

Использование дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин) в экстренной профилактике послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Зубрицкий В. Ф., Брюсов П. Г., Фоминых Е. М., Низовой А. В., Кулезнёв Р. А., Исламов Р. Н., Самойлов О. А.
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ,
Кафедра военно-полевой хирургии, 29 городская клиническая больница им. Н.Э. Баумана «Утоли мои печали», Москва

Using the Yeast Recombinant Interleukin-2 (Roncoleukin) in Emergency Prophylaxis of Postoperative Infectious Complications in Patients with Type 2 Diabetes

Zubritsky V. F., Brusov P. G., Fominykh E. M., Nizovoi A. V., Kyleznev R. A., Islamov R. N., Samoylov O. A.
The State Institute of Improvement of Doctors, MD RF
Department of Field Surgery; 107392, Moscow, Malaya Cherkizovskaya street, 7. Bauman City Clinical Hospital No. 29 «Ytoli moi pechali», Moscow

Статья посвящена одной из наиболее актуальных проблем хирургии – профилактике инфекций в послеоперационном периоде. Наиболее эффективным методом такой профилактики является использование антибиотиков, однако в настоящее время, из-за развития антибиотикорезистентности микроорганизмов надёжность этого метода продолжает снижаться. Проведённые авторами исследования позволили выявить причины и разработать рекомендации по улучшению результатов периоперационной антибиотикопрофилактики хирургической инфекции. Было установлено, для профилактики гнойносептических осложнений послеоперационного периода пациентам с сахарным диабетом 2 типа, следует рекомендовать проведение иммунокоррекции препаратом на основе рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин). Схема применения препарата: за 30 мин до операции пациенту вводится подкожно 0,5 мг (500 тыс. МЕ) Ронколейкина, и в этой же дозировке Ронколейкин вводился подкожно на 3 и 5 сутки послеоперационного периода. Реализация такого изменения протокола лечения на практике уменьшило количество случаев инфекционных осложнений после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: операция, инфекция, сахарный диабет, интерлейкин-2, Ронколейкин, антибиотикорезистентность.

Библиографическое описание: Зубрицкий В.Ф., Брюсов П.Г., Фоминых Е.М., с соавт. Использование дрожжевого рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин) в экстренной профилактике послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Биопрепараты. – 2011. – № 3. – С. 27–31.

This article is devoted one of the most pressing problems of surgery – infection control in the postoperative period. The most effective method of prophylaxis is the use of antibiotics. At present, due to the development of antibiotic resistance in microorganisms reliability of this method continues to decline. Past studies by the authors have identified the causes and develop recommendations to improve the results of perioperative antibiotic prophylaxis of surgical infection. It was found that for the prevention of septic complications of the postoperative period in patients with diabetes type 2 should be encouraged in addition to traditional antimicrobial agent holding immunocorrection based on recombinant human interleukin-2 (Ronkoleukin). Scheme of application: 30 minutes prior to surgery the patient is administered subcutaneously 0,5 mg (500000 IU) Ronkoleukin, and in the same dosage Ronkoleukin was administered subcutaneously at 3 and 5 day postoperative period. The implementation of this change the treatment protocol, in practice, significantly reduced the incidence of infectious complications after surgery and normalized indices of cellular immunity.

Keywords: surgery, infection, diabetes, interleukin-2, Roncoleukin, antibiotic resistance, septic complications.

Bibliographic description: Zubritsky V.F., Brusov P.G., Fominykh E.M. et al. Using the Yeast Recombinant Human Interleukin-2 (Roncoleukin) in Emergency Prophylaxis of Postoperative Infectious Complications in Patients with Type 2 Diabetes // *Biopreparats (Biopharmaceuticals)*. – 2011. – № 3. – P. 27–31.

Для корреспонденции:

Фоминых Е.М. – старший преподаватель кафедры военно-полевой хирургии ГИУВ МО РФ

Адрес: Кафедра военно-полевой хирургии ГИУВ МО РФ

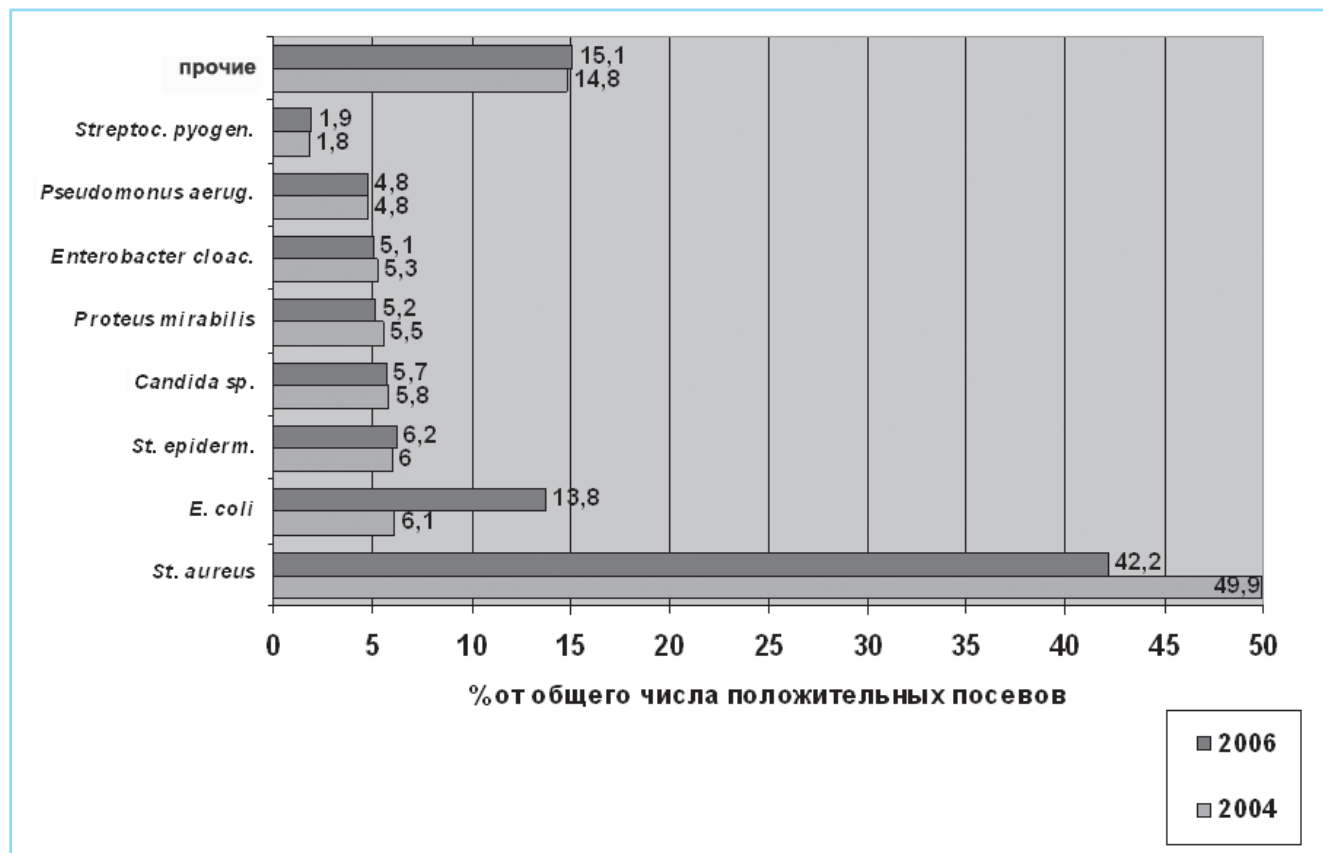
107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, fominih3@mail.ru

Статья поступила 21.04.2011 г., принята к печати 26.05.11 г.

Проблема профилактики хирургической инфекции актуальна и в настоящее время, поскольку наиболее часто после операции развиваются инфекционные осложнения. В настоящее время частота случаев инфекций операционных ран колеблется от 3 до 65% и не имеет тенденции к уменьшению [1, 2, 5, 7–9, 13, 18, 19, 28].

Распространённость инфекционных осложнений обусловлена рядом биологических и социальных причин. Одной из наиболее важных причин является увеличение числа больных с иммунологической недостаточностью, существенную долю которых составляют пациенты с сахарным диабетом [2–4, 12, 16, 18, 19–21, 23–25, 27]. Необходимость борьбы с инфекционными осложнениями послеоперационного периода имеет и экономический аспект. Инфекции области хирургичес-

кого вмешательства приводят к существенным материальным затратам, увеличивая стоимость лечения более чем на 54% [26]. По этой причине затраты на лечение больного с нозокомиальной инфекцией послеоперационного периода несравнимо выше, чем затраты на любые профилактические меры. Данная проблема особенно актуальна у больных с сахарным диабетом, как из-за распространённости этой патологии, так и из-за необходимости часто выполнять этим больным неотложные оперативные вмешательства, в том числе ампутации [13, 15, 23, 25, 28]. Увеличению количества гнойных осложнений в хирургии способствует повышенная чувствительность больных сахарным диабетом к инфекции. Сочетание сахарного диабета и хирургической инфекции образует порочный круг, при котором инфекция отрицательно влияет на обменные процессы,



Возбудители, выделенные из отделяемого послеоперационных ран конечностей у больных, находившихся в отделении гнойной хирургии.

Таблица 1. Чувствительность к антибиотикам штаммов золотистого стафилококка, выделенных у больных с инфекциями операционного поля

Год	Число посевов, чувствительных к антибиотику (% от общего числа посевов)							
	ванкомицин	рифампицин	амикацин	имипенем	гентамицин	оксациллин	ципрофлоксацин	ампицил./сульб.
2004	67,3	62,0	66,4	41,4	62,3	27,3	18,1	12,0
2004	60,1	56,1	45,1	45,2	25,0	27,1	19,6	12,7

усугубляя инсулиновую недостаточность и усиливая ацидоз. Нарушение обмена веществ и микроциркуляции также ухудшают течение репаративных процессов [13, 15, 23, 25, 28]. Таким образом, пациенты с сахарным диабетом являются группой риска в возникновении инфекционных послеоперационных осложнений.

Методы профилактики хирургической инфекции должны охватывать все звенья возникновения и развития воспалительного очага. Традиционным способом профилактики послеоперационной инфекции является антибиотикопрофилактика. Арсенал средств антимикробной терапии и профилактики хирургических инфекций огромен, однако, возможности антибиотикопрофилактики в настоящее время, ограничены иммунодепрессивным действием этих препаратов на организм больного, а также возможностью развития токсических, аллергических реакций и дисбактериоза. Главным фактором, снижающим эффективность антибиотиков, является быстрое развитие резистентности госпитальных штаммов микроорганизмов к антибиотикам [1–4, 7, 9, 13, 16, 18, 19, 21].

У пациентов с нарушением кровоснабжения дистальных отделов нижних конечностей и сахарным диабетом операции на нижних конечностях нередко приходится выполнять в экстренном порядке.

С целью профилактики хирургической инфекции используют схемы однократного и многократного введения антибиотиков. Традиционная профилактика хирургической инфекции однократным введением цефазолина в дозе 2 г внутримышечно за 1 ч до операции не всегда оказывается эффективной. В целом ряде работ показано, что однократное введение антибиотика с целью профилактики хирургической инфекции не имеет преимуществ перед их многодневным применением [2–4, 7, 9, 16, 18, 19, 21]. Однако введение антибиотиков в течение длительного времени, по сравнению с методикой ультракороткой схемы, приводит к увеличению числа побочных эффектов антибактериальной терапии (дисбактериоз, токсические проявления). При этом также увеличивается риск образования антибиотикоустойчивых штаммов, что не приводит к значительному снижению частоты гнойно-септических осложнений. Введения одной дозы препарата имеют и экономические преимущества по сравнению с длительной антибиотикотерапией.

В 29-й городской клинической больнице Москвы более 8 лет назад создана внештатная комиссия, которая осуществляет эпидемиологический и клинический мониторинг всех случаев гнойно-септических осложнений послеоперационного периода. В 2004 г. наиболее частым возбудителем внутрибольничных послеоперационных осложнений при операциях на конечностях был золотистый стафилококк, рост которого *in vitro* подавлялся ванкомицином, карбапинемами и цефазолином (табл. 1 и рисунок). По этой причине для лечения инфекционных осложнений использовали карбапинемы, а для профилактики – цефазолин.

В 2006 г. в качестве возбудителя инфекционного процесса стала чаще (почти в 2 раза) фигурировать кишечная палочка (рисунок). Существенно изменилась и чувствительность штаммов золотистого стафилококка к наиболее часто используемым антибиотикам. Число штаммов золотистого стафилококка, чувствительного к цефазолину, снизилось с 62,3 до 25,0%, а имипенему – с 66,4 до 45,1% (табл. 1).

Оказалось, что увеличение числа антибиотикоустойчивых микроорганизмов может достигать 17% от всех выделенных штаммов в год (в 2005 г. 42,3% всех штаммов золотистого стафилококка были чувствительны к цефазолину, а в 2006 г. – только 25%). Такое динамичное изменение активности антибиотиков требует пересмотра схем медикаментозной профилактики не реже 1 раза в год.

Так как используемый для профилактики хирургической инфекции антибиотик (цефазолин) показал невысокую активность, а замена его на антибиотики «резерва», противоречат принципам антибиотикопрофилактики [2, 3, 7, 16, 18], были рассмотрены другие пути достижения результата.

Для изучения факторов, способствующих развитию гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде, нами были сопоставлены показатели иммунограмм. Исследования выполняли пациентам перед ампутацией нижних конечностей по поводу облитерирующих заболеваний.

Установлено, что в случаях выявления до операции статистически достоверного снижения относительно и абсолютного содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, абсолютных значений Т-цитотоксических лимфоцитов, а также угнетения факторов неспецифи-

Таблица 2. Показатели иммунного статуса у больных сахарным диабетом

Показатели иммунограммы	Средние иммунологические показатели		
	Нормальные значения	В день операции у пациентов	
		с развившимися инф. п/о осложнениями	без инф. осложнений п/о периода
Иммуноглобулин А (г/л)	0,8-4,0	3,1±0,6	3,0±0,4
Иммуноглобулин М (г/л)	0,5-2,0	1,68±0,27	1,71±0,31
Иммуноглобулин G (г/л)	5,36-16,50	10,01±1,57	9,98±1,46
Количество лимфоцитов отн. (%)	23-42	16,7±2,57	17,3±2,32
Количество лимфоцитов абс. ($\times 10^9$ /л)	2,3-4,5	1,82±0,27	2,0±0,3
Т-лимфоциты общие отн. (%)	58-76	43,22±3,53	53,63±2,87
Т-лимфоциты общие абс. (кл. в мкл)	1100-1700	788,11±48,13*	964,69±43,36
Т-хелперы общие отн. (%)	36-55	28,03±2,23	31,67±2,18
Т-хелперы общие абс. (кл. в мкл)	400-1100	301,19±26,21	359,58±24,09
Т-цитотоксические отн. (%)	17-37	15,84±2,13	16,36±2,03
Т-цитотоксические абс. (кл. в мкл)	300-700	287,25±26,64	303,47±25,35
В-лимфоциты общие отн. (%)	8-19	7,02±1,15	7,50±1,28
В-лимфоциты общие абс. (кл. в мкл)	190-380	164,11±16,47	181,52±17,34
Фагоцитарное число	5-10	4,0±0,6	4,3±0,5
Фагоцитарный показатель (%)	60-95	45,5±4,2	52,8±3,7
Индекс завершенности фагоцитоза	1-2,5	0,79±0,16	0,84±0,17

* $p < 0,05$.

ческого иммунитета и фагоцитарного показателя в послеоперационном периоде наблюдали инфекционные осложнения ран (табл. 2).

При анализе групп фармакологических препаратов, используемых для иммуноориентированной терапии, отметили, что наиболее перспективными для профилактики инфекционных осложнений могут быть препараты цитокинов – аналогов естественных сигнальных молекул иммунокомпетентных клеток, в особенности интерлейкин-2 (ИЛ-2). Выбор был обоснован тем, что основное действие ИЛ-2 направлено на Т-клеточное звено иммунитета, нарушение которого, как было установлено нами, являлось фактором развития осложнений. Важным обстоятельством было то, что иммуномодулирующее действие ИЛ-2 развивается уже в течение первых суток после введения, возможность получения быстрого эффекта позволяло проводить иммунопрофилактику при неотложных оперативных вмешательствах [6, 10–12, 14, 15, 17, 22–24, 27].

Наше внимание привлёк отечественный препарат рекомбинантного ИЛ-2 – Ронколейкин [11–14, 22, 23].

30 пациентам с сахарным диабетом 2 типа, которым выполнялись ампутации по поводу гангрены нижних конечностей, с целью профилактики хирургической инфекции, в дополнение к традиционной схеме профилактики хирургической инфекции, за 30 мин до операции вводили подкожно Ронколейкин в дозе 0,5 мг (500000 МЕ). В этой же дозировке Ронколейкин вво-

дился 1 раз в день на 3 и 5 сут послеоперационного периода. Для сравнения были взяты результаты лечения 30 пациентов рандомизированных по полу, возрасту, сопутствующей патологии и тяжести состояния. Этим пациентам профилактика инфекции при ампутации на уровне бедра проводилась традиционно. Из рассмотрения исключались больные, имевшие высокий риск несостоятельности раны культи (синдром Лериша, крайние степени сопутствующих заболеваний сердца, почек и т.п.).

У 6 больных (20%) из группы, не получавших терапию Ронколейкином, развились следующие инфекционные осложнения: у 3 пациентов (10%) – нагноение послеоперационных ран, 2 пациентов (6,7%) – пневмония, 1 пациента (3,3%) – восходящая инфекция мочевыводящих путей. Это потребовало курсового применения антибиотиков в послеоперационном периоде. В группе больных, получавших иммунотропную профилактику, только один пациент (3,3%) в дальнейшем нуждался в курсовом лечении антибиотиками из-за нагноения послеоперационной раны.

При анализе лабораторных показателей в группе больных, которым применялась экстренная иммунопрофилактика Ронколейкином, увеличилось количество популяции Т-клеточного звена иммунитета. Статистически достоверным ($p < 0,05$) было увеличение лимфоцитов в основной группе ($25,2 \pm 2,5\%$) по сравнению с контрольной ($18,1 \pm 2,4\%$). В результате

применения Ронколейкина статистически достоверно ($p < 0,05$), к седьмым суткам послеоперационного периода, отмечены более высокие значения показателей содержания зрелых Т-лимфоцитов (абсолютного ($1256,62 \pm 45,63$ в мкл) и относительного ($59,24 \pm 2,34\%$)) и Т-хелперов (абсолютные значения – $537,6 \pm 26,8$ в мкл, относительные – $37,64 \pm 2,02\%$) в основной группе по сравнению с контрольной. Значения в контрольной группе – зрелые Т-лимфоциты (абсолютные значения – $1057,3 \pm 6,7$ в мкл, относительные – $50,5 \pm 3,1\%$) и Т-хелперов (абсолютные значения – $443,63 \pm 26,24$ в мкл, относительные – $31,8 \pm 2,1\%$).

Выводы:

1. Применение Ронколейкина в экстренной послеоперационной иммунопрофилактике у больных сахар-

ным диабетом при ампутации нижних конечностей на уровне бедра достоверно уменьшает число случаев хирургической инфекции и нормализует показатели клеточного иммунитета.

2. Для профилактики гнойно-септических осложнений послеоперационного периода пациентам с сахарным диабетом 2 типа следует рекомендовать введение препарата Ронколейкин подкожно за 30 мин до операции, а также на 3 и 5 сут в дозе 500000 МЕ совместно с традиционными антибактериальными средствами и методами профилактики.

3. Иммунопрофилактика Ронколейкином послеоперационных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа показана при наличии лимфопении или устойчивом Т-клеточном субпопуляционном дисбалансе.

Литература:

1. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: «Т-Визит», 2003. – 250 с.
2. Антибактериальная терапия и профилактика хирургической инфекции: Справочно-информационное руководство для врачей / Под ред. Ю.М. Гаина, С.А. Алексеева, В.А. Стельмаха. – М., 2002. – 894 с.
3. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия основных форм хирургических инфекций: Методические рекомендации / ГВМУ МО РФ, РАСХИ. Утверждено начальником ГВМУ МО РФ. – М., 2004. – 26 с.
4. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. Справочное руководство для врачей. – М.: Ремедиум, 2001 н. – 473 с.
5. Военно-полевая хирургия / Под ред. П.Г. Брюсова, Э.А. Нечаева. – М.: «ГЭОТАР-медиа», 1996 – 414 с.
6. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Дмитрюк С.В. и др. Справочник по иммунотерапии для практического врача. М.: «Диалог», 2002. С. 72–86.
7. Гуляев А.Е., Лохвицкий С.В., Ширинский В.Г. Антимикробная профилактика в хирургии. – М.: Триада-Х, 2003. – 125 с.
8. Егорова В.Н., Попович А.М. Ронколейкин. Комплексное лечение инфекционных заболеваний. – СПб: Альтернативная полиграфия, 2004. – 48 с.
9. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. – Смоленск, 2004. – 78 с.
10. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология: Учебник / Под ред. А.М. Земскова. М.: «ГЭОТАР-медиа», 2008. 432 с.
11. Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение. – СПб: С.-Петербург. ун-т, 2002. – 82 с.
12. Козлов В.К., Лебедев В.Ф., Толстой А.Д. Патогенетическая иммуноориентированная терапия при тяжелой хирургической патологии. // Цитокины и воспал. – 2002. Т. 1. № 2. С. – 45.
13. Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. – СПб: Фолиант, 2000. – 446 с.
14. Лебедев В.Ф., Гаврилин С.В., Козлов В.К. Иммунопрофилактика и опережающая терапия посттравматического сепсиса дрожжевым рекомбинантным интерлейкином-2 // Цитокины и воспал. – 2002. – Т. 1. № 2. С. – 46.
15. Новиков Д.К., Новикова В.И., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Вторичные иммунодефицитные болезни // Иммунопатол., аллергол., инфектол. – 2003. – № 2. – С. 8–27.
16. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
17. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике / Под ред. Ступина В.А., Гридчик И.Е., А.Л. Коваленко. – М.: «ГЭОТАР-медиа», 2005. – 55 с.
18. Плечев В.В., Мурысева Е.Н., Тимербулатов В.М., Лазарева Д.Н. Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии. – М., Изд-во «Триада-Х», 2003 г. – 320 с.
19. Профилактика гнойно-септических осложнений в стационарах хирургического профиля: Методическое пособие / Под ред. И.И. Филатова и А.С. Ермолаева. М., 1995. 38 с.
20. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. 643 с.
21. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – М. 2003. – 1008 с.
22. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспал. – 2004. Т. 3. № 2. С. 16–22.
23. Скороходкина О.В., Славин Л.Е., Крепкогорский Н.В. Коррекция вторичной иммунной недостаточности рекомбинантным ИЛ-2 «Ронколейкин» у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. – СПб: «Новая альтернативная типография», 2007. – 40 с.
24. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления. Роль цитокинов // Мед. иммунол. – 2001. – Т. 3. № 3. – С. 361–368.
25. Bharat D., Trivedi B. Prof. diabetes and infection. Endocrinologist, Diabetonologist. Smt. N.H.L. Head department of Endocrinology. Mun. Medical College, Ahmedabad-6, 2004. P. 72–89.
26. Burke J. // Engl. J. Med. – 2003. – V. 348. – P. 651–656.
27. Lorente L., De La Fuente H., Richaud-Patin Y., et al. Innate immune response mechanisms in non-insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytometry // Immunol. – Lett. 2000. – V. 74 (3). P. 239–244.
28. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp. Epidemiol. – 1999. – V. 20. P. 247–280.