

*На правах рукописи*

**БОРИСОВ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ**

**ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЦИТОКИНОВ  
В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА  
ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

14.00.37 — анестезиология и реаниматология

Автореферат на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск - 2007

Работа выполнена в группе эфферентной терапии Отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

*Научный руководитель:*

доктор медицинских наук

Мухоедова Тамара Валерьяновна

*Официальные оппоненты:*

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук

Верещагин Евгений Иванович  
Струнин Олег Всеволодович

*Ведущая организация:*

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (664079, г. Иркутск, м/н Юбилейный, 100)

Защита состоится 28 марта 2007 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при Федеральном государственном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Адрес: г. Новосибирск-55, ул. Речкуновская, 15, *e-mail: diss@meshalkinclinic.ru*

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «ННИИПК Росздрава»

Автореферат разослан 27 февраля 2007 года

Ученый секретарь совета по защите  
докторских и кандидатских диссертаций  
доктор медицинских наук

Ленько Е.В.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИК	искусственное кровообращение
ИРИ	иммунорегуляторный индекс, отношение CD4 к CD8
ИЭ	инфекционный эндокардит
иНСТ	индуцированный нитросинего тетразолия тест
сНСТ	спонтанный нитросинего тетразолия тест, % (НСТ)
Нф	нейтрофилы
Л	лейкоциты
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОСН	острая сердечная недостаточность
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПОН	полиорганная недостаточность
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ППС	приобретенный порок сердца
РРН	резерв реактивности нейтрофилов
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome
CD3	общая популяция Т-клеток (CD4, CD8)
CD16	натуральные киллеры (NK-клетки)
CD22	В -лимфоциты
G-CSF	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
IL-2	интерлейкин-2
ICAM-1	межклеточная молекула адгезии –1
IFN- $\gamma$	интерферон- $\gamma$
NYHA	Нью-Йоркская Академия Сердца
Pg E	простагландин E
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TNF- $\alpha$	фактор некроза опухолей альфа
sTNF-R	растворимые рецепторы фактора некроза опухолей альфа

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде до настоящего времени являются одним из факторов, оказывающим негативное влияние на результаты хирургической коррекции приобретенных пороков сердца (ППС) на фоне активного инфекционного эндокардита.

Несомненная актуальность этой проблемы в кардиохирургии обусловлена высокой частотой инфекции, сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН) в структуре госпитальной заболеваемости и летальности, особенно у больных инфекционным эндокардитом (ИЭ). Это связано как с исходным скомпрометированным иммунным статусом, так и с хирургической агрессией, повышенным риском нозокомиальной инфекции у этой категории больных. Характерная для этой категории кардиохирургических пациентов исходная иммунодепрессия усугубляется в послеоперационном периоде за счет высокой травматичности, длительности оперативного вмешательства, искусственного кровообращения. У больных с активным инфекционным эндокардитом необходимость в протезировании составляет до 40%, а каждая повторная операция значительно увеличивает риск тяжелых осложнений, а также ухудшает прогноз и послеоперационное течение (Kollef M., et al. 1997).

Пролонгированное течение инфекционных осложнений с полиорганными дисфункциями или без таковых представляет серьезную проблему для лечения. Общая летальность, несмотря на современную мощную антибактериальную терапию, при активном первичном и вторичном ИЭ после протезирования клапанов сердца по данным литературы достигает до 20-25% (Braun S., et al. 2000; Kim N., et al. 2000). Недостаточная эффективность традиционной антибактериальной терапии часто связана с быстрым формированием резистентности микрофлоры. На фоне персистирующего иммунодефицита также возрастает риск нозокомиальной инфекции.

Недостаточная эффективность лечебных усилий может являться следствием неясности патофизиологических механизмов воспаления и адаптационного иммуногенеза после операции, отсутствием способов прицельной коррекции нарушенных звеньев гомеостаза.

В связи с этим разработана оптимальная методика экстракорпоральной иммунокоррекции с использованием препаратов рекомбинантных цитокинов у больных с ИЭ является актуальной и перспективной для улучшения послеоперационного течения заболевания и улучшения общих результатов кардиохирургической реабилитации.

В литературе не найдено данных о применении рекомбинантной цитокинотерапии в кардиохирургии на достаточной по численности группе больных. Также следует отметить отсутствие данных об особенностях

действия рекомбинантной цитокиноterapiи (нейпоген, ронколейкин) у кардиохирургических пациентов.

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность и влияние экстракорпоральной иммуномодуляции рекомбинантными цитокинами интерлейкином-2 и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором у больных приобретенными пороками сердца с инфекционным эндокардитом в послеоперационном периоде на динамику показателей иммуновоспалительной реактивности.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать динамику некоторых параметров иммуновоспалительной реактивности (показатели клеточного и гуморального иммунитета, содержание двух провоспалительных цитокинов) в послеоперационном периоде у больных приобретенными пороками сердца с инфекционным эндокардитом.
2. Оценить целесообразность и эффективность иммуномодуляции с использованием рекомбинантных цитокинов в комплексном лечении больных приобретенными пороками сердца с инфекционным эндокардитом в послеоперационном периоде.
3. Определить критерии эффективности лечения, показания, противопоказания для рекомбинантной цитокиноterapiи.
4. Разработать практическую методику экстракорпоральной иммуномодуляции для кардиохирургических больных в послеоперационном периоде

**Научная новизна**

Впервые на основании исследования с достаточно большим числом наблюдений установлена эффективность рекомбинантной цитокиноterapiи у больных приобретенными пороками сердца с инфекционным эндокардитом в послеоперационном периоде. Клиническая эффективность отмечалась в 52%.

Изучена динамика двух цитокинов у больных с инфекционным эндокардитом в послеоперационном периоде. Впервые установлена характерная особенность цитокинового статуса в послеоперационном периоде – дефицит интерлейкина-2 как одна из причин формирования компенсаторного противоспалительного ответа и длительной иммунодепрессии. Найдены некоторые особенности действия препаратов рекомбинантных цитокинов у кардиохирургических больных приобретенными пороками сердца в послеоперационном периоде.

Впервые определены показания и критерии выбора для рекомбинантной цитокинотерапии у больных приобретенными пороками сердца с инфекционным эндокардитом. Установлена эффективность метода в улучшении клинического течения и исходов инфекционного эндокардита у больных приобретенными пороками сердца в послеоперационном периоде. Выделены критерии отбора и показания для рекомбинантной цитокинотерапии у кардиохирургических больных приобретенными пороками сердца.

### ***Практическая значимость***

Разработана методика клинического применения экстракорпоральной иммуномодуляции с использованием рекомбинантных цитокинов, позволяющая улучшить результаты при комплексном лечении пациентов с приобретенными пороками сердца с инфекционным эндокардитом в послеоперационном периоде. Разработаны показания и критерии отбора для экстракорпоральной иммуномодуляции в послеоперационном периоде.

### ***Достоверность выводов и рекомендаций***

Достаточное число клинических наблюдений (67), проведение научного анализа с применением современных методов статистики, свидетельствует о высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

### ***Краткая характеристика материала и методов исследования.***

Проведено проспективное обследование 67 больных, в возрасте от 19 до 60 лет, оперированных в условиях искусственного кровообращения в ФГУ «ННИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина Росздрава» с 2000 по 2004 гг.

Критериями отбора в исследование были: наличие у больных инфекционного эндокардита по критериям Duke (1994) при первичном инфекционном эндокардите или модифицированным критериям Duke при протезном эндокардите, соответствующих категории «достоверный», а также проведенная оперативная коррекция клапанных пороков.

Пациентам основной группы (n 31) после операции с 2 суток дополнительно проводили курс экстракорпоральной иммуномодуляции из двух процедур с использованием рекомбинантного отечественного препарата интерлейкин-2 (ронколейкин). Критерии исключения: возраст менее 15 и

старше 65 лет, летальный исход в течение первых 2 суток после операции, сопутствующее новообразование, наличие противопоказаний к экстракорпоральной иммуномодуляции (таблица 2). Контрольная группа (n 30) получала традиционную консервативную терапию. Рандомизация проводилась парным методом. Отдельную группу составили 6 пациентов получавших экстракорпоральную иммуномодуляцию с использованием препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (нейпоген).

Лабораторные методы исследования включали основные звенья иммунновоспалительного ответа: число лейкоцитов в крови ( $L \times 10^9$ ), относительное и абсолютное число нейтрофилов (Нф, % и кл/мл), показатели клеточного и гуморального иммунитета, системный уровень 2 цитокинов: интерлейкина -2 (IL-2) и интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ).

Содержание цитокинов IL-2 и IFN- $\gamma$  в плазме (пг/мл) исследовано у 41 больных в НИИ клинической иммунологии СО РАН электрохемилюминисцентным методом с использованием моноклональных антител фирмы «R&D system» (Великобритания). Пятнадцать из 41 больных составили контрольную группу, 26 пациентам проводилась иммуномодулирующая терапия.

Состояние иммунного статуса оценивалось у 67 больных по относительному (%) и абсолютному (клеток/мл) количеству лимфоцитов, Т-популяции (CD3) и субпопуляций Т-хелперов (CD4) и Т-супрессоров (CD8), В-популяции (CD22) лимфотоксическим методом с использованием моноклональных антител. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определялся соотношением относительного числа CD4 к CD8, за нормальный уровень принимался показатель 1,2-1,6. У всех больных определялись ЦИК (о.е.) и содержание иммуноглобулинов (Ig, г/л) А, М, G в сыворотке крови нефелометрическим методом с использованием наборов фирмы «Синтеко» (г. Москва). Для оценки метаболической активности полиморфноядерных нейтрофилов у 67 больных исследован спонтанный и стимулированный тест с окраской нитросиним тетразолием (НСТ-тест, %). Разница между индуцированным (иНСТ) и спонтанным (сНСТ) НСТ-тестом считалась показателем резерва реактивности нейтрофилов (РРН).

**Использованное оборудование:** Центрифуга «РС-06» (Россия), нагреватель для растворов «PD-Thermosafe plus» («Fresenius», Германия).

### ***Личный вклад***

Автор лично разработал методику для экстракорпоральной иммуномодуляции, применяемую в НИИПК. Им выполнены все процедуры экстракорпоральной иммуномодуляции, включенные в настоящее исследование.

### ***Апробация работы и публикации по теме диссертации***

Основные положения, выводы и практические рекомендации опубликованы. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 2 статьи в центральной печати.

### ***Структура диссертации***

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц и иллюстрирована 5-ю рисунками. В указателе литературы представлены 84 источника отечественных и зарубежных авторов. Работа состоит из введения, содержащего необходимые рубрики, обзора литературы, 4 глав собственного материала, завершают традиционные разделы: «Выводы», «Практические рекомендации», «Литература».

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

1. Для больных приобретенными пороками сердца, осложненными инфекционным эндокардитом, в послеоперационном периоде характерны выраженные нарушения клеточного звена иммунитета, заключающиеся в дисфункции нейтрофилов, пролонгированной депрессии пролиферативной и функциональной активности Т-лимфоцитарного звена.
2. Для больных приобретенными пороками сердца с инфекционным эндокардитом в послеоперационном периоде характерен выраженный дефицит интерлейкина-2 являющийся одной из причин сдвига поляризации Th1 в сторону Th2 и иммунодепрессии с повышенной инфекционной заболеваемостью.
3. Применение методики экстракорпоральной иммуномодуляции с использованием рекомбинантной цитокинотерапии интерлейкином-2, гранулоцитарным колониестимулирующим фактором у больных приобретенными пороками сердца с инфекционным эндокардитом в раннем послеоперационном периоде оказывает умеренный противовоспалительный эффект, способствует восстановлению функциональных резервов клеточного иммунитета, что приводит к снижению количества инфекционных осложнений в 1,5 раза.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Проведено проспективное обследование 67 больных, в возрасте от 16 до 65 лет, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца на фоне ИЭ. Все пациенты рандомизированы парным методом. Основная группа (31 больных) с 2-4 суток после операции получала курс ЭИМ из 2 сеансов с использованием 1 млн. ЕД ронколейкина. Контрольная группа (30 пациентов) получала традиционную терапию. 6 пациентов с 2-4 суток после операции получали курс ЭИМ из 2 сеансов с использованием 30 млн. ЕД нейпогена (филграстим).

Во всех группах исключались другие фармакологические иммунокорректоры, а также экстракорпоральные методы гемокоррекции (ультрафиолетовое облучение крови, плазмаферез), также критерием исключения была тяжелая полиорганная недостаточность.

В объем лабораторного обследования вошли показатели развернутой иммунограммы, содержание интерлейкина-2 и интерферона- $\gamma$ , определяемых электрохемилюминисцентным методом.

По основным до-, интра-, и исходным послеоперационным параметрам исследуемые группы были сопоставимы:

Таблица 1

Частота и характер послеоперационных осложнений

Характер осложнений	группа ронколейкина		группа нейпогена	контрольная группа		
	Число больных	%		Число больных	%	
Всего осложнений	25	80 %	5	25	83 %	
Сердечная недостаточность	6	19	2	5	16,7	
Респираторная недостаточность	4	13	1	3	10	
Нагноения	внекардиальные	2	6,4	–	3	10
	интракардиальные	2	6,4	1(6)	3	10
Почечная, печеночная недостаточность	4	12,9	–	3	10	
Нарушения ритма	4	12,9	1(6)	5	16,6	
Кровотечение	1	3,2	–	1	3,3	
ОНМК, тромбоэмболия	1	3,2	–	1	3,3	
Острый инфаркт миокарда	1	3,2	–	1	3,3	

В эпидемиологии ИЭ преобладала Грамм - положительная микрофлора (65%) с высокой частотой микст – инфекции (22%). Достоверных различий между группами в частоте и характере микрофлоры не зарегистрировано

Методика рекомбинантной цитокиноterapiи была модифицирована в экстракорпоральный метод обработки клеточной массы с целью минимизации побочных эффектов у кардиохирургических больных

Методика экстракорпоральной иммуномодуляции:

- **Эксфузия** крови в объеме 3-4 мл/кг (не более 300 мл) в течение 15-20 минут.
- **Обработка** после отделения плазменной части крови центрифугированием, к клеточной массе добавлялся препарат ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2) в дозе 10 – 20 тыс. ЕД/кг. (1млн. ЕД). У 6 пациентов добавлялся препарат нейпоген (рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) в дозе 30 млн. ЕД. Клеточная масса инкубировалась в течение 60 минут в термостате при температуре 37 градусов Цельсия.
- **Инфузия** обработанной клеточной массы в течение 40-50 минут.
- **Курс лечения** 2 сеанса с интервалом 1-2 дня

#### *Результаты лечения*

Анализ клинических данных показал следующее. Продолжительность лихорадки в основной группе по сравнению с контрольной была достоверно меньше на 3 суток, а длительность госпитализации без достоверной разницы с контрольной группой.

Частота послеоперационных неинфекционных осложнений между группами достоверно не различалась (табл.1), в их структуре преобладала сердечная недостаточность 19%, реже почечные и печеночные дисфункции. Таким образом, курс ЭИМ с ронколейкином не провоцировал развитие неинфекционных осложнений, включая сердечную, почечную недостаточность.

Сравнительная динамика показателей клеточного иммунитета по CD3, CD4, CD8, NK представлялась очень важной в оценке эффективности иммуномодулирующей терапии, особенно с использованием рекомбинантного ИЛ-2 оказывающего наиболее выраженное влияние на Т-клеточное звено иммунитета.

Таблица 2

Динамика относительного содержания лимфоцитов у больных с инфекционным эндокардитом в послеоперационном периоде

Показатели		n	Сутки после операции		
			2-4 сутки	5-7 сутки	12-14 сутки
Лф, % (19-37%)	Основная группа	31	17,34±11,14	22,93±9	23,09±7,16
	Контрольная группа	30	17,37±11,67	22,08±11,95	22,66±10,6
	Группа нейпогена	6	23,3±7,3	19,5±9,3	22,8±4,5
CD3, % (18-33%)	Основная группа	31	44,1±4,9	47,78±5,83	45,78±5,11
	Контрольная группа	30	45,47±6,5	46,14±5,62	48,28±6,5
	Группа нейпогена	6	58,3±8	58±3	59,2±4
CD3, кл/мл (1000-3000 кл/мл)	Основная группа	31	1538*±304	1943*±383	1747±360
	Контрольная группа	30	1640±417	1553±345	1432±304
	Группа нейпогена	6	1460±684	1201±624	1171±728

достоверность различий внутри групп: \*  $p < 0,05$  ;

В исходных данных наиболее характерными сдвигами было найдена пролонгированная лимфопения преимущественно за счет субпопуляций CD3, CD4 без значимых различий между группами.

При анализе динамики общего пула лимфоцитов CD3 было отмечено статистически значимое различие на 2-м этапе исследования непосредственно после окончания курса ЭИМ с ронколейкином (Рис.1). По сравнению с контрольной группой прирост клеточного пула составил 25% с четкой тенденцией к нормализации абсолютных показателей. В противоположность этому в контрольной группе отмечалась обратная динамика, различия сохранялись и на 3-м этапе исследования.

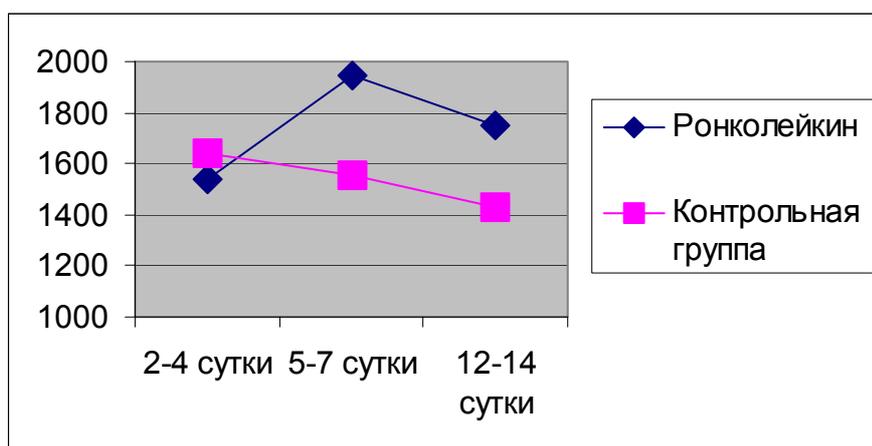


Рис.1: Сравнительная динамика абсолютного содержания CD3 в группе ронколейкина и в контроле.

При оценке динамики Т-хелперов (таблица 3), маркером которых является CD-4, также как и при динамике CD-3, максимальные различия отмечались на 2 м этапе исследования достигавшие достоверности (Рис.2).

Таблица 3

Сравнительная динамика абсолютных показателей CD4, CD8, NK у больных с инфекционным эндокардитом в послеоперационном периоде

Показатели		n	Сутки после операции		
			3-4 сутки	5-7 сутки	12-14 сутки
CD4 600- 1000 кл/мл	Основная группа	31	398*±155	545*±286	462,5±271
	Контрольная группа	30	324±127	353±179	389±129
	Группа нейпогена	6	326±201	334±191	375±271
CD8 300- 700 кл/мл	Основная группа	31	285±111	335,7±181	315,9±124
	Контрольная группа	30	196±144,4	139±70,8	152±79,6
	Группа нейпогена	6	224±132	187±112	169±92
CD16 100- 500 кл/мл	Основная группа	31	215,5*±123	298*±144	243±135
	Контрольная группа	30	210,2±162	225,3±148	238±183
	Группа нейпогена	6	198±138	213±138	208±124

достоверность различий внутри групп: \* $p < 0,05$ ;

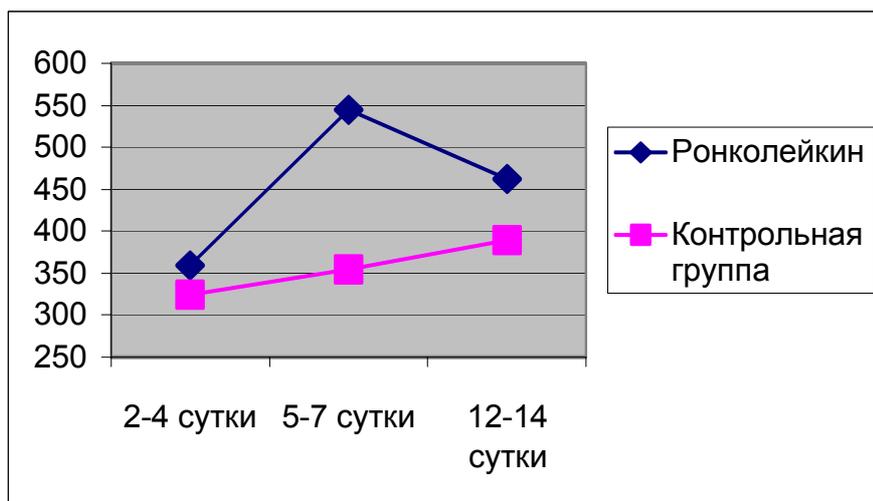


Рис.2 Сравнительная динамика абсолютного содержания CD4 в группе ронколейкина и в контроле.

CD16 (натуральным киллерам) уделяется отдельное внимание в оценке иммунного статуса, как клеткам, отвечающим за неспецифическую резистентность организма как вне- так и внутриклеточным возбудителям. Высокая достоверность различий отмечалась на 2-м этапе исследования на 5-7 сутки (Рис.3). Безусловно, повышение неспецифической резистентности в эти сроки послеоперационного периода оказывает значительное влияние в отношении снижения инфекционных осложнений у тяжелой категории кардиохирургических больных.

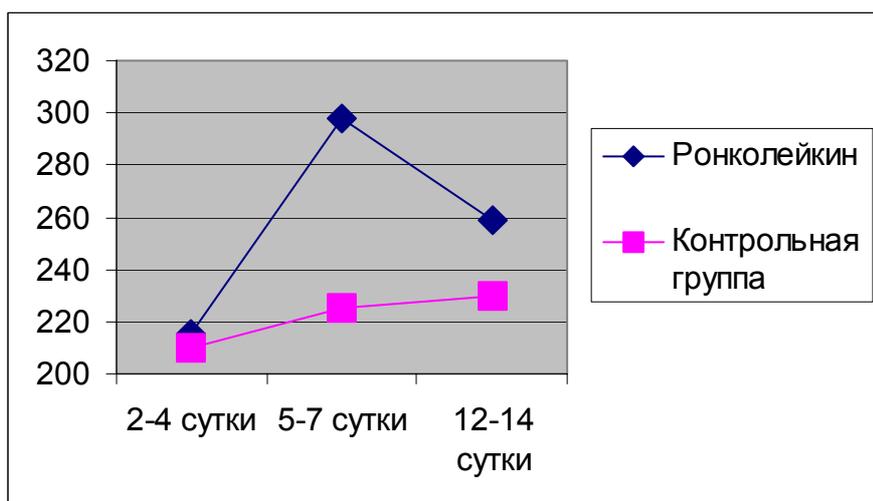


Рис.3 Сравнительная динамика абсолютного содержания CD16 в группе ронколейкина и в контроле.

Оценивая динамику, ЦИК можно было судить как об изменениях антигенной нагрузки, так и о функциональной активности моноцитарно-макрофагального звена, ответственного за элиминацию иммунных комплексов. В группе ронколейкина отмечалась тенденция к снижению содержания ЦИК без достоверных различий между этапами, в то время как в контрольной группе к 3-му этапу эти показатели достоверно нарастали, что свидетельствовало о недостаточности клеточного звена иммунитета у этих пациентов.

Таблица 4

Динамика уровня ЦИК у больных с инфекционным эндокардитом в послеоперационном периоде

Показатели		N	Сутки после операции		
			2-4 сутки	5-7 сутки	12-14 сутки
ЦИК (0-55 о.ед.)	Основная группа	31	81,2±69,5	79±35,5	75,3±32,6
	Контрольная группа	30	78,36*±61,4	83,48±66,53	89,08*±67,66
	Группа нейпогена	6	69,4±48,3	72,34±51	64,5±38,9

различия внутри групп: \*  $p < 0,05$ ;

По данным НСТ-теста, после курса ЭИМ не отмечалось достоверного увеличения спонтанной кислород-продуцирующей активности Нф как в группе ронколейкина, так и в контрольной группе на всех этапах исследования. Таким образом, следует заключить, что терапия с использованием ИЛ-2 не оказывала четкого влияния на нейтрофильное звено иммунитета. В отношении нейпогена было отмечено выраженное улучшение показателей НСТ как по показателям спонтанной, так и индуцированной продукции, что свидетельствует о возможной перспективности этого препарата в восстановлении сниженной функции нейтрофилов, как одной из причин дефицита неспецифической резистентности организма в п/о периоде. Таковы были изменения в эффекторном звене иммунитета.

В медиаторном звене:

Анализ динамики цитокинов ИЛ-2 и не выявил зависимостей системного содержания ИЛ-2 от проводимого лечения (Рис.4). У большинства (в 80%) обследованных имелись признаки резко сниженной продукции ИЛ-2 на всех этапах исследования. В целом это свидетельствует о депрессии Т-хелперных лимфоцитов первого фенотипа, отмечаемого во всех исследуемых группах.

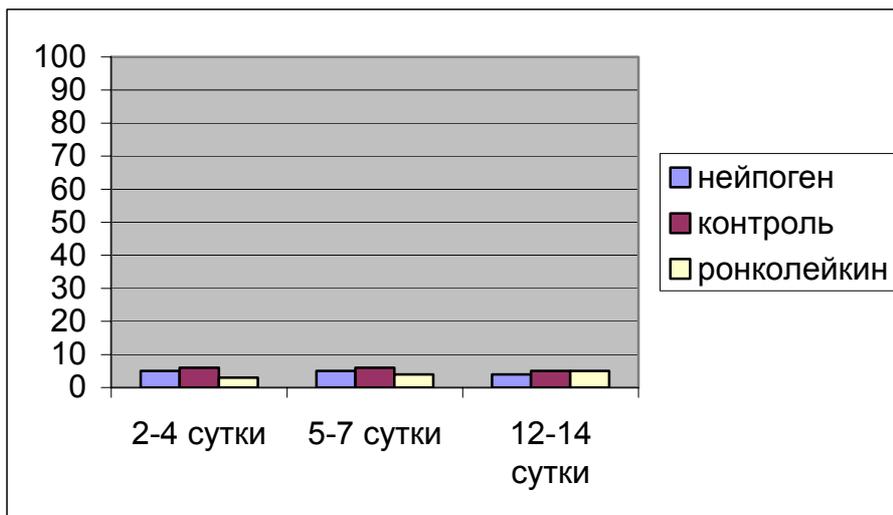


Рис 4: Динамика содержания IL-2

Аналогичная картина наблюдалась в отношении динамики IFN- $\gamma$  (Рис.5). IFN- $\gamma$  – является ключевым цитокином в регуляции активности моноцитарно-макрофагального звена. Его преимущественный дефицит на этапах исследования объяснял недостаточность этого звена иммунитета в обследуемом контингенте кардиохирургических больных.

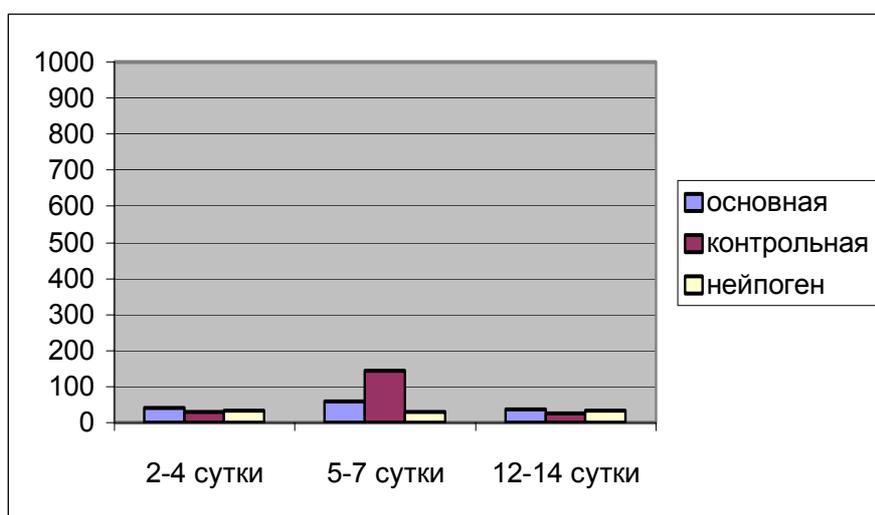


Рис.5: Динамика содержания IFN- $\gamma$

На конечном этапе анализа найдено следующее:

Таблица 5

Структура инфекционных осложнений у больных с инфекционным эндокардитом в послеоперационном периоде

Осложнения		Группа ронколейкина		Контрольная группа		Группа нейпогена
		n 31	%	n 30	%	n 6
Вне-кардиальные	Нагноение раны	1	3,2	1	3,3	-
	Медиастинит	-	-	1	3,3	-
	Эмпиема плевры	-	-	-	-	-
	Перикардит	1	3,2	1	3,3	-
	Всего	2	6,4	3	10	-
Интра-кардиальные	Протезный эндокардит	2	6,4	2	6,7	1
	Абсцедирование	-	-	1	3,3	-
	Всего	2	6,4	3	10	1

достоверность различий между группами: \*  $p < 0,05$

Обнаружены различия в частоте инфекционных осложнений, Частота внекардиальных осложнений в основной группе составила 6,4%, а в контрольной 10%. Также было отмечено снижение интракардиальных осложнений 6,4% по сравнению с 10% с контрольной группой. Эти данные подтверждают эффективность проводимой ЭИМ с рекомбинантным ИЛ-2 в отношении увеличения иммунорезистентности больных с ИЭ.

При анализе сравнительной клинической эффективности проводимой терапии были полученные данные, подтверждающие положительное влияние ронколейкина в отношении активного ИЭ.

Таблица 6

Эффективность терапии в снижении активности ИЭ:

Вид лечения	N	эффективность	%
Группа ронколейкина	31	16	52*
Контрольная группа	30	7	22,5*
Группа нейпогена	6	4	

различия внутри групп: \*  $p < 0,05$

Следует отметить, что реальная клиническая эффективность была найдена у половины больных (52%) В связи с этим провели анализ для выявления достоверных предикторов неэффективности.

В качестве факторов сниженной эффективности лечения были выбраны наиболее вероятные: повторные операции, длительность ИК, а также положительные посевы крови и интраоперационные микробиологические данные. Из лабораторных данных – легко воспроизводимые показатели: уровень ЦИК и IgG (на 2-4 сутки после операции), а также показатели общего лейкоцитоза и Т-клеточного звена иммунитета (CD3)

Таблица 7

Прогностические факторы сниженной эффективности ЭИМ у кардиохирургических больных с инфекционным эндокардитом

Факторы	Эффект есть	Эффекта нет
Репротезирование	53%	47%
Положительная микробная культура	45%	55%
Длительность ИК более 120 мин.	25%*	75%*
ЦИК >55 ед.опт.пл.	54%	46%
IgG <6,0 г/л	56%	44%
Лейкоцитоз >12,0 тыс./мл.	53%	47%
CD3 <800 кл/мкл	33%*	67%*

*достоверность различий между группами  $p < 0,05$*

Проведенный статистический анализ полученных данных с помощью точного критерия Фишера показал, что наиболее вероятными прогностическими факторами сниженной эффективности ЭИМ после операции являются длительность ИК более 2 часов ( $p < 0,05$ ), а также выраженная лимфопения по Т-клеточному звену (CD3) менее 800 кл/мкл. Это связано с более глубокой иммунодепрессией и ареактивностью лимфоцитарного звена.

## ВЫВОДЫ

1. В послеоперационном периоде у больных приобретенными пороками сердца с инфекционным эндокардитом в цитокиновом звене иммуновоспалительного ответа характерен дефицит системного содержания интерлейкина-2 как одна из причин сдвига поляризации Th-клеток в сторону Th2, с развитием раннего CARS и послеоперационной иммунодепрессии.
2. Типичными нарушениями эффекторного звена иммунитета является пролонгированная депрессия Т-лимфоцитов и метаболическая дисфункция нейтрофилов со сниженным биоцидным потенциалом.
3. Использование препаратов рекомбинантных цитокинов интерлейкина-2, гранулоцитарного колонийстимулирующего фактора не оказывает влияния на системное содержание эндогенных цитокинов Th1 – фенотипа интерлейкина-2 и интерферона- $\gamma$ .
4. Экстракорпоральная иммуномодуляция с использованием ронколейкина способствует восстановлению функционального и пролиферативного статуса Т-клеточного звена. Убедительного влияния ронколейкина на фагоцитарную функцию нейтрофилов и продукцию антител не найдено.
5. Применение экстракорпоральной иммуномодуляции с использованием рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (нейпоген) благоприятно в гипоиммунной фазе воспалительного ответа или при раннем CARS. Нейпоген модулирует гипореактивный нейтропоз и фагоцитирующую функцию нейтрофилов как ведущее звено клеточного иммунитета.
6. У больных приобретенными пороками сердца с инфекционным эндокардитом 2 степени активности с 2-4 суток после операции целесообразен курс экстракорпоральной иммуномодуляции в раннем послеоперационном периоде. Курс экстракорпоральной иммуномодуляции улучшает течение инфекционного эндокардита в 52% и уменьшает частоту инфекционных осложнений в 1,5 раза.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с инфекционным эндокардитом 1–2 и 2 степени активности показания к экстракорпоральной иммуномодуляции в послеоперационном периоде включают периоперационные инфекционные осложнения или высокий риск таковых (выявленные во время операции интракардиальные абсцессы, вегетации), положительные микробиологические результаты посевов крови, нарушения иммуногематологических показателей.
2. Критериями выбора для экстракорпоральной иммуномодуляции с ронколейкином в послеоперационном периоде являются: активный инфекционный эндокардит, абсолютная лимфопения CD3 менее 1500 кл/мкл, CD4 менее 600 кл/мкл на протяжении нескольких суток после операции
3. Критериями выбора для экстракорпоральной иммуномодуляции с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (нейпоген) является преждевременная нормализация лейкоцитоза, лейкопения 5000 и менее, снижение функциональной активности нейтрофильных фагоцитов по НСТ-тесту.
4. Противопоказаниями к экстракорпоральной иммуномодуляции с ронколейкином являются: выраженная кардиореспираторная недостаточность (инотропная поддержка, острый респираторный дистресс-синдром) и полиорганные дисфункции.
5. В качестве сосудистого доступа для проведения процедуры могут использоваться локтевая, подключичная, внутренняя яремная или бедренная вена. Объем эксфузии крови составляет 3–4 мл/кг за сеанс в течение 15–20 минут. Курс, состоящий из двух сеансов экстракорпоральной иммуномодуляции с интервалом 1–2 дня с использованием 1 млн. ЕД ронколейкина или 30 млн. ЕД нейпогена на сеанс.
6. В качестве лабораторных критериев эффективности экстракорпоральной иммуномодуляции с применением ронколейкина информативна динамика следующих иммунологических параметров: повышенного нейтрофильного лейкоцитоза и абсолютного количества лимфоцитов (CD3, CD4, CD16, CD22).

ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ  
РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности иммуновоспалительного ответа после операций на открытом сердце у инъекционных наркоманов с инфекционным эндокардитом / Т.В. Мухоедова И.И. Семенов, М.В. Леган, А.А. Малов, А.С. Борисов и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. Новосибирск, 2001. № 1. С. 66-72.
2. Борисов А.С. Первый опыт лечения рекомбинантным интерлейкином-2 кардиохирургических пациентов / А.С. Борисов, Т.В. Мухоедова, М.В. Леган, Н.Л. Лукьянчикова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – М., 2002. – Т.3. – № 11. – С. 265.
3. Борисов А.С. Применение рекомбинантного ИЛ-2 в лечении кардиохирургических пациентов с инфекционным эндокардитом / А.С. Борисов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» (VII ежегодная сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всеросс. конф. молодых ученых). – М., 2003. – Т. 4. – № 6. – С.257.
4. Мухоедова, Т.В. Иммуногематологические критерии SIRS после операций на открытом сердце / Т.В. Мухоедова, Г.А. Цветовская А.С. Борисов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – М., 2003. – Т.4. – № 11. – С. 239.
5. Основные патофизиологические аспекты инфекционно-септического эндокардита и полиорганной недостаточности / Т.В. Мухоедова, В.Н. Ломиворотов, Е.Е. Литасова, А.А. Малов, А.С. Борисов и др. в кн.: «Системный подход к оценке факторов риска у больных с сердечно-сосудистой патологией». – Новосибирск, 2003. – Гл. IV. – С. 149-176.
6. Борисов А.С. Динамика иммунологических параметров при лечении рекомбинантным интерлейкином-2 у кардиохирургических пациентов с инфекционным эндокардитом / А.С. Борисов, Т.В. Мухоедова // Четвертые научные чтения, посвященные памяти академика Е.Н. Мешалкина с междунар. участием: сборник тезисов. – Новосибирск, 2004. – С.139.
7. Мухоедова, Т.В. Возможности экстракорпоральной детоксикации в модуляции иммунологической реактивности у кардиохирургических больных / Т.В. Мухоедова, А.С. Борисов // Пятые научные чтения,

посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина с междунар. участием и I съезд кардиохирургов Сибирского Федерального Округа: тезисы докладов. – Новосибирск, 2006. – С. 250.

8. Борисов А.С. Влияние рекомбинантного ИЛ-2 на иммуновоспалительный ответ у больных ППС с инфекционным эндокардитом / А.С. Борисов, Т.В. Мухоедова // Пятые научные чтения, посвященные памяти академика РАМН Е.Н.Мешалкина с междунар. участием и I съезд кардиохирургов Сибирского Федерального Округа: тезисы докладов. – Новосибирск, 2006. – С. 213.
9. Борисов А.С., Мухоедова Т.В. Эффективность рекомбинантной цитокинотерапии интерлейкином-2 (ронколейкином) у кардиохирургических больных с инфекционным эндокардитом / Патология кровообращения и кардиохирургия. – Новосибирск, 2007. – № 1. – С.46-50.

Соискатель

Борисов А.С.