ИФ выше 60) (17 пациентов) – с 86,4 до 49,1% (табл. 6). Таким образом, использование рациональной схемы

антибиотикопрофилактики приводит к снижению числа гнойно-воспалительных осложнений в среднем в 2 раза.

Активная хирургическая тактика лечения, направленная на удаление некротизированных тканей и укрытие ожоговых ран в оптимальные сроки, является основным звеном профилактики гнойно-септических осложнений у тяжелообожженных. Нами проанализирован опыт лечения 196 больных с тяжелой термической травмой (ИФ 31 – 60), сопровождавшейся развитием ожоговой болезни за период с 2001 по 2004 год.

Как показано нашими морфологическими и гистохимическими исследованиями процессов, происходящих в ожоговых ранах, оптимальными для полного укрытия ожоговых ран являются сроками до 14 суток после травмы. Позже 14-х суток условия для аутодермопластики ухудшаются.

В зависимости от хирургической тактики по отношению к ожоговой ране всех больных мы разделили на 2 группы. В группу I вошли 84 пациента (42,9%), которым выполнили раннюю или отсроченную некрэктомию с одномоментной или отсроченной некрэктомией в сроки до 14 суток. В группу II – 112 (57,1%) после некролитической или самостоятельной некрэктомии с аутодермопластикой позже 14 суток после травмы.

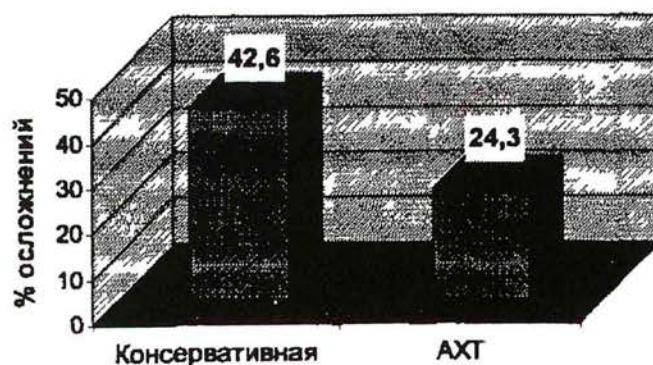


Рис. 1 Влияние хирургической тактики на частоту возникновения гнойно-септических осложнений

У пациентов первой группы полное приживление трансплантатов было у 82,1% прооперированных, частичный лизис - у 14,3%, полный лизис – у 3,6%. Во второй группе полное приживление кожного лоскута произошло только у 57,1% больных, что достоверно хуже ($p<0,01$), чем в группе I.

Высоким был процент пациентов с частичным или полным лизисом трансплантатов.

Гнойно-септические осложнения развились у 24,3% пациентов первой группы и 42,6% пострадавших второй группы ($p < 0,01$). У пациентов с тяжелой ожоговой травмой (ИФ 31-60), которым удалось выполнить полное укрытие ран в сроки до 14 суток, общий койко-день составил 23,4, предоперационный - 8,2, послеоперационный - 15,2, что достоверно лучше, чем в группе, со сроками укрытия в более поздние сроки.

Таким образом, наши данные свидетельствуют, что активная хирургическая тактика лечения больных с тяжелой ожоговой травмой позволяет достоверно снизить частоту возникновения гнойно-септических осложнений на 18,3%, улучшить результаты оперативного лечения ожоговых ран, сократить сроки пребывания больных в стационаре.

Оценка состояния иммунного статуса у тяжелоожогенных

Ожоговая болезнь характеризуется развитием раннего вторичного иммунодефицита, что создает благоприятные предпосылки для возникновения, развития и генерализации инфекции.

Нами исследован уровень цитокинов в 1 – 3 сутки с момента травмы у 32 пациентов с термическими ожогами (ИФ 31 – 60). Получены данные о глубокой дезинтеграции в системе цитокинового звена иммунитета. Отмечено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α – в 3,5 раза; IL-8 – в 5 раз; INF- γ – в 2,5 раза) и значительное снижение уровня цитокинов (IL-2, IL-12).

Таблица 6

Уровень цитокинов в периферической крови у ожоговых больных в 1 – 3 сутки после травмы (ИФ 31 – 60)

Группы	n	Исследованные цитокины (пг/мл)							
		TNF- α	IL-2	IL-8	INF- γ	IL-4	GM-CSF	IL-12	
							P 40	P 70	
Больные с термическими ожогами	32	16,42 ± 2,91*	21,8 ± 3,16*	87,74 ± 5,47*	32,1 ± 4,27*	28,5 ± 4,03*	8,01 ± 1,9	1,59 ± 0,01*	2,23 ± 0,3*
Здоровые доноры	30	4,22 ± 1,23	86,1 ± 7,2	14,14 ± 2,4	12,42 ± 1,5	3,24 ± 0,4	10,9 ± 3,1	17,58 ± 0,4	7,46 ± 0,3

* - разница с первой группой статистически значимая ($p < 0,05$)

При изучении выраженности воспалительной реакции у 28 больных с термическими ожогами (ИФ 31-60) исследовали уровень белков острой фазы

в сыворотке крови. В 1 – 3 сутки после термической травмы выявлено значительное увеличение концентрации СРБ (более чем в 50 раз), фибриногена в 1,5 раза, достоверное увеличение концентрации α_1 -кислого гликопротеина (фактора, ингибирующего тканевое повреждение).

Исследование клеточного звена иммунитета

При изучении состояния клеточного иммунитета у 20 больных (ИФ 31 – 60) нами отмечен умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, что означало наличие молодых форм лейкоцитов, не способных адекватно осуществлять иммунологическую защиту.

Таблица 7

Показатели численности основных клонов лимфоцитарных клеток и их субпопуляций у ожоговых больных в 1 – 3 сутки после травмы (ИФ 31 – 60)

Показатели	Больные с термическими ожогами (n = 20)		Доноры (n = 30)	
	Абс. ($10^9/\text{л}$)	%	Абс. ($10^9/\text{л}$)	%
Лейкоциты	11,2 ± 2,27*		6,8 ± 2,3	
Лимфоциты	0,94 ± 0,19*	8,4 ± 2,3*	2,03 ± 0,37	29,85 ± 4,2
CD3	0,46 ± 0,09*	48,9 ± 3,9*	0,71 ± 0,11	34,98 ± 5,1
CD4	0,26 ± 0,06*	27,7 ± 2,6*	0,42 ± 0,09	20,69 ± 3,7
CD8	0,32 ± 0,1	34,04 ± 4,1*	0,34 ± 0,06	16,75 ± 2,45
CD22	0,48 ± 0,17*	51,1 ± 4,8*	0,14 ± 0,07	6,90 ± 2,4
CD16	0,14 ± 0,02	14,89 ± 2,11*	0,15 ± 0,01	7,39 ± 1,69
ИРИ	0,81 ± 0,13*		1,84 ± 0,26	

* - разница между основной и донорской группой статистически значимая ($p < 0,05$)

Было выявлено достоверное снижение уровня Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), уровень Т-цитотоксических лимфоцитов имел тенденцию к уменьшению, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был достоверно ниже нормы, что свидетельствовало о развитии раннего иммунодефицита по клеточному типу.

Таблица 8

Показатели активности полиморфоядерных лейкоцитов у ожоговых больных

Группа	Показатели						
	ФИ	ФЧ	ИЗФ	МПО	НСТ (спонт)	НСТ (стимул)	Фагоцитарный резерв
Больные	4,81 ± ,028*	42,7 ± 3,14*	3,04 ± ,307*	1,56 ± 0,033*	30,81 ± 2,41	47,7 ± 3,34*	1,64 ± 0,03
Доноры	5,37 ± 0,36	68,1 ± 3,36	5,54 ± 0,164	2,33 ± 0,041	32,1 ± 1,61	66,4 ± 2,12	2,07 ± 0,096

* - разница между основной и донорской группой статистически значимая ($p < 0,05$)

При изучении нейтрофильного звена иммунитета на 5 – 8 сутки после термической травмы у 20 больных с ИФ 31 – 60 выявлено уменьшение числа активных фагоцитов, снижение их поглотительной и бактерицидной активности.

Таким образом, исследованные нами отдельные звенья иммунологического ответа организма человека на ожоговую травму выявили наличие глубокого вторичного иммунодефицита и дезинтеграцию всех систем: функциональную неполноценность клеток фагоцитарной системы, гуморального звена, дезинтеграцию цитокинового ответа, что является одной из основных причин развития и генерализации инфекции при тяжелых стрессорных воздействиях, примером которых является ожоговая травма.

Возможности ранней коррекции нарушений иммунного статуса ожоговых больных

С целью ранней иммунокоррекции мы использовали 2 препарата, обладающих иммуномодулирующим, иммунопротективным и иммунозаместительным действием: человеческий рекомбинантный IL-2 («Ронколейкин») и иммуноактивный пептид из оптических ганглиев кальмара – ганглиин («Тирростим»).

Для оценки клинического эффекта и уточнения механизмов действия препаратов путем случайной выборки нами выделено три группы больных. Первую группу больных составили 31 пациент, которым в дополнение к основной схеме лечения был включен рекомбинантный человеческий интерлейкин-2; вторую группу составили 32 больных, получавших в комплексном лечении ганглиин – биологически активный пептид, полученный из оптических ганглиев кальмара. Третью группу (контрольную) составили 30 больных, которые получали базисную терапию по принятой в ЛПУ схеме. Период ранней иммунотерапии составил 12 – 14 суток. Исследование иммунологического статуса проводилось в следующие сроки: первое исследование – на 1 – 3 сутки после травмы, второе – на 7 – 8 сутки (в дооперационном периоде).

Нами выявлено, что у больных, получавших рекомбинантный человеческий IL-2 и ганглиин, уже на 7 – 8 сутки происходило достоверно улучшение показателей фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов. Отмечено увеличение активности миелопероксидазы, показателей НСТ-теста.

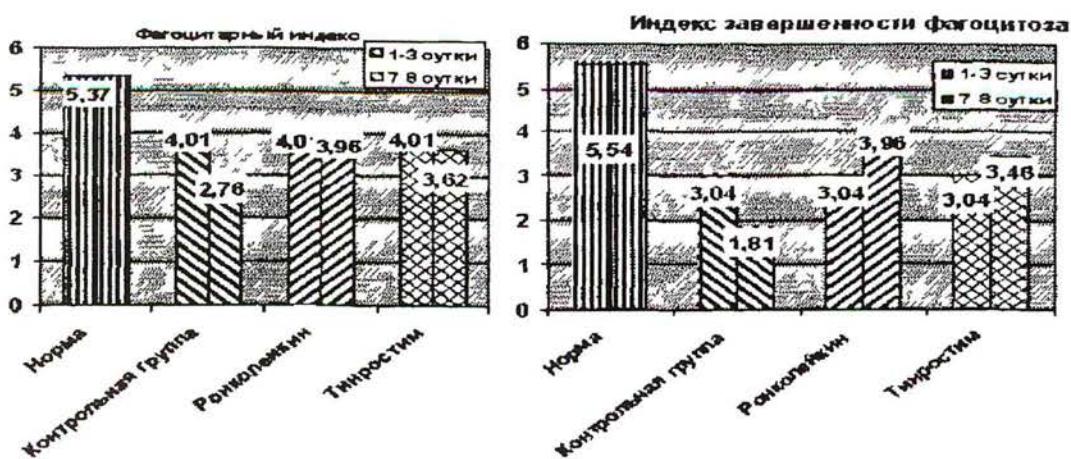


Рис. 2 Динамика некоторых факторов иммунитета в зависимости от варианта иммунокоррекции

При включении в комплексную программу лечения ожоговых больных иммунокорректоров (ронколейкина или тирростима) было зафиксировано достоверное увеличение процентного соотношения общего числа лимфоцитов до нижней границы нормы ($21,7 \pm 1,2\%$ и $21,1 \pm 1,3\%$ соответственно). Количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$) возросло с $46,3 \pm 2,1\%$ до $59,1 \pm 2,2\%$ и $57,8 \pm 1,4\%$; ($p > 0,05$). Концентрация Т-хелперов ($CD4^+$) увеличилась в 2 раза. Число Т-цитотоксических клеток ($CD8^+$) оставалось практически неизменным, ИРИ увеличился и достигал показателей здоровых людей, более чем в 2 раза уменьшились показатели апоптоза, в 2 раза увеличилось число В-лимфоцитов ($CD22^+$). Иммунокоррекция ронколейкином или ганглиином позволяет в более короткие сроки компенсировать иммунодефицитное состояние у тяжелообожженных.

При исследовании цитокинового профиля у больных, получавших на фоне комплексного лечения, рекомбинантный IL-2 или ганглиин, на 7-8-е сутки отмечено снижение уровня провоспалительных цитокинов: TNF- α в 2,5-3 раза, IL-8 – в 4 раза, нормализовался уровень INF- γ . Одновременно выявлено повышение уровня IL-2 в 2 раза по сравнению с исходными показателями. Динамика показателей уровня белков острой фазы указывает на нормализацию их уровня при применении иммунокоррегирующей терапии.

По нашим данным комплексная профилактика гнойно-септических осложнений, основанная на применении адекватной антибиотикопрофилактики, активной хирургической тактики, ранней

иммунокоррекции приводит к достоверному снижению гнойно-воспалительных осложнений с 42,6 до 19,4%.

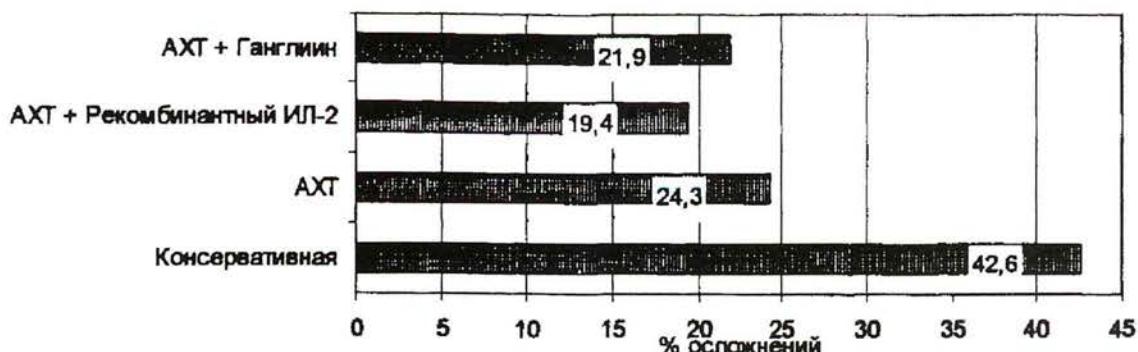


Рис 3. Возникновение осложнений в зависимости от способа проведения предоперационной иммунопрофилактики

При исследовании результатов аутодермопластики отмечено, что у пациентов контрольной группы, которым оперативное укрытие ожоговых ран выполнено в оптимальные сроки, но не получавших иммунопрофилактику, результаты аутодермопластики были хуже: так, полный лизис трансплантатов отмечен в 3,6% случаев, частичный – в 14,3%.

В основных группах (больные, получавшие препарат рекомбинантного IL-2 или ганглиин) не отмечено ни одного случая полного лизиса аутотрансплантатов, частичный лизис произошел соответственно у 7,5 и 4,7% оперированных больных. У пациентов контрольной группы, которым оперативное укрытие ожоговых ран выполнено в оптимальные сроки, но не получавших иммунопрофилактику полный лизис трансплантатов отмечен в 3,6% случаев, частичный – в 14,3%.

Проводимая иммунокоррекция позволила сократить длительность как предоперационного и послеоперационного периода, так и общую длительность пребывания в стационаре больных с тяжелой термической травмой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекция является одним из ведущих факторов, определяющих патогенез не только ожоговых ран, но и ожоговой болезни в целом, приводящих к развитию осложнений и летальных исходов в обожженных. Разработка комплексной профилактики инфекционных осложнений ожоговой болезни являются одним из главных направлений современной комбустиологии.

Тяжелая ожоговая травма с первых часов сопровождается развитием системной воспалительной реакции (ССВР). На основе ретроспективного изучения историй болезни были выделены 8 симптомов этой реакции, которые наиболее часто регистрируются при возникновении осложнений ожоговой травмы (тахиардия, лейкоцитоз, лимфопения, сегментоядерный сдвиг, гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперфибриногнемия). Вероятность развития осложнений при выявлении 2-3 симптомов составляет 3,6%, 4 – 5 – 23,4%, а 6 и более - достигает 86,4 -100%.

С целью оптимизации ранней антибиотикопрофилактики инфекции у ожоговых больных нами проведено исследование эффективности метода биорезонансной диагностики в отношении выявления эндогенного инфицирования и определения чувствительности флоры к антибиотикам. Быстрота исследования позволяет применять его в качестве экспресс-метода с целью определения тактики ранней антибиотикопрофилактики.

Нами применена стратегия назначения системной антибиотикотерапии с учетом тяжести ожоговой травмы и прогностических факторов, определенных нами, мониторинга госпитальных штаммов микроорганизмов, высеваемых с объектов внутрибольничной среды и раневых поверхностей, данных БРД. Данная стратегия применялась на первом этапе лечения; на втором этапе, после подтверждения бактериологическими тестами, – проводилась коррекция. При выявлении у больного до 5 прогностических критериев применяли ступенчатую схему, при выявлении 6 и более критериев – назначали внутривенно антибиотики резерва.

В результате применения рациональной антибиотикопрофилактики нами отмечено снижение гнойно-воспалительных осложнений с 1,83 раза в группе с тремя прогностическими критериями, в 1,5 раза – в группе с 4 – 5 критериями, в 1,8 раза – при наличии 6 и более критериев по сравнению с группой больных, у которых применялись обычные схемы лечения.

С точки зрения профилактики развития инфекции и гнойно-септических осложнений, эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности центральным мероприятием в лечении ожоговых больных является хирургическая тактика по отношению к ожоговым ранам. Активное оперативное лечение, проводимое в определенные нами оптимальные сроки,

позволяет улучшить результаты лечения, сократить сроки пребывания больных в стационаре.

Проведенные нами исследования подтверждают, что ожоговая болезнь сопровождается вторичной иммунной недостаточностью, связанную с прямым повреждением кожи. С целью иммунопрофилактики гнойно-септических осложнений мы применили препарат рекомбинантного IL-2 (ронколейкин) или ганглиин (тинростим).

В результате применения комплексной ранней профилактики гнойной инфекции у тяжелообожженных нами выявлено снижение количества гнойно-септических осложнений, улучшение результатов оперативного лечения ожоговых ран, сократилась общая продолжительность лечения в стационаре.

ВЫВОДЫ

1. Гнойно-септические осложнения остаются главной причиной летальности у больных с тяжелой термической травмой; по нашим данным, - у 82,3% пострадавших.
2. Клинико-лабораторными критериями развития гнойно-септических осложнений являются: тахикардия, высокая лихорадка, лейкоцитоз, сегментоядерный сдвиг, лимфопения, гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперфибриногенемия. При выявлении 6 и более признаков гнойно-септические осложнения развиваются у 86,4% больных.
3. Мониторинг госпитальных штаммов инфекции показал, что стафилококк остается основным представителем патогенной микрофлоры окружающей больного среды. Применение высокоэффективных дезинфекционных средств привело к снижению роли синегнойной палочки. Возросла роль условно-патогенной микрофлоры.
4. Применение БРД позволило выявить в ранние сроки наличие эндогенной микрофлоры. Возможно применение метода для назначения ранней антибиотикопрофилактики гнойно-септических осложнений.
5. У тяжелообожженных выявлен глубокий вторичный иммунодефицит, как врожденного клеточного звена, так и приобретенного антиген-зависимого звена иммунитета: достоверное снижение активности фагоцитарной реакции нейтрофилов, снижение числа Т- и В-клеток и их субпопуляций, снижение уровня IL-2 и 12, GM-CSF, повышение уровня TNF- α , IL-8, IL-4.

6. Активная хирургическая тактика лечения ожоговых ран является основой профилактики гнойно-септических осложнений, позволяет улучшить результаты лечения, сократить сроки пребывания больных в стационаре.
7. Применение в комплексном лечении тяжелообожженных рекомбинантного IL-2 («Ронколейкин») или биологически активного полипептида из оптических ганглиев кальмара («Тинростим») позволяет достоверно улучшить состояние неспецифического и клеточного звеньев иммунитета.
8. Комплексная система профилактики гнойно-септических осложнений тяжелообожженных, состоящая из ранней антибиотикопрофилактики, активной хирургической тактики лечения ожоговых ран, иммунокоррекции рекомбинантным IL-2 и ганглиином позволила улучшить результаты хирургического лечения обожженных, сократить уровень гнойно-септических осложнений с 42,6% до 19,4%, а длительность пребывания больных в стационаре – на 2,9 суток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для рационального обоснованного назначения ранней антибиотикопрофилактики необходимо использовать клинико-лабораторные критерии острой системной воспалительной реакции: тахикардия, высокая лихорадка, лейкоцитоз, сегментоядерный сдвиг, лимфопения, гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперфибриногенемия. При наличии более 6 критериев число гнойно-септических осложнений возрастает до 86,4%.
2. Рациональная антибиотикопрофилактика может быть основана на мониторинге госпитальных штаммов лечебно-профилактического учреждения, выявлении эндогенных источников патогенной флоры экспресс-методом (БРД), диагностике и коррекции согласно микробиологических показателей обсемененности ожоговых ран.
3. Активная хирургическая тактика должна являться главным звеном профилактики инфекционных осложнений. Оптимальным сроком проведения ранней некрэктомии и аутодермопластики являются 5 – 8 сутки, когда reparативные процессы в ране наиболее активны.
4. У больных с термическим поражением имеет место глубокий вторичный иммунодефицит и дезинтеграция всех звеньев иммунологической защиты,

что требует коррекции. Исследование иммунологического профиля этой группы больных является необходимым компонентом для проведения иммунокоррекции. Прогностическими критериями развития гнойно-септических осложнений должны быть лейкоцитоз, лимфопения, снижение уровня Т- и В-лимфоцитов, ранних гемопоэтических цитокинов и увеличение TNF- α и IL-8.

5. С целью иммунокоррекции могут быть применены препараты рекомбинантного IL-2 или ганглиина, оказывающие нормализующее действие на показатели иммунологической защиты. На основании проведенного исследования мы предлагаем комплексную систему ранней профилактики инфекционно-воспалительных осложнений у тяжелоожженных, состоящую из следующих этапов:

. Диагностический:

1) Клинико-лабораторное выявление прогностических признаков развития гнойно-септических осложнений: а) до 6 признаков – вероятность развития осложнений – не более 35%; б) Свыше 6 – 86,4%.

2) Микробиологические исследования: а) мониторинг видового состава госпитальной микрофлоры и ее чувствительности к антисептикам с целью рационального применения дезинфицирующих средств и санации окружающей больного среды; б) биорезонансный экспресс-метод выявления эндогенных очагов инфекции у пострадавших в первые сутки поступления для рациональной ранней антибиотикопрофилактики; в) микробиологическая диагностика обсемененности ожоговых ран с целью дальнейшей коррекции антибиотикотерапии и профилактики.

. Активная хирургическое лечение ожоговых ран для ликвидации входных ворот инфекции и устранения глубокого вторичного иммунодефицита.

. Ранняя иммунокоррекция с заместительной целью и для регуляции нарушенных иммунологических процессов: а) «Ронколейкин» в дозе 250000 МЕ, трижды с интервалом 2 суток. б) «Тирростим» в дозе 1 мг 3 раза в день в течение 3 суток, а затем – по 1 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Продукты океанического промысла в лечебном питании хирургических и ожоговых больных / А.Н. Горшев, В.М. Дугина, Т.Н. Обыденникова,

- В.В. Усов // Материалы II Дальневосточной региональной научно-практической конференции «Современные технологии в абдоминальной и эндоскопической хирургии». – Владивосток, 2000. – С. 30 – 31.
2. Гнойно-инфекционные осложнения и их прогнозирование у больных с термической травмой (по материалам Приморского краевого ожогового отделения) / А.Н. Горшев, Т.Н. Обыденникова, В.В. Усов, С.М. Терехов // Материалы I региональной конференции «Актуальные вопросы организации лечебно-профилактической помощи, медицинской и социальной реабилитации населения Дальневосточного федерального округа». – Владивосток, 2003. – С. 131 – 132.
3. Характеристика пролиферативной активности структур кожи в разные сроки после термотравмы / А.Н. Горшев, И.В. Рева, В.В. Усов, С.М. Терехов // Материалы Пироговской научной конференции РГМУ. – Москва, 2003. – С. 60 – 61.
4. Оптимальные сроки некрэктомии при активном хирургическом лечении тяжелообожженных / А.Н. Горшев, И.В. Рева, В.В. Усов, Т.Н. Обыденникова, С.М. Терехов // Успехи современного естествознания. – 2003. - № 6. – С. 80 – 81
5. Морфологическое обоснование раннего активного хирургического лечения тяжелообожженных / А.Н. Горшев, А.Ф. Малышев, И.В. Рева, Т.Н. Обыденникова, В.В. Усов, С.М. Терехов // Юбилейный сборник статей «Актуальные вопросы морфологии». – Тверь, 2003. – С. 157.
6. Биорезонансная диагностика возбудителей гнойной инфекции у ожоговых больных / А.Н. Горшев, Т.Н. Обыденникова, В.В. Усов, Д.Б. Окунь, И.Б. Окунь, Е.В. Шмагунова, С.В. Якушин // Материалы VIII международной конференции «Теоретические и клинические аспекты применения биорезонансной и мультирезонансной терапии». – Москва, 2004. – С. 128-129.
7. Местное лечение ожоговых ран / А.Н. Горшев, Т.Н. Обыденникова, В.В. Усов, С.В. Якушин, И.В. Рева // Нижегородский медицинский журнал. – 2004. – Приложение «Комбустиология» / VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Проблемы лечения термической травмы» 22 – 24 сентября 2004г., г. Нижний Новгород. – С. 168.