

Иммуноткоррекция в комплексном лечении гнойно-септических осложнений сахарного диабета

Д.А. Абдуллоев, М.Х. Набиев, Ш.Ю. Юсупова, У.М. Бегаков, Б.М. Хафизов

Кафедра общей хирургии №2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В статье даётся оценка эффективности иммуноткоррекции в комплексном лечении больных с гнойно-септическими осложнениями (ГСО) сахарного диабета (n=136). Полученные результаты показывают, что препараты «Тимоцин» и «Тимогар» отечественного производства оказывают положительное влияние на течение послеоперационного периода у больных с ГСО сахарного диабета, сокращая длительность первой фазы воспаления и способствуя появлению здоровых грануляций, усиливают эпителизацию краёв раны и ускоряют процесс её заживления. Кроме того, данные препараты имеют преимущество перед тималином по выраженности и длительности иммуномодулирующего эффекта.

В результате применения оптимизированной хирургической тактики на фоне комплексной терапии в сочетании тимоцина и тимогара число высоких ампутаций удалось снизить с 16,6% случаев до 8,6% и летальность – с 8,8% до 3,2%. Положительные результаты от применения тимоцина и тимогара были отмечены у 91,4% больных. Средняя длительность лечения больных составила 16,9±2,0 койко-дня.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, гнойно-септические осложнения, сахарный диабет, препараты «Тимоцин» и «Тимогар»

Актуальность. Сахарный диабет (СД) является самым распространённым эндокринным заболеванием, уже принявшим форму всемирной неинфекционной эпидемии (Таджикистан не является исключением), и служит одной из частых причин инвалидизации и летальности. По данным ВОЗ, если в 2000 г. общая численность больных СД во всём мире составила 160 млн. человек, то предполагается, что к 2025 г. она превысит 350 млн. человек [1,2]. Проблема лечения хирургических инфекций мягких тканей в последние годы приобретает новое значение, что обусловлено, с одной стороны, неуклонным ростом числа больных с признаками вторичной иммунодепрессии, с другой – изменением структуры и свойств доминирующих микробных возбудителей [3-6]. Больные с СД представляют группу особого риска возникновения хирургической инфекции из-за выраженного иммунодефицита, глубоких нарушений микроциркуляции и нейротрофики [7-10]. Летальность при развитии тяжёлых некротических форм инфекции мягких тканей колеблется от 6% до 76% [10,11]. До настоящего времени взаимоотношения СД и хирургической инфекции остаются одной из наиболее сложных и важных проблем современной хирургии [12-15]. Высокая частота развития гнойных осложнений, снижение активности репаративных процессов, вовлечение в патологический процесс

факторов врождённого и клеточного иммунитета, свидетельствуют о необходимости включения в комплексное лечение больных с СД иммуномодулирующих препаратов, действие которых направлено на восстановление функционирования иммунной защиты, активизации процессов очищения раны и её репарации. Общеизвестно, что в условиях гнойного воспаления трудно достичь состояния полной компенсации СД, повышенное содержание сахара крови, в свою очередь, отрицательно влияет на фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов, макрофагов. В таких условиях без поддержки иммуномодулирующими препаратами очень трудно создать условия для оптимального заживления ран.

Цель исследования: повышение эффективности комплексного лечения больных с гнойно-септическими осложнениями сахарного диабета путём применения отечественных иммуномодуляторов тимоцина и тимогара.

Материал и методы. В хирургическом отделении ГКБ №3 г. Душанбе за период 2013-2014 гг. под наблюдением находились 136 больных с гнойно-септическими осложнениями сахарного диабета. Мужчин было 58 (42,6%), женщин – 78 (57,4%). Возраст больных варьировал от 38 до 84 лет. Наибольшее число



ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С Д ПО НОЗОЛОГИИ

Виды поражения	Число больных (абс.; %)		Всего
	Основная группа (n=92)	Контрольная группа (n=44)	
Синдром диабетической стопы	58 (63%)	28 (63,6%)	86 (63,2%)
Флегмоны	23 (25%)	11 (25%)	34 (25%)
Карбункулы	11 (11,9%)	5 (11,3%)	16 (11,7%)
Итого	92 (100%)	90 (100%)	136 (100%)

больных – в возрасте от 42 до 73 лет. Длительность заболевания с момента его выявления колебалась до 21 года. Абсолютное большинство (96,8%) пациентов страдали тяжелой формой сахарного диабета, т.е. СД II типа (СД I типа – у 3,2%). Необходимо также отметить, что пациенты поступили в клинику с выраженными клиническими признаками заболевания и гипергликемией от 8,8 до 20 ммоль/л, а у 64 больных – гипергликемия сопровождалась глюкозурией до 4-6%.

Тяжесть течения СД усугублялась сопутствующими заболеваниями (ИБС, артериальная гипертония, инсульт, недостаточность мозгового кровообращения) у 88 (64,7%). Кроме того, 48 (35,2%) пациентов были переведены из других лечебных учреждений для проведения ампутации конечностей.

По характеру поражения (табл.1): осложнённые формы синдрома диабетической стопы были выявлены у 86 (63,2%) больных, флегмона – у 34 (25,0%), карбункулы – у 16 (11,7%). Гнойно-некротический процесс всегда сопровождался эндотоксикозом с нарушением функций органов и систем. Всё это подтверждают всесторонние обследования пациентов.

Основными причинами госпитализации больных и обращения за хирургической помощью были прогрессирующие гнойно-воспалительные и некротические процессы. У большинства пациентов гнойно-некротические процессы не ограничивались одной областью, а имели тенденцию к распространению по ходу сухожильных влагалищ.

Всем больным при поступлении проведено комплексное обследование, включая клинико-лабораторное, инструментальное, микробиологическое и цитологическое исследования для определения степени распространения гнойно-некротического процесса и оценки степени ишемии нижних конечностей.

С целью оценки эффективности методов лечения пациенты с СД были разделены на три группы: I – 47 больных, получавших традиционное лечение с учётом осложнений СД и наличием сопутствующих заболеваний, которым назначалась диета, инсулино-

терапия, витаминотерапия, антиагреганты, с целью стимуляции иммунитета – тималин;

II группа – 54 пациента, которые наряду с традиционным лечением, получали инъекции тимоцина, ежедневно 1 раз в дозе 1,0 мл (157 мкг) в течение 10 дней. Тимоцин представляет собой координационное соединение синтетического дипептида изолейцил-триптофана с ионом цинка;

III группа – 35 больных, которым на фоне традиционной терапии назначалась инъекция тимогара (ежедневно 1 раз в дозе 1,0 мл (100 мкг) в течение 10 дней). Тимогар представляет собой синтетический пептид изолейцил-триптофан. Побочные эффекты от применения этих препаратов не наблюдались. Хирургическое вмешательство у всех групп больных сочеталось с назначением антибиотиков широкого спектра действия.

Для оценки эффективности лечения и сравнения полученных результатов исследования проводили у больных при поступлении в стационар, на 10 сутки лечения и при выписке из стационара. Эффективность лечения также оценивали по выраженности местных признаков воспаления (гиперемия окружности ран, появление грануляционной ткани, выраженность отёков вокруг ран и некроз тканей). При этом учитывали сроки очищения раны от некротических тканей и появления здоровой грануляционной ткани, а также сокращение размеров и площадь раны.

Состояние больных при поступлении и контроль за его динамикой, и течение раневого процесса оценивали по данным клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Объём поражения магистральных артерий нижних конечностей диагностировали с помощью дуплексного сканирования, иммунологическое исследование клеточного и гуморального звеньев иммунитета – методом ИФА на аппарате Cobase-411 и Cobas INTEGRA 400 plus.

Результаты и их обсуждение. Во всех группах больных при поступлении отмечалось повышение показателей иммунограммы в 2 раза относительно нормальной величины, в ране имелись некротизи-

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Показатель	Норма	До лечения	На 10-е сутки		
			I группа (тималин)	II группа (тимоцин)	III группа (тимогар)
T-лимфоциты CD 3	55,00-69,00	40	43	58	59
T-хелперы CD 4	34,00-44,00	24	30	43	43
T-супрессоры CD 8	17,00-23,00	15	17	22	23,1
B- лимфоциты CD 20	18,00-30,00	30	21	30	30
Апоптоз CD 95	25,00-35,00	36	27	35	34
Рецептор kIL-2 CD 25	13,00-25,00	14	15	25	24,6
Рецептор пролиферации CD 71	15,00-25,00	10	13	24	23,9
Фагоцитоз CD 32	40,00-60,00	39	42	59	60
NK-клетки CD 16	6,00-12,00	3	5	11	11,8
Ig A	0,61-3,48	3,56	3,61	3,50	3,40
Ig G	5,49-15,84	8,95	9,51	11,1	15,1
Ig M	0,23-2,59	076	1,1	2,38	2,4

рованные участки и частично лизированные ткани. Сроки очищения ран от некротических тканей в I группе составили 14-16 суток. Появление признаков грануляции наблюдалось через 14 суток.

Во II группе очищение раны наблюдалось на 10-12 сутки, уменьшение отёков, гиперемии и появление признаков грануляции – на 12-14 сутки. У больных III группы сроки очищения раны от гнойно-некротических тканей составили 8-10 суток. Отёк, гиперемия вокруг раны купировались на 4-6 сутки. Грануляционная ткань появилась через 9 суток.

Клиническую эффективность иммунокоррекции путём введения в комплекс консервативной терапии пациентов тимоцина и тимогара наблюдали у II и III группы больных по сравнению с традиционной терапией, что способствовало более выраженному повышению гуморального иммунитета и активации функциональной активности B-клеток, NK-клеток и фагоцитоза (табл.2).

Расширенное иммунологическое исследование выявило изменения во всех звеньях иммунной защиты. На фоне нормального содержания в крови CD3 снижалось содержание CD20, CD16, CD4, CD32, отмечался T-иммунодефицит, угнетение функции T-лимфоцитов, а также гиперактивация фагоцитарной функции. Концентрация в крови IgA, IgG и IgM в 50% случаев оставалась в норме, что говорит о слабом иммунном ответе. У 90% больных после ежедневной инъекции тимоцина в дозе 1,0 мл (157 мкг) и тимогара 1 раз ежедневно в дозе 1,0 мл (100 мкг), показатели IgM, IgG и IgA нормализовались к 8-10 суткам. Микробный пейзаж раны в 67,4%

был представлен полимикробной ассоциативной флорой. Наиболее часто преобладали ассоциации стафилококка с грамотрицательной микрофлорой (клебсиелла, энтеробактерии). В 32,6% наблюдений микрофлора была представлена в виде монокультуры *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Proteus*.

Клиническое исследование показало, что при использовании тимоцина и тимогара на 3-4 сутки лечения у больных проходили болевые ощущения, на 5-6 день – уменьшились отёк, гиперемия тканей вокруг раны и гноеечение. На 9-10 день лечения отмечалось очищение раны от гнойно-некротических тканей и параллельно наблюдался рост грануляционной ткани. Динамический микробиологический контроль на 7 и 14 сутки после операции показал отрицательные посевы на 14 сутки в 82% случаев.

Анализ результатов цитологического исследования показал, что в первые сутки после хирургического вмешательства в цитограммах у всех больных, определялось большое количество дегенеративно-изменённых, полиморфно-ядерных лейкоцитов. Количество сегментоядерных лейкоцитов достигало 80%. По мере очищения гнойных ран от некротических масс, в цитограммах уменьшалось количество дегенеративно-изменённых, полиморфно-ядерных лейкоцитов, увеличивалось количество молодых форм нейтрофильных лейкоцитов с нормальной структурой и чёткими контурами. В целом, у больных анализ динамики клеточных элементов цитограмм отражает благоприятное течение раневого процесса и соответствует воспалительному и воспалительно-регенераторному типу.



На фоне проводимого комплексного лечения больных СДС с применением тимоцина и тимогара была отмечена значительная положительная динамика раневого процесса. Клиническое исследование показало, что к 7 дню от начала курса прекратилось гноеетечение у 31 больного, раны очистились и открылись грануляцией с активной краевой эпителизацией. У остальных 33 больных уменьшение гноеетечения было отмечено к 9 дню.

В результате применения оптимизированной хирургической тактики на фоне комплексной терапии в сочетании тимоцина и тимогара число высоких ампутаций удалось снизить с 16,6% случаев до 8,6% и летальность – с 8,8% до 3,2%. Положительные результаты от применения тимоцина и тимогара были отмечены у 91,4% больных. Средняя длительность лечения больных составила 16,9±2,0 койко-дня.

Полученные нами результаты показали, что препараты «Тимоцин» и «Тимогар» отечественного производства оказывают положительное влияние на течение послеоперационного периода у больных с гнойно-септическими осложнениями сахарного диабета, сокращая длительность первой фазы воспаления и способствуя появлению здоровых грануляций, усилению краевой эпителизации раны, чем ускоряют процесс её заживления. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение данных препаратов у обследованных групп больных. Кроме того, они имеют преимущество перед тималином по выраженности и длительности иммуномодулирующего эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амбросимова О.С. Профилактика развития вторичных некрозов ран у больных сахарным диабетом II типа после малых операций на стопе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.С.Амбросимова. – М. – 2006. – 23с.
2. Дибиров М.Д. Результаты хирургического лечения диабетической стопы у геронтологических больных / М.Д.Дибиров [и др.] // Хирургия. – 2006. – № 9. – С.46-48.
3. Комбинированная озонотерапия в лечении инфекционных заболеваний мягких тканей у больных сахарным диабетом / Ю.С.Винник [и др.] // Журнал хирургия. – 2015. – № 2. – С. 63-69.
4. Результаты мониторинга состава возбудителей хирургической инфекции кожи и мягких тканей / Ю.С. Винник [и др.] // Мед. академ. журн. – 2010. – № 5. – С.84-85.
5. Прошин А.В. Состояние иммунного статуса и динамика раневого процесса у больных с осложнёнными формами синдрома диабетической стопы / А.В.Прошин // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2012. – № 67. – С.74-77.
6. Paster I. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection / I.Paster [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P.56-62.
7. Багненко С.Ф. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / С.Ф.Багненко [и др.] // Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, А.О.Жукова [и др.]. – М.: Боргес. – 2009. – 89с.
8. Динамика локальной экспрессии коннексина-43 и рецепторов основного фактора роста фибробластов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей на фоне сахарного диабета // Ю.С.Винник [и др.] // Вестник хирургии. – 2014. – № 4. – С. 47-52.
9. Sreeramoju P. Recurrent skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus* requiring operative debridement / P.Sreeramoju [et.al.] // Am. J. Surg. – 2011. – Vol.201, № 2. – P.216-220.
10. Krieg A. Necrotizing fasciitis: microbiological characteristics and predictors of postoperative outcome / A.Krieg [et al.] // Eur. J. Med. Res. – 2009. – Vol. 14, № 1. – P.30-46.
11. Cardoso C.R. Macro and microvascular complications are determinants of increased infections-related mortality in Brazilian type2 diabetes mellitus patients / C.R.Cardoso, G.F.Salles // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 75, № 1. – P.51-58.
12. Набиев М.Х. Современные подходы в лечении осложнённых форм синдрома диабетической стопы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Х.Набиев. – Душанбе. – 2009. – 22с.
13. Особенности нарушений системы гемокоагуляций и их коррекция у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / А.М. Светухин [и др.] // Хирургия. – 2006. – № 10. – С. 30-34.
14. Шагинян Г.Г. Некротизирующий фасцит: ранняя диагностика и хирургическое лечение / Г.Г.Шагинян, М.Н.Чеканов, С.Г.Штофин // Сибирское мед. обозрение. – 2011. – № 5. – С.55-59.
15. Abrahamian F.M. Management of skin and soft-tissue infections in the emergency department / F.M.Abrahamian, D.A.Talan, G.J.Moran // Infect. Dis. Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 22, № 1. – P.89-116.



Summary

Immunomodulatory effect in complex treatment of septic complications of diabetes

D.A. Abdulloev, M.H. Nabiyev, Sh.Yu. Yusupova, U.M. Begakov, B.M. Hafizov
Chair of General Surgery №2 Avicenna TSMU

The effectiveness of immune combined treatment of patients with septic complications (SC), diabetes mellitus (n=136) is assessed in this thesis. The results show the domestic production medications «Timotsin» and «Timogar» have a positive effect on postoperative currency in patients with SC diabetes, reducing the duration of the first phase of inflammation and promoting the emergence of healthy granulation, increase marginal epithelization wounds and force the healing process. In addition, these medications have an advantage over Timalin on the severity and duration of an immunomodulatory effect.

As a result of the optimized surgical combined therapy using Timotsin and Timogar high rate of amputations has been reduced from 16,6% to 8,6% of cases and mortality rate - from 8,8% to 3,2%. Positive results from the use of Timotsin and Timogar were noted in 91,4% of patients. The average duration of treatment was 16,9±2,0 bed days.

Key words: diabetic foot syndrome, purulent-septic complications, diabetes, drugs «Timotsin» and «Timogar»

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Бегаков Умеджон Махмаджонович –
аспирант кафедры общей хирургии №2 ТГМУ;
Таджикистан, г. Душанбе, ул. Акад. Раджабовых, 6/2
E-mail: begakov84@mail.ru