

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДРОЖЖЕВОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

*Кафедра военно-полевой (военно-морской) хирургии
Государственного института усовершенствования врачей МО РФ,
Россия, 107392, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, 7. E-mail: fominih3@mail.ru*

Целью работы являлись установление причин развития послеоперационной инфекции у больных с сахарным диабетом и создание эффективных способов её профилактики на основе данного анализа.

Вначале были проанализированы факторы, способствующие развитию инфекционных осложнений после ампутаций нижних конечностей на уровне бедра у больных сахарным диабетом II типа. Выяснено, что послеоперационные инфекционные осложнения развиваются при грубых нарушениях работы иммунной системы, что отражается на результатах иммунограмм у этих пациентов. Эти изменения наиболее удачно корректирует препарат «ронколейкин», который является функциональным и структурным аналогом интерлейкина-2. Введение в схему профилактики послеоперационной хирургической инфекции ронколейкина позволило существенно снизить частоту гнойно-септических послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: ампутация, сахарный диабет, интерлейкин-2, инфекция.

V. F. ZUBRITSKY, A. V. NIZOVOI, E. M. FOMINYKH, R. A. KULEZNEV, O. A. SAMOILOV, R. N. ISLAMOV

**USE OF YEAST RECOMBINANT HUMAN INTERLEUKIN-2 IN THE EMERGENCY PREVENTION
OF POSTOPERATIVE INFECTIOUS COMPLICATIONS**

*Chair of military field (naval) surgery, National institute of advanced medical training,
Russia, 107392, Moscow, Malaya Cherkizovskaya, 7. E-mail: fominih3@mail.ru*

The aim of the work was to establish the causes of postoperative infection in patients with diabetes and selection of effective ways to prevent it on the basis of this analysis. Initially, we analyzed the cause factors of infectious complications after amputation of lower limbs at the hip level in patients with diabetes mellitus type II. It was found that postoperative infectious complications occur for gross violations of the immune system that affects results immunograms in these patients. These changes are most appropriately adjust the drug «Roncoleykin», which is the functional and structural analog of interleukin-2. Introduction of «Roncoleykin» to the scheme of prevention of postoperative surgical infection significantly helped to reduce the frequency of purulent postoperative complications.

Key words: amputation, diabetes, interleukin-2, infection.

В настоящее время хирургическая инфекция является одной из наиболее частых причин заболеваемости и смертности в хирургии [3, 5, 10, 15]. Развитие послеоперационной инфекции зависит не только от присутствия патогенной микрофлоры, но и от состояния иммунных механизмов защиты больного. Иммунологическая недостаточность является неотъемлемой частью патогенеза развития неспецифических инфекционных осложнений [3, 5, 7, 10, 15, 17, 18, 19]. Больные с ампутациями нижних конечностей на фоне сахарного диабета представляют группу особого риска возникновения хирургической инфекции из-за сопутствующего иммунодефицита [7, 10, 14, 18].

У пациентов с нарушением кровоснабжения дистальных отделов нижних конечностей и сахарным диабетом ампутации нижних конечностей нередко приходится выполнять в экстренном порядке. Традиционная профилактика хирургической инфекции однократным введением цефазолина в дозе 2 г внутримышечно за 1 час до операции не всегда оказывается эффективной. Как было показано ранее, однократ-

ное введение антибиотика с целью профилактики хирургической инфекции перед такими операциями не имеет преимуществ перед их многодневным применением [10, 11].

Для выявления факторов, способствующих развитию инфекционных осложнений после ампутаций нижних конечностей на уровне бедра у больных сахарным диабетом II типа, проанализированы результаты лечения 67 больных. В группу были включены больные, страдающие сахарным диабетом II типа, которым выполнялась ампутация на уровне бедра по поводу гнойно-септических заболеваний дистальных отделов конечностей, на фоне диабетической ангиопатии сосудов нижних конечностей. Не учитывались результаты лечения пациентов с окклюзией артерий подвздошно-бедренного сегмента, синдромом Лериша.

У всех пациентов наблюдалось сочетание диабетической ангиопатии сосудов нижних конечностей со следующими показаниями к ампутации нижней конечности (прогрессирование инфекции после трансметатарзальных ампутаций стоп, остеомиелит костей стоп,

обширные трофические язвы стоп, обширные гнойные раны после вскрытия флегмон голени, стоп).

Устанавливалась частота возникновения инфекционных послеоперационных осложнений в зависимости от тяжести состояния, массы тела больного, наличия сопутствующей патологии, а также степени компенсации сахарного диабета, длительности предоперационного нахождения в стационаре, наличия иммунодефицита.

Инфекция области оперативного вмешательства была у 40% пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом. В то же время нагноение культи у больных с компенсированным сахарным диабетом отмечалось лишь в 7% случаев. Обращает на себя внимание частота пневмоний в послеоперационном периоде у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом – также 40%, в то время как частота пневмоний у больных с компенсированным сахарным диабетом составляла 3,5%.

Кроме того, было установлено, что ведущим условием развития послеоперационных инфекционных осложнений при декомпенсированном сахарном диабете является выраженное угнетение иммунитета.

При анализе иммунограмм обращает на себя внимание более выраженный иммунодефицит в предоперационном периоде у больных с развившимися впоследствии послеоперационными инфекционными осложнениями по сравнению с пациентами с неосложненным течением послеоперационного периода. Статистически достоверно сниженным ($p < 0,05$) было абсолютное содержание зрелых Т-лимфоцитов у больных с развившимися инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде. Отмечается также без статистически значимых различий ($p > 0,05$) угнетение факторов неспецифического иммунитета у больных с осложненным инфекцией течением послеоперационного периода.

Для коррекции этих изменений проведён анализ существующих средств иммуноориентированной терапии. В настоящее время в клинической практике используется большое количество иммуномодуляторов, однако у большинства из них клинический эффект развивается медленно, что с учётом вышесказанного существенно ограничивает их использование для экстренной профилактики хирургической инфекции [4, 8, 9, 10, 12, 18]. Наиболее перспективным является использование препарата «ронколейкин» – дрожжевого, рекомбинантного, идентичного человеческому интерлейкину-2, иммуномодулирующее действие которого развивается уже в течение первых суток после введения. Кроме того, иммунологические изменения, которые характерны для интерлейкина-2, наилучшим образом позволили корректировать изменения, которые были выявлены у пациентов с развившимися послеоперационными инфекционными осложнениями [1, 2, 4, 6, 8, 9, 12, 16].

Материалы и методы исследования

С целью определения эффективности препаратов интерлейкина-2 предупреждать инфекционные осложнения у 30 пациентов с сахарным диабетом, которым выполнялись ампутации по поводу гангрены нижних конечностей, с целью профилактики хирургической инфекции, в дополнение к традиционной схеме профилактики вводили подкожно ронколейкин в дозе 0,5 мг (500 000 ME) за 30 минут до операции. В этой же дози-

ровке ронколейкин вводился на 3-и и 5-е сутки 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, с использованием только антибиотика.

Результаты исследования и их обсуждение

У 6 больных (20%) из группы, не получавших терапию ронколейкином, развились следующие инфекционные осложнения: нагноение послеоперационных ран (3 пациента), пневмония (2 пациента), восходящая уроинфекция (1 пациент), что потребовало курсового применения антибиотиков в послеоперационном периоде. В группе больных, получавших иммуностропную 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 преимущественно 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 относительного ($59,24 \pm 2,34\%$) и абсолютного ($1256,62 \pm 45,63$) содержания зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов (абсолютные значения – $35,27 \pm 0,97\%$, относительные – $537,6 \pm 26,8$) в основной группе по сравнению с контрольной группой: зрелые Т-лимфоциты (абсолютные значения – $35,27 \pm 0,97\%$, относительные – $537,6 \pm 26,8$) и Т-хелперы (абсолютные значения – $35,27 \pm 0,97\%$, относительные – $537,6 \pm 26,8$).

Таким образом, существенным фактором развития послеоперационной инфекции являются грубые нарушения в работе системы иммунитета. Эти нарушения наиболее выражены у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом. Применение ронколейкина в экстренной периоперационной иммунопрофилактике у больных сахарным диабетом при ампутации нижних конечностей на уровне бедра достоверно нормализует показатели клеточного иммунитета и уменьшает число случаев хирургической инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова В. Н., Попович А. М. Ронколейкин®. Опыт применения в хирургии и реаниматологии. – СПб: Альтернативная полиграфия, 2004. – 48 с.
2. Егорова В. Н., Смирнов М. Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием ронколейкина® – рекомбинантного интерлейкина-2 человека. Государственный университет, Санкт-Петербург, Россия. ООО «БИОТЕХ» // Terra medica. – 1999. – № 2. – С. 15–17.
3. Ефименко Н. А., Гучев И. А., Сидоренко С. В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. – Смоленск, 2004. – 78 с.
4. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клин. практике / Под ред И. Д. Столярова. – СПб: Сотик, 1999. – 169 с.
5. Козлов В. К. Эффективность иммунотерапии рекомбинантным IL-2 при инфекционной патологии // III Международный медицинский форум «Человек и инфекция». – Нижний Новгород, 13–16 марта 2002. – С. 258–260.

6. Лебедев В. Ф., Козлов В. К., Гаверилин С. В., Степанов А. В., Добрынин В. М. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм. – СПб: изд-во С.-Петерб. ун-та, 2002. – 72 с.

7. Новиков Д. К., Новикова В. И., Сергеев Ю. В., Новиков П. Д. Вторичные иммунодефицитные болезни // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 2. – С. 8–27.

8. Новиков Д. К., Сергеев Ю. В., Новикова В. И. Характеристики иммунофармакотерапевтических препаратов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 4. – С. 7–27.

9. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике / Под ред. В. А. Ступина, И. Е. Гридчик, А. Л. Коваленко. – М., 2005. – 55 с.

10. Профилактика гнойно-септических осложнений в стационарах хирургического профиля: Методическое пособие / Под редакцией И. И. Филатова, А. С. Ермолаева. – М., 1995. – 38 с.

11. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. – М., 2003. – 1008 с.

12. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. № 2. – С. 16–22.

13. 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.

14. Bharat D., Trivedi B. Prof. Diabetes and infection (2004). Endocrinologist, diabetonologist. Smt. N.H.L. Head department of endocrinology. Mun. medical college, Ahmedabad-6.

15. Culberstone W. R., Altemier W. A., Conzalez L. L. et al. Studies on the epidemiology of postoperative infection of clean operative wounds // Ann. surg. – 1961. – № 154. – P. 599–610.

16. Huland E., Heinzer H., Huland H. Inhaled interleukin-2 in combination with low-dose systemic interleukin-2 and interferon in patients with pulmonari metastatic renal-cell carcinoma: effectiveness and toxicity of mainly local treatment // J. cancer res. clin. oncol. – 1994. – № 120. – P. 221–228.

17. Lohde E., Muller S., Luck M., et al. Analysis of risk factors for postoperative infectious complications // Proc. 18-ht Int. congress «Recent advances in chemotherapy». – Stockholm, Sweden, 1993. – P. 728–729.

18. Notria A., Rubin R. H. Cytokines as potential vaccine adjuvans // Bioterapy. – 1994. – V. 7. – P. 261–269.

19. Sedlacek H.-H., Moroy I. Immune reactions: 15-21. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 1995.

Поступила 30.06.2010

**В. И. ИВАНОВ, Д. В. ИВАНОВ, А. Л. ЕЛФИМОВ,
Д. А. ПРОХОРСКИЙ, С. В. ТИТАРЕНКО, А. С. НИКИТИН**

ОСТРЫЙ ВНУТРИТКАНЕВЫЙ ГИПЕРТЕНЗИОННЫЙ СИНДРОМ: ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ЗАКРЫТЫХ ДИАФИЗАРНЫХ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Травматолого-ортопедическое отделение ГУЗ «Ростовская областная клиническая больница»,
Россия, 344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170, тел. (863) 2220368.
E-mail: travma@aaanet.ru*

В работе представлена классификация стадий развития острого внутритканевого гипертензионного синдрома (компаратмент-синдрома). Проведено клиническое исследование внутритканевого давления у пострадавших с переломами костей конечностей, основанное на собственном секционном исследовании точек введения игл в межфасциальное пространство. Приведенная методика исследования позволяет улучшить диагностику компартмент-синдрома и результаты лечения.

Ключевые слова: компартмент-синдром, внутритканевое давление, переломы костей конечностей.

V. I. IVANOV, D. V. IVANOV, A. L. ELFIMOV, D. A. PROKHORSKY, S. V. TITARENKO, A. S. NIKITIN

ACUTE COMPARTMENT SYNDROME: DIAGNOSTICS AND TREATMENT TACTICS AT CLOSED DIAPHYSEAL FRACTURES OF BONES OF EXTREMITIES

*Rostov state clinical hospital, traumatological department,
Russia, 344015, Rostov-na-Donu, Blagodatnaya str., 170, tel. (863) 2220368. E-mail: travma@aaanet.ru*

In this work is presented the classification of stages of development acute compartment-syndrome. Clinical research of interstitial pressure at patients with fractures of bones of the extremities, based on own sectional research of points of introduction of needles in interfascial space is conducted. The resulted technique of research allows to improve diagnostics of a compartment-syndrome and results of treatment.

Key words: compartment-syndrome, interstitial pressure, fractures of bones of the extremities.

Введение

В отечественной травматологической литературе в последние годы достаточно широко используется термин «острый внутритканевый гипертензионный синдром» (ОВТГС), который в иностранной литературе носит название «компаратмент-синдром», или «синдром

замкнутого пространства», [1, 2, 4, 8, 13, 14]. Компартмент-синдром – это состояние, при котором высокое внутритканевое давление (ВТД) в плотных костно-фасциальных пространствах нарушает (снижает) кровообращение в капиллярной системе и создает угрозу девитализации тканей [7].