

На правах рукописи



Лещинин Ярослав Миронович

**МЕСТНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В  
ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИЙ ОБЛАСТИ  
ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

14.01.17 – хирургия

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



005051496

4 АПР 2013

Кемерово – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Баранов Андрей Игоревич**

**Официальные оппоненты:**

**Торгунаков Аркадий Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, заведующий кафедрой

**Кемеров Сергей Викторович** – доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии ФПК и ППС, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2013 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.035.02 при ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России по адресу: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2013 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук  
профессор

**Разумов Александр Сергеевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

По данным мировой статистики инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются вторыми по частоте (20%) и третьими по затратам среди всех нозокомиальных инфекций и составляют 38-40% случаев инфекции у хирургических пациентов и 14-16% среди всех госпитализированных пациентов (Аверьянов М.Г. с соавт., 1999; Гельфанд Б.Р. с соавт., 2006; Доброквашин С.В. с соавт., 2008; Auerbach AD., 2001).

Возникновение ИОХВ продлевает сроки пребывания больного в стационаре на 7-10 суток и увеличивает стоимость госпитализации от 10-20% до 200%. Вероятность госпитализации в отделения реанимации, частота повторных госпитализаций у пациентов с ИОХВ на 60% больше. Доля данной патологии в структуре послеоперационной летальности достигает 75-77%. ИОХВ повышают относительный риск развития летального исхода у хирургических пациентов в среднем в 2,2 раза (Garner J.S., 1996; Kaya E., 2006; Henriksen N.A., 2010; Kusachi S., 2012).

При этом, несмотря на повсеместное внедрение периоперационной антибиотикопрофилактики, по данным некоторых авторов возникновение ИОХВ при оперативных вмешательствах III, IV класса по Cruse P.J.E. составляет от 19,6% до 24,2% (Малков И.С., 2006; Колосовская Е.Н. с соавт., 2010; Solomkin J.S., 2001; Swenson B.R., 2009).

Таким образом, проблема ИОХВ в неотложной абдоминальной хирургии имеет большое социально-экономическое значение и требует разработки новых и усовершенствования имеющихся методов профилактики (Фокин А.А., 2008; Kambaroudis A.G., 2010; Amenu D., 2011; Gheorghe A., 2012).

В повседневной практике экстренной хирургической службы, зачастую ограниченной во времени и наличии инструментальных методов диагностики, необходимо иметь простые и наглядные ориентиры для ранней верификации ИОХВ. В немногочисленных литературных источниках отмечена важность и значимость простой визуальной оценки состояния послеоперационной раны (Ерьюхин И.А. с соавт., 2003; Зуева. Л.П., 2003; Колосовская Е.Н. с соавт., 2010; Reilly J., 2006). Однако детально данный вопрос не освещен и нуждается в дальнейшей разработке для определения места и ценности этих методов идентификации ИОХВ.

В качестве дополнительной меры для предотвращения данного вида осложнений на сегодняшний день изучается применение рекомбинантных и аутологичных цитокинов, в частности рекомбинантного интерлейкина-2.

### **Степень её разработанности**

Основное направление использования рекомбинантного интерлейкина-2 как правило ограничивается онкологической и инфекционной патологией (Ярилин А.А., 1999; Останин А.А. с соавт., 2002; Шелепень К.Г. с соавт., 2004; Молчанов О.Е., 2008).

Применение аутологичных цитокинов в хирургической практике носит единичный характер, хотя теоретические основы их применения были обоснованы в работах иммунологов и физиологов в конце XX века (Ковальчук Л.В. с соавт., 1995; Эфрон А.Г., 1998; Черных О.Ю. с соавт., 2005; Ступин В.А. с соавт. 2005).

В настоящее время исследования, посвященные изучению эффективности местного применения цитокинов в целях профилактики ИОХВ, носят единичный характер.

**Цель исследования:** Обосновать использование местной цитокинотерапии в профилактике инфекций области хирургического вмешательства у пациентов с абдоминальной хирургической патологией.

### **Задачи исследования**

1. Изучить выявляемость инфекции области хирургического вмешательства при ретроспективном и проспективном вариантах исследования у пациентов с острой абдоминальной хирургической патологией.
2. Оценить эффективность местной цитокиновой терапии в профилактике инфекции области хирургического вмешательства у пациентов с абдоминальной хирургической патологией.
3. Оценить клинически влияние местной цитокиновой терапии на признаки воспаления в области послеоперационной раны.
4. Изучить влияние местной цитокиновой терапии на иммунный статус пациента.

### **Научная новизна**

Установлено, что использование проспективного наблюдения за послеоперационной раной позволяет достоверно раньше и эффективнее диагностировать инфекцию области хирургического вмешательства.

Установлено, что местное введение рекомбинантного интерлейкина-2 или комплекса аутологичных цитокинов на его основе сопровождается уменьшением частоты и тяжести инфекции области хирургического вмешательства (патенты РФ №2421160, №2444305).

При клинической оценке состояния послеоперационной раны установлено, что проведение местной цитокинотерапии сопровождается достоверно более ранним уменьшением боли, перифокальной гиперемии и отечности.

Выявлено, что применение местной цитокинотерапии не сопровождается существенными изменениями показателей иммуноориентирующих тестов.

### **Практическая значимость**

Разработанный способ местной цитокинотерапии позволяет снизить частоту инфекционных осложнений области хирургического вмешательства у пациентов III и IV класса по Cruse P.J.E.

Целенаправленная проспективная оценка состояния послеоперационной раны с фиксацией результатов наблюдения способствует достоверно более ранней и полноценной диагностике инфекции области хирургического вмешательства.

Использование разработанной шкалы способствует объективизации наблюдения за послеоперационной раной.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Использование проспективной оценки состояния послеоперационной раны позволяет достоверно раньше и в два раза эффективнее выявлять инфекцию области хирургического вмешательства, а в частности поверхностную ИОХВ разреза.

2. Местная цитокинотерапия с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 или комплекса аутологичных цитокинов на его основе позволяет снизить частоту инфекции области хирургического вмешательства у пациентов с абдоминальной хирургической патологией с 33,3% до 8,9%.

3. При клинической оценке признаков воспаления области послеоперационной раны по разработанной шкале выявлено, что применение местной цитокинотерапии сопровождается уменьшением выраженности боли, гиперемии, отечности околограневых тканей.

4. Местная цитокинотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 или комплексом аутологичных цитокинов на его основе не сопровождается значимыми изменениями показателей иммуноориентирующих тестов.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Способ профилактики инфекций области хирургического вмешательства с использованием рекомбинантного интерлейкина-2, а также комплекса аутологичных цитокинов, полученных на его основе, внедрен в практику в хирургических отделениях МЛПУ ГKB №1 г. Новокузнецк и МБУЗ ГБ №1 г. Прокопьевска.

#### **Апробация материалов диссертации**

Результаты исследования были доложены и обсуждены на II и III Межрегиональных научно-практических конференциях «Спорные и сложные вопросы хирургии. Ошибки и осложнения» (Новокузнецк, 2009, 2010), на Межрегиональных научно-практических конференциях молодых ученых и студентов (Кемерово, 2010, 2011), Всероссийских научно-практических конференциях «Многопрофильная больница: Проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2010, 2011, 2012), Юбилейной научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 60-летию работы Новокузнецкого ГИУВа в Кузбассе (Новокузнецк, 2011), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы травматологии, ортопедии и хирургии» (Иркутск, 2011), Российской научно-практической конференции с международным участием «Высокие технологии в онкологии» (Барнаул, 2012).

#### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 1 – в журнале, рекомендованном ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, получено 2 патента РФ.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 17 рисунками и состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 194 источника, из которых 92 зарубежных авторов.

### **Личный вклад автора**

Обработка документации первого этапа исследования, выполнение отбора пациентов, проведение местной цитокинотерапии в половине случаев второго этапа исследования, а также клиническое наблюдение и обработка данных второго этапа выполнены лично автором.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена в клинике хирургии МБЛПУ Городская клиническая больница №1 г. Новокузнецка. Исследование состоит из двух этапов. Первый этап основан на ретроспективном анализе 614 историй болезни пациентов, оперированных в условиях хирургического отделения МБЛПУ ГКБ №1 г. Новокузнецка по поводу абдоминальной хирургической патологии, с целью выявления частоты и структуры инфекций области хирургического вмешательства. Второй этап заключался в проведении сравнительного проспективного исследования с применением местной цитокинотерапии для профилактики ИОХВ. Местная цитокинотерапия проводилась в двух вариантах: с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 и с использованием комплекса аутологичных цитокинов на основе рекомбинантного интерлейкина-2.

### **Общая характеристика больных**

На первом этапе проанализировано 614 историй болезни пациентов.

Критерии включения: пациенты, оперированные с использованием традиционных доступов в экстренном или плановом порядке, относящиеся к II, III или IV классу оперативных вмешательств по Стусе Р.Е., с документально подтвержденной антибиотикопрофилактикой.

Критерии исключения: пациенты с декомпенсированной патологией сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной систем; сахарный диабет I и II типа, декомпенсация; пациенты с лапаростомами и программными санациями; пациенты с панкреатитом и панкреонекрозом; пациенты, умершие в первые сутки.

Соответственно принадлежности к определенному классу операции по Стусе Р.Е. выделены три группы пациентов: 1 группа – II класс по Стусе Р.Е.; 2 группа – III класс; 3 группа – IV класс. Группы сопос-

тавимы по полу, возрасту, индексу массы тела, имеется статистическая разница в длительности оперативного вмешательства (критерий Манна-Уитни при  $p < 0,05$ ) (таблица 1).

Т а б л и ц а 1 – Общая характеристика групп пациентов

Группа	Кол-во пациентов			Возраст, лет	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Время операции, мин.
	всего	муж.	жен.			
1 группа	191	84	107	59 (49; 71)	26,4 (22,5; 32,4)	75 (50; 120)
2 группа	260	121	139	58 (48; 70)	26,8 (23,1; 31,1)	85 (60; 130)
3 группа	163	79	84	62 (49; 73)	26,4 (23,3; 30,1)	95 (75; 140)
Итого	614	284	330	59 (49; 71)	26,6 (23,0; 31,2)	80 (60; 125)

*Примечание: средние показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильных размахов (25%th; 75%th)*

Вторым этапом проведено исследование эффективности местной цитокинотерапии для профилактики ИОХВ. В исследовании принимало участие 75 пациентов, оперированных по поводу абдоминальной хирургической патологии. Критерии включения и исключения соответствовали первому этапу.

Все пациенты разделены на две группы: группа местной цитокинотерапии (ГМЦ,  $n=45$ ) и группа сравнения (ГС,  $n=30$ ). В свою очередь в группе местной цитокинотерапии, в зависимости от варианта проведения местной цитокинотерапии, выделены две подгруппы: группа с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (ГМЦ 1,  $n=14$ ), группа с использованием комплекса аутологичных цитокинов, полученного на основе рекомбинантного интерлейкина-2 (ГМЦ 2,  $n=31$ ).

С целью обеспечения однородности сравниваемых групп в исследование включили пациентов с деструктивным аппендицитом, осложненным деструктивным холециститом, ущемленными грыжами с некрозом участка кишки, кипечными свищами. Статистически значимой раз-

ницы между группами по исследуемым патологиям нет ( $U=649,00$ ;  $p=0,76$ ). Тяжесть состояния пациентов сравниваемых групп оценивалась по классификации ASA, подгруппы сопоставимы по данному признаку (критерий Манна-Уитни,  $U=673,00$ ;  $p=0,98$ ).

Группы сопоставимы по полу, возрасту, длительности операции, индексу массы тела, распределению по Cruse P.J.E. (таблица 2).

Т а б л и ц а 2 – Характеристика групп пациентов второго этапа исследования

Критерии сравнения	ГМЦ 1 n=14	ГМЦ 2 n=31	ГС n=30
Пол (м/ж)	8/6	15/16	13/17
Возраст (лет)	57,5 (54; 61)	57 (55; 67)	54 (45; 72)
Длительность операции (мин.)	80 (70; 100)	105 (65; 165)	77,5 (60; 120)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,0 (23,5; 35,5)	28,6 (24,4; 32,7)	29,2 (24,2; 34,5)
Класс операции (III/IV)	3/11	7/24	12/18

Антибиотикопрофилактика в исследованных группах проводилась с использованием цефазолина в дозировке 2,0 г. за 30-40 минут до начала операции, в некоторых случаях также применялась дооперационная внутривенная инфузия метронидазола в дозировке 0,5 г. При длительности операции более двух часов введение антибиотиков повторялись в тех же дозировках. В сравниваемых группах соотношение вариантов антибиотикопрофилактики было следующим. В группе местной цитокинотерапии у 41 пациента (91,1%) использовали цефазолин изолированно, в 4 случаях (8,9%) в комбинации с метронидазолом. В группе сравнения только цефазолин использовали в 24 случаях (80%) и в 6 случаях (20%) в сочетании с метронидазолом. Статистически значимой разницы в вариантах антибиотикопрофилактики не выявлено ( $U=588,00$ ;  $p=0,12$ ).

Эмпирическая антибиотикотерапия в сравниваемых группах проводилась с использованием сопоставимых по спектру активности препаратов, в рекомендуемых терапевтических дозировках.

Средние сроки лечения антибиотиками в группе местной цитокино-терапии составили 5 суток (5; 6), в группе сравнения 6,5 суток (5; 7), что достоверно дольше чем в группе цитокинотерапии ( $U=461,50$ ;  $p=0,02$ ).

В процессе ретроспективного анализа историй болезни фиксировались анкетные данные пациента, диагноз, класс операции по Р.Е. Cruse (1980), наименование операции, доступ, характер выпота, вид дренирования, данные микробиологического исследования интраоперационного материала, осложнения (характер, сутки, соответствие их критериям ИОХВ, данные микробиологического исследования), продолжительность госпитализации, клинический исход.

При проспективном исследовании помимо вышеперечисленных данных также проводилось наблюдение за состоянием послеоперационной раны, с использованием разработанной балльной шкалы, оценка иммунного статуса пациентов до и после проведения цитокинотерапии в ГМЦ 1 и ГМЦ 2 и в сопоставимые сроки в группе сравнения.

### **Способ приготовления комплекса аутологичных цитокинов и проведения цитокинотерапии**

В ГМЦ 1 в первые и третьи сутки послеоперационного периода местно на расстоянии 1,5 см от края послеоперационной раны, инъекционно, равномерно по длине раны вводился рекомбинатный интерлейкин-2 в дозе 500000ЕД в разведении с изотоническим раствором NaCl до 10 мл.

В ГМЦ 2 использовался комплекс аутологичных цитокинов, полученный на основе рекомбинантного интерлейкина-2. Способ приготовления данного комплекса был разработан в НИИ гастроэнтерологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава в 2007-2008 гг. и модифицирован в ГБОУ ДПО Новокузнецкий ГИУВ для профилактики осложнений при деструктивном аппендиците в 2008 г. (патенты РФ №2368389 от 7.04.2008 г. и №2368330 от 4.06.2008 г.).

Способ приготовления заключается в следующем.

В систему «Гемакон» производится забор 200 мл крови больного. Кровь центрифугируется при 3700 оборотах в минуту в течение 20 минут. Затем из системы удаляется плазма таким образом, чтобы над эритроцитами остался лейкоцитарный слой. В полученную клеточную мас-

су добавляют 500000 ЕД рекомбинантного ИЛ-2 и 200 мл 0,9% раствора NaCl, инкубируют в течение часа при температуре 37°C. Далее центрифугируют в том же режиме и распределяют надосадочный слой по 70-80 мл в стерильные флаконы, а оставшуюся клеточную массу утилизируют.

С целью профилактики инфекции области хирургического вмешательства у пациентов с абдоминальной хирургической патологией нами разработаны два способа введения данного комплекса (патенты РФ №2421160 от 24.12.2009 г. и №2444305 от 12.10.2012 г.)

При первом способе полученный комплекс аутологичных цитокинов инъецируется подкожно равномерно симметрично с обеих сторон от послеоперационной раны на расстоянии 1,5 см от края раны из расчета 10 мл на каждые пять сантиметров длины раны.

При втором способе для введения комплекса аутологичных цитокинов использовались полихлорвиниловые катетеры, установленные интраоперационно на расстоянии 1,5 см от края раны в подкожно-жировую клетчатку.

Кратность введения: двукратно на 1 и 3 сутки послеоперационного периода.

### **Шкала сравнительной оценки местных признаков воспаления**

Для удобства оценки местных признаков воспаления в области послеоперационной раны нами была разработана балльная шкала. Результаты фиксировались ежедневно в специально разработанном бланке. За основу взят бланк наблюдения за послеоперационной раной, используемый при методике выявления ИОХВ, разработанной С.В. Ереминым и С.А. Брауном (2000) и модифицированный для нашего исследования.

В течение первых шести суток послеоперационного периода оценивались: гиперемия, отечность, инфильтрация, боль в области раны, а также фиксировалась максимальная суточная температура тела. Каждому из признаков (за исключением температуры) ежедневно присваивался определенный балл, от 0 до 3, в зависимости от его выраженности.

Исследование болевого синдрома проводилось в одно и то же время суток, непосредственно при осмотре и опросе больного. Оценивалась выраженность болевых ощущений именно в области послеоперационной раны в покое и при движении, кашле, глубоком вдохе.

Выделялось 4 степени выраженности болевого синдрома:

1. Не больно. Отсутствие боли в покое и при движениях, что соответствовало 0 баллов.

2. Слабая боль. Отсутствие боли в покое, слабая боль при движениях, кашле, глубококом вдохе – 1 балл.

3. Умеренная боль. Слабая боль в покое, умеренная боль при движениях, кашле, глубококом вдохе – 2 балла.

4. Сильная боль. Умеренная боль в покое, сильная боль при движениях, кашле, глубококом вдохе – 3 балла.

Всем пациентам второго этапа исследования проводилось сопоставимое анальгетическое пособие: в первые сутки – промедол 2% - 1,0 п/к №3, в дальнейшем анальгезия кеторолом 1,0 в/м, по требованию.

Выраженность распространенности перифокальной гиперемии, отечности и инфильтрации оценивалась ежедневно в перевязочном кабинете при помощи линейки и пуговчатого зонда (таблица 3).

Т а б л и ц а 3 – Балльная градация оцениваемых признаков

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Гиперемия	нет	В пределах швов	До 3 см от края раны	Более 3 см
Отечность	нет	В пределах швов	До 3 см от края раны	Более 3 см
Инфильтрация	нет	В пределах швов	До 2 см от края раны	Более 2 см

### Методы оценки иммунологического статуса пациентов

Взятие материала для исследования проводилось в первые сутки до начала цитокинотерапии и на 7-8 сутки послеоперационного периода. В ГМЦ 1 обследованы 10 пациентов, в ГМЦ 2 – 23, в ГС – 14. В качестве эталонных показателей использовались данные, полученные при исследовании состояния иммунной системы группы практически здоровых жителей г. Новокузнецка (n=79).

Определение количества иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) проводили иммунотурбодиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «ConeLAB 60i» с использованием наборов фирмы «TermoElektron».

Субпопуляционный состав лимфоцитов оценивали методом проточной цитофлуориметрии с использованием многоцветного анализа и комбинаций антител, конъюгированных с флюоресцентными красителями (Becman Coulter, США) на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Becman Coulter, США). Пробоподготовку периферической крови проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующих и фиксирующих реагентов «ImmunoPrep Reagent Sistem» и автоматической рабочей станции TQ-PREP (Becman Coulter, США).

Фагоцитарную активность лейкоцитов крови определяли по методу В.М. Бермана и Е.М. Славской (1958).

### **Статистическая обработка результатов**

Полученные данные обработаны с использованием пакета программ STATISTICA 7.0, первоначальное распределение признаков анализировалось с помощью критерия Шапиро-Уилка, в описательной статистике использовались показатели медиан и интерквартильных размахов, сравнение групп проводилось с использованием методов непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни в прямом и обратном применении, критерий Краскелла-Уоллиса, точный критерий Фишера). Уровень значимости, выбранный для проведения статистических расчетов  $\alpha=0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Результаты исследования частоты инфекции области хирургического вмешательства**

Общее количество пациентов с диагностированными ИОХВ составило 101 (16,4%). Из них число поверхностной ИОХВ разреза – 65 (10,6%), глубокой ИОХВ разреза – 18 (2,9%) и ИОХВ органа/полости – 18 (2,9%).

Проанализирована распространенность и структура инфекций области хирургического вмешательства в выделенных группах. В 1 группе (II класс по Cruse P.J.E) осложнения выявлены у 18 пациентов (9,4%). Во 2 группе (III класс) количество раневых осложнений выросло до 39 (15%); в 3 группе (IV класс) – 44 пациента (27%). Различия в количестве осложнений между группами статистически значимы (критерий Манна-Уитни в обратном применении  $U=19245,5$  при уровне  $p=0,00012$ ).

Полученные результаты показывают статистически значимое увеличение частоты инфекций области хирургического вмешательства с увеличением степени контаминации операционной раны (класса операции по Cruse P.J.E.).

В соответствии с классификацией ИОХВ, подразделяющейся на ИОХВ разреза: поверхностную и глубокую и ИОХВ органа/полости, в каждой группе получены следующие результаты (таблица 4).

Т а б л и ц а 4 – Распределение типов ИОХВ по группам

Группа	Поверхностная ИОХВ разреза абс. (%)	Глубокая ИОХВ разреза абс. (%)	ИОХВ органа/полости абс. (%)	Общее количество абс. (%)
1 группа	14 (77,8)	3 (16,7)	1 (5,5)	18 (100)
2 группа	27 (69)	7 (18)	5 (13)	39 (100)
3 группа	24 (54,5)	8 (18,2)	12 (27,3)	44 (100)

Также на основании собственных данных нами получена статистически значимая связь между классом оперативного вмешательства и типом ИОХВ. С «отягощением» класса оперативного вмешательства начинает соответственно возрастать и процентная доля глубокой ИОХВ разреза, а также ИОХВ органа/полости. Во 2 группе (III класс): поверхностная ИОХВ – 69,2%, глубокая ИОХВ – 18%, ИОХВ органа/полости – 12,8%. Соответственно в 3 группе (IV класс) эти показатели составляют 54,5%, 18,2% и 27,3%. Разница между группами статистически значима при анализе частоты поверхностной ИОХВ разреза (критерий Манна-Уитни,  $U=14022,00$ ;  $p=0,01$ ) и ИОХВ органа/полости (критерий Манна-Уитни,  $U=2407,00$ ;  $p=0,000015$ ).

Также была просчитана разница в частоте инфекций области хирургического вмешательства в зависимости от длительности операции ( $U=25082,00$ ;  $p=0,65$ ), индекса массы тела ( $U=16901,00$ ;  $p=0,52$ ), пола ( $U=25631,00$ ;  $p=0,84$ ) и возраста ( $U=25100,00$ ;  $p=0,62$ ). Однако при анализе собственных данных ни один из этих критериев не имел статистической значимости как независимый предиктор инфекций области хирургического вмешательства.

### Результаты исследования эффективности местной цитокинотерапии

Основным учитываемым признаком на втором этапе исследования было наличие или отсутствие раневого осложнения, соответствовавшего критериям ИОХВ.

В группе пациентов местной цитокинотерапии у 4 пациентов зафиксированы осложнения соответствовавшие критериям ИОХВ, что составило 8,9%. Все осложнения зафиксированы среди пациентов с IV классом оперативных вмешательств по Стусе Р.Г.Е.

При анализе осложнений в подгруппах получены следующие результаты. В подгруппе с применением рекомбинантного интерлейкина-2 зафиксирован 1 случай поверхностной ИОХВ разреза, что составило 7,1%.

В подгруппе с использованием комплекса аутологичных цитокинов зафиксировано 3 случая поверхностной ИОХВ разреза, что составило 9,7%. В трех из четырех случаев диагностированной поверхностной ИОХВ разреза раны разведены, в одном случае (нагноение гематомы) рана дренирована через швы. После проведения местного лечения в двух случаях наложены вторичные швы.

При бактериологическом исследовании раневого отделяемого из раны выделены в одном случае *E.coli* и в одном случае *Ent.faecalis*. В двух случаях роста микрофлоры не отмечено, при явном гнойном характере отделяемого.

Количество ИОХВ в группе сравнения составило 10 случаев (33,3%). Преобладала поверхностная ИОХВ разреза – 8 случаев или 26,6%. Глубокая ИОХВ разреза и ИОХВ органа/полости зафиксированы одинаково часто – по 1 случаю, что составило 3,3% для каждого типа ИОХВ соответственно.

Во всех случаях поверхностной и глубокой ИОХВ разреза (9) края раны были разведены. В 5 случаях после очищения раны швы наложены повторно с положительным результатом. В 4 случаях заживление вторичное. При ИОХВ органа/полости вскрытие абсцесса проводилось локальным доступом, вне первоначальной операционной раны.

Окончательные результаты исследования приведены в таблице 5. При статистической обработке результатов обнаружено значимое различие в частоте осложнений при сопоставлении групп, а также подгруппы с использованием комплекса аутологичных цитокинов и группы

сравнения (точный критерий Фишера,  $p < 0,05$ ). Статистически значимой разницы при сопоставлении результатов между подгруппами местной цитокинотерапии не обнаружено.

Т а б л и ц а 5 – Количество и распределение типов ИОХВ в группах

Вид осложнений	ГМЦ 1 абс. (%) (n=14)	ГМЦ 2 абс. (%) (n=31)	ГС абс. (%) (n=30)
Поверхностная ИОХВ	1 (7,1)	3 (9,7)	8 (26,6)
Глубокая ИОХВ	–	–	1 (3,3)
ИОХВ органа/полости	–	–	1 (3,3)
Итого	1 (7,1)	3 (9,7)	10 (33,3)

Полученные результаты были обработаны с использованием методов непараметрической статистики (точный критерий Фишера, при уровне  $\alpha = 0,05$ ). В подгруппе пациентов, получавших с целью профилактики ИОХВ комплекс аутологичных цитокинов (ГМЦ 2), наблюдалось достоверное снижение инфекций области хирургического вмешательства ( $p = 0,02$ ) по сравнению с группой, в которой использовалась только периоперационная антибиотикопрофилактика (ГС). В ГМЦ 1, несмотря на меньшее количество осложнений, статистической значимости не отмечено ( $p = 0,06$ ). При сравнении результатов в подгруппах местной цитокинотерапии между собой достоверной разницы в частоте ИОХВ не было ( $p = 0,63$ ).

Были сопоставлены данные, полученные при ретроспективном и проспективном вариантах исследования. Выявлено, что при ретроспективном варианте для пациентов III–IV класса частота ИОХВ составила 20,5%, 15 и 27% соответственно для каждого класса, а при проспективном 33,3% (критерий Фишера,  $p = 0,06$ ).

При сравнении типов ИОХВ выявлено статистически значимое увеличение частоты диагностирования поверхностной ИОХВ, 12,8 и 26,7% соответственно (критерий Фишера,  $p = 0,04$ ). Для глубокой ИОХВ разреза и ИОХВ органа/полости статистически значимых различий на этапах исследования не получено.

Также при проспективном исследовании средние сроки диагностирования поверхностной ИОХВ разреза достоверно меньше – 5 (4; 6) сутки ( $U=329,00$ ;  $p=0,009$ ). При ретроспективном исследовании данный тип ИОХВ выявлялся на 7 (5; 11) сутки у пациентов III класса и на 6 (5; 9,5) сутки у пациентов IV класса.

### **Сравнительная характеристика выраженности местных признаков воспаления в группах**

При сравнении выраженности признаков воспаления в послеоперационной ране с использованием балльной шкалы получены следующие результаты.

При сравнении балльной оценки боли в подгруппах было отмечено, что уменьшение её у пациентов ГМЦ 2 наступает в более ранние сроки в сравнении с ГС. Статистически значимые различия начинают появляться, начиная с пятых суток послеоперационного периода ( $U=195,5$ ;  $p=0,04$ ). В сравнении с ГМЦ 1 статистически значимых различий нет. К окончанию периода наблюдения частота 3 балльной оценки в ГМЦ 1 и ГМЦ 2 равна нулю, а в ГС составляла 11,1%.

Максимальная выраженность гиперемии перифокальных тканей области послеоперационной раны в ГМЦ 1 и ГМЦ 2 соответствовала 3-м суткам послеоперационного периода, к 6-м суткам трехбалльная оценка не отмечена. В ГС максимальная выраженность данного признака наблюдалась на 4-е сутки, и к 6-м суткам процент трехбалльной оценки составил 21,4%. По данному признаку, начиная с четвертых суток послеоперационного периода ( $U=161,00$ ;  $p=0,009$ ), между ГМЦ 2 и ГС имелись статистически значимые различия.

Максимальные значения отека тканей области хирургического вмешательства в ГМЦ 1 и ГМЦ 2 наблюдались на 2-3 сутки послеоперационного периода. С третьих суток в ГМЦ 2 имелось статистически значимое уменьшение отека по сравнению с ГС (критерий Манна-Уитни,  $U=182,50$ ;  $p=0,03$ ), различий между подгруппами местной цитотерапии не было. К моменту окончания наблюдений в ГМЦ 1 и ГМЦ 2 трехбалльная оценка признака не регистрировалась, а у 78,6% выраженность его соответствовала 0-1 баллу. В ГС максимум 3-х балльной оценки данного признака приходился на 2-е и 4-5-е сутки по-

слеоперационного периода. К окончанию периода наблюдений доля 3-х балльной оценки составляла 21,4%, а доля пациентов с оценкой в 0-1 балл суммарно составляла 50%.

При сравнении выраженности инфильтративных изменений мягких тканей околораневой области в группах различия зафиксированы, но они не имели статистической значимости. В ГМЦ 1 с исходно низкой выраженностью инфильтративных изменений в перифокальной зоне максимальная выраженность признака, соответствующая 2-3 баллам, отмечалась на 2 сутки периода наблюдения и не превышала 28,6%. К 6-м суткам у 78,5% пациентов оценка инфильтрации соответствовала 0-1 баллу. ГМЦ 2 максимум соответствовал 1-2 суткам, к третьим суткам выраженность инфильтрации подкожной клетчатки смещалась в сторону 1-2 балльной оценки, а к окончанию наблюдений у 85,7% пациентов оценка данного показателя не превышала 0-1 балла.

При рассмотрении данных ГС можно отметить, что максимум 3-х балльной оценки приходится на 5-6-е сутки послеоперационного периода и соответствует 21,4%. Также к исходу первой недели послеоперационного периода происходило максимальное увеличение частоты «крайних» баллов, 28,6% для 0 баллов и 21,4% для 3 баллов. Увеличение процентной доли 3 балльной оценки соответствовало пациентам с диагностированными раневыми осложнениями.

При анализе температурных кривых отмечены содружественные и сходные изменения, статистически значимых отличий не обнаружено. Нормализация температуры во всех группах произошла к 4 суткам послеоперационного периода.

Таким образом, использование балльной шкалы с целью оценки местных признаков воспаления позволяет объективизировать процесс наблюдения за послеоперационной раной.

### **Изменение показателей иммунного статуса в группах**

При анализе показателей иммуноориентирующих тестов и их динамики отмечены содружественные изменения во всех подгруппах. Следует отметить, что наиболее выраженная динамика изменений была характерна для группы сравнения (без проведения местной цитокинотерапии), однако статистически значимая разница отмечена лишь в концентрации Ig A, изменении индекса завершенности фагоцитоза.

Полученные таким образом данные позволяют говорить только о том, что местная цитокиновая терапия с применением как аутологичных, так и рекомбинантных цитокинов не приводит к сколько-нибудь выраженным изменениям динамики показателей системного иммунитета, при сопоставлении с таковыми в группе сравнения, по данным иммуноориентирующих тестов.

Это косвенно может свидетельствовать о том, что механизмы реализации их эффекта лежат непосредственно в области раны и регионарных лимфатических узлов.

## ВЫВОДЫ

1. Использование проспективной оценки состояния послеоперационной раны позволяет достоверно раньше и в два раза эффективней выявлять инфекцию области хирургического вмешательства, а в частности поверхностную ИОХВ разреза.

2. Местная цитокинотерапия позволяет снизить частоту инфекции области хирургического вмешательства у пациентов с абдоминальной хирургической патологией с 33,3% до 8,9%.

3. Местная цитокинотерапия позволяет достоверно с 3-4-го дня послеоперационного периода снизить выраженность признаков воспаления в послеоперационной ране, таких как отечность, гиперемия, боль.

4. Применение местной цитокинотерапии для профилактики инфекций области хирургического вмешательства у пациентов с абдоминальной хирургической патологией не сопровождается значимым изменением показателей иммуноориентирующих тестов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью уменьшения частоты инфекций области хирургического вмешательства у пациентов с операциями III и IV класса по Cruse P.J.E. рекомендуется использование в качестве дополнительной меры профилактики местной цитокинотерапии с использованием как рекомбинантного интерлейкина-2, так и комплекса аутологичных цитокинов, полученных на его основе.

2. С целью ранней верификации и учета частоты инфекции области хирургического вмешательства рекомендуется внедрение в практику хирургических отделений целенаправленной проспективной оценки состояния послеоперационной раны с использованием разработанной балльной шкалы и документальной фиксацией результатов наблюдения.

### Список работ опубликованных по теме диссертации

#### *Публикации в журналах, рекомендованных ВАК:*

1. Частота встречаемости и структура гнойных осложнений области оперативного вмешательства в неотложной хирургии / Я.М. Лещишин, А.И. Баранов, А.А. Коновалов и др. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – №4(80) Ч.2. – С. 96-98.

#### *Патенты РФ на изобретения:*

1. Способ лечения гнойных ран мягких тканей : пат. 2421160 Рос. Федерация: МПК<sup>51</sup> А 61 В 17/00 / А.А. Коновалов, Д.В. Лучшев, А.В. Костюков, Я.М. Лещишин, А.И. Баранов, Ю.А. Чурляев: заявитель и патентообладатель ГБОУ ДПО Новокузнецкий ГИУВ. – 2009148405/14, заявл. 24.12.2009; опубл. 20.06.2011 Бюл. №17 – 4 с.

2. Способ профилактики гнойных осложнений послеоперационных ран передней брюшной стенки и боковых отделов живота: пат. Рос. Федерация: МПК<sup>51</sup> А 61 В 17/00 / Я.М. Лещишин, А.А. Коновалов, А.М. Алексеев, К.В. Серозудинов, А.И. Баранов, Д.В. Лучшев; заявитель и патентообладатель ГБОУ ДПО Новокузнецкий ГИУВ. – 2010141882/14, заявл. 12.10.2010, опубл. 10.03.2012 Бюл. №7. – 7 с.

*Материалы конференций:*

1. Костюков, А.В. Местная цитокиновая терапия при гнойных осложнениях / А.В. Костюков, Я.М. Лещишин, А.А. Коновалов // Спорные и сложные вопросы хирургии. Ошибки и осложнения: материалы II межрегиональной науч.-практ. конф. – Новокузнецк, 2009. – С.38

2. Локорегионарная и местная цитокиновая терапия / Я.М. Лещишин, А.В. Костюков, А.А. Коновалов и др. // Альманах инст. хир. им. А.В. Вишневского: «Материалы XIII Съезда Общества эндоскопических хирургов России», – 2010. – Т5№1. – С. 95.

3. Лещишин, Я.М. Использование комплекса аутологичных цитокинов в профилактике послеоперационных гнойных осложнений / Я.М. Лещишин // Проблемы медицины и биологии: материалы ежегодной межрегиональной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. – Кемерово, 2010. – С.136.

4. Лещишин, Я.М. Эффективность местной иммунопрофилактики инфекций области хирургического вмешательства / Я.М. Лещишин, А.В. Костюков, А.И. Баранов // Клиническая медицина: инновационные технологии в практике здравоохранения: сборник материалов науч.-практ. конф. к 80-летию ГКБ№1. – Новокузнецк, 2010. – Т.2. – С.48-50.

5. Лещишин, Я.М. Иммунопрофилактика послеоперационных осложнений области хирургического вмешательства / Я.М. Лещишин, А.В. Костюков, А.И. Баранов // Медицина XXI века: сборник материалов юбилейной межрегиональной науч.-практ. конф. молодых ученых, посвящ. 60-летию Новокузнецкого ГИУВа в Кузбассе. – Новокузнецк, 2011. – С.99-102.

6. Лещишин, Я.М. Оценка эффективности иммунопрофилактики осложнений области хирургического вмешательства / Я.М. Лещишин, А.В. Костюков // Проблемы медицины и биологии: материалы ежегодной межрегиональной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с международным участием. – Кемерово, 2011. – С.114-115.

7. Лещишин, Я.М. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства с использованием комплекса аутологичных цитокинов / Я.М. Лещишин, А.В. Костюков, С.А. Клочкова-Абельянс и др. // XI съезд хирургов Российской Федерации: материалы съезда. – Волгоград, 2011. – С. 205.

8. Лещишин, Я.М. Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) в экстренном хирургическом стационаре: распространенность и структура / Я.М. Лещишин // Многопрофильная больница: проблемы и решения: материалы XV юбилейной всероссийской науч.-практ. конф. – Ленинск-Кузнецкий, 2011. – С.167-169.

9. Лещишин, Я.М. Визуальная оценка состояния послеоперационной раны с использованием балльной шкалы / Я.М. Лещишин, К.В. Серозудинов, А.И. Баранов // Многопрофильная больница: проблемы и решения: материалы XVI всероссийской науч.-практ. конф. – Ленинск-Кузнецкий, 2012. – С.176-178.

10. Лещишин, Я.М. Показатели системного иммунитета при местном введении аутологичных цитокинов / Я.М. Лещишин, А.И. Баранов, Г.С. Суржикова и др. // Многопрофильная больница: проблемы и решения: материалы XVI всероссийской науч.-практ. конф. – Ленинск-Кузнецкий, 2012. – С.179-182.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ГМЦ – группа местной цитокинотерапии  
 ГС – группа сравнения  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства

---

Подписано в печать 18.03.2013г. Гарнитура Таймс. Бумага ксероксная.  
Печать на ризографе RZ-300 EP. Тираж 100. Заказ №1904.

Отпечатано в типографии  
ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5