РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

(19) **KZ** (13) **A4** (11) **21648**
(51) ***A61B 17/00*** (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

КОМИТЕТ ПО ПРАВАМ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ИННОВАЦИОННОМУ ПАТЕНТУ

(21) 2008/0322.1
(22) 25.03.2008
(45) 15.09.2009, бюл. № 9
(72) Алиев Мухтар Алиевич; Сейдалин Арыстан Оскарович; Беляев Николай Николаевич; Рысулы Мустафа Рысулович; Батталова Куралай Сериковна; Кодасбаев Алмат Турысбекович
(73) Республиканское государственное казенное предприятие "Научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова" Министерства здравоохранения Республики Казахстан (KZ)
(56) Американский кардиологический колледж // Коронарное шунтирование: Американская ассоциация сердца, 2004. с.38

(54) **СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ**

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к хирургии и может быть использовано при проведении аортокоронарного шунтирования у больных при ишемической болезни сердца.

Способ профилактики инфекционных осложнений при аортокоронарном шунтировании включает введение лекарственных препаратов до и после оперативного вмешательства при этом осуществляют подкожное введение препарата нейпогена за 1 день до операции в дозе 1,6 мл и через 1 день после операции в дозе 1,6 мл, после чего через 5 дней и через 7 дней после операции подкожно вводят препарат ронколейкин в дозе 500 тыс. МЕ.

Разработанный способ является эффективным для профилактики инфекционных осложнений с целью стимуляции иммунной системы после проведения такого тяжелого оперативного вмешательства, как аортокоронарное шунтирование.

(19) KZ (13) A4 (11) 21648

Изобретение относится к медицине, в частности к хирургии и может быть использовано при проведении аортокоронарного шунтирования у больных при ишемической болезни сердца.

Известен способ профилактики инфекционных осложнений при аортокоронарном шунтировании, включающий внутримышечное введение нескольких доз антибиотиков: за 60 минут до начала оперативного вмешательства, при стернотомии, после искусственной вентиляции, а также 2 раза в сутки в течение 48 часов после операции (Американский кардиологический колледж / Коронарное шунтирование. – Американская ассоциация сердца. - 2004.- с.38).

Недостатком способа является то, что не всегда введение антибиотиков предупреждает развитие инфекционных осложнений, обусловленных глубоким инфицированием грудины после стернотомии и медиастинитом.

Задача изобретения - разработка способа профилактики инфекционных осложнений при аортокоронарном шунтировании, использование которого повышает эффективность профилактики и позволяет снизить риск развития осложнений, сроков госпитализации и смертности пациентов.

Сущность изобретения состоит в том, что в способе профилактики инфекционных осложнений при аортокоронарном шунтировании, включающем введение лекарственных препаратов до и после оперативного вмешательства, отличительной особенностью, согласно изобретению является то, что осуществляют подкожное введение препарата нейпогена за 1 день до операции в дозе 1,6 мл и через 1 день после операции в дозе 1,6 мл, после чего через 5 дней и через 7 дней после операции подкожно вводят препарат ронколейкин в дозе 500 тыс. МЕ.

Способ осуществляют следующим образом. Пациентам с ишемической болезнью сердца, которым предстоит операция аортокоронарного шунтирования, осуществляют подкожное введение нейпогена за 1 день до операции в дозе 1,6 мл и через 1 день после операции в дозе 1,6 мл. После чего через 5 дней и через 7 дней после операции подкожно вводят ронколейкин в дозе по 500 тыс. МЕ. Затем проводят операцию реваскуляризации миокарда путем маммарокоронарного шунтирования или аортокоронарного шунтирования с использованием аутовенозных шунтов. Оперативное вмешательство выполняют в условиях искусственного кровообращения с фармакохолодовой кардиоплегией.

Для исследования иммунного статуса (иммуноцитограмма, профиль цитоксинов и уровень циркулирующих ГКС и др.) под воздействием введения цитокинов (нейпоген и ронколейкин) осуществляют забор крови за день до операции до введения препарата нейпогена, на 3 день после операции на 7-10 день после операции.

Нейпоген - высокоочищенный негликолизированный белок, состоящий из 175 аминокислот. Он вырабатывается лабораторными штаммами бактерии Escherichia coli, в которую методами генной инженерии введен ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека. Этот фактор - гликопротеин регулирует образование функционально активных нейтрофилов и выход их в кровь из костного мозга.

Ронколейкин содержит рекомбинантный интерлейкин-2 человека, воздействует на Т- лимфоциты пациента, усиливая их пролиферацию и последующий синтез интерлейкин-2.

Клинические примеры выполнения способа.

Пример 1. Контроль. Пациент получал плацебо, в качестве которого был использован физиологический раствор. Пациент Р., возраст 53 года. Клинический диагноз: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, постинфарктный коронарокардиосклероз (2004 г.), НК 2Б ФК 4, артериальная гипертония II степени, риск 4.

Жалобы при поступлении: на одышку при незначительной физической нагрузке, жгучие боли в области сердца, усиливающие при незначительной физической нагрузке, общую слабость, головные боли.

Считает себя больным в течение 3-х лет, когда впервые появились боли за грудиной. В 2004 г. перенес инфаркт миокарда. На фоне лечения состояние больного ухудшилось, стали беспокоить выше перечисленные жалобы в связи, с чем был направлен в ННЦХ им. А.Н. Сызганова на госпитализацию для проведения аортокоронарного шунтирования.

Общее состояние пациента тяжелое. Периферические отеки на нижних конечностях до коленных суставов. Дыхание свободное через нос. Границы легких в пределах нормы. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД -22-25 в мин. Аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушены. Верхушечный толчок в 5 межреберье по среднеключичной линии. PS-83 уд. в мин, ритмичные.

АД - 150/80 мм рт. ст. Печень определялась у края реберной дуги, мягко-эластическая, безболезненная. Селезенка не пальпировалась размеры в пределах нормы. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом «поколачивание» отрицательный с обеих сторон. Рентгенография: сердце, аорта без особенностей.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный ЧСС - 79 в 1 мин. Правограма. Нормальное положение ЭОС.

ЭхоКГ: аорта 3,4 ЛП 2.9 ЛЖ: КДР 5.0 (4,98); КДО 119 (117-137); КСР 3.2 (3,53); КСО 41 (42-56); УО 77(75-86); ФИ (УО/КДО) 64%(60-65) сократительной способности миокарда левого желудочка удовлетворительная, с локальными нарушениями сократимости, гипертрофия МЖП.

Спирография: ЖЕЛ снижена вдвое, резервы вентиляции удовлетворительные.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения ткани печени, ЖКБ, спленомегалия, хронический двусторонний пиелонефрит. ФГДС: атрофический гастрит в стадии ремиссии.

Коронарография и вентрикулография: окклюзия огибающей ветви и правой коронарной артерии, удовлетворительная сократительная способность левого желудочка.

Больному была выполнена реваскуляризация миокарда путем шунтирования, а именно аорту

соединили посредством шунта с правой коронарной артерией и аорту соединили посредством шунта с огибающей ветвью левой коронарной артерии.

Послеоперационный период у пациента осложнился развитием гнойного медиастенита (инфекция - St. Epidermalis). Проведена соответствующая терапия раны. Пациент в течение 32 дней после операции находился на стационарном лечении, выписан в удовлетворительном состоянии.

Пример 2. Опыт. Пациент Ш., возраст 47 лет. Клинический диагноз: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, ФКIII, атеросклероз, постинфарктный коронарокардиосклероз (1995 г.), аневризма левого желудочка, тромб левого желудочка, ишемическая дилятационная кардиомиопатия, НК IIБ, ФК IV. относительная недостаточность митрального клапана, артериальная гипертония III ст., риск 4.

Жалобы на боли сжимающего характера в обл. сердца с чувством удушья при ходьбе до 200 м, кратковременные, проходят в покое и при приеме нитроглицерина.

Считает себя больным с 1995 г. Регулярно лечился. Ухудшение состояния отмечено с апреля текущего года, был госпитализирован в отделение кардиохирургии ННЦХ им. А.Н. Сызганова.

Общее состояние при поступлении относительно удовлетворительное. При пальпации сердца верхушечный толчок в V межреберье по среднеключичной линии. Границы сердца: правая - по правому краю грудины, верхняя- III ребро, левая- на 1,0 см. кнаружи от левой среднеключичной линии. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритм правильный. А/Д 130/80 мм рт.ст. ЧСС 70 в мин.

Данные общего анализа крови: Hb - 183 г/л, Er - 5,77 x 10^{12}/л, L - 6,6 x 10^{9}/л, СОЭ -5 мм/час, П - 6%, С -46 %, Л -40 %, М -7 %. ОАМ: цвет -жел. прозрачность -прозрач. реакция - кислая уд.вес -1010, L-4-5 Er-1-2 эпителий -1-2в п.з. белок - отр. сахар - отр. Ураты +

Данные биохимического анализа крови: глюкоза -5,4 (N 3,3-5,8) mmol/L, белок -87,5 (N 64-84) g/L, креатинин- 0,07 mmol/L билирубин -17,6 (N 3,4-20,0) mkm/L, пр.билирубин - 2,4 (N 0,0-3,4) mkm/L, амилаза 72U/L, кальций-2,4ммоль/л, калий 5,6 mmol/L, натрий 153mmol/L, АЛТ-0,44мккат-л, АСТ 0,43мккат/л фибриноген - 3,56 (N 2-4) g/L, ПТИ -86 (N 70-100) %, нафтоловый тест - отр, этаголовый тест - отр, тромбиновое время 15 сек.

Флюорография: без патологии. ЭФГДС - поверхностный гастрит в ст. неполной ремиссии.

Данные ЭКГ: ритм синусовый правильный ЧСС ~93 в 1 мин, отклонение от оси QRS(на основании I и III отв.)<α +60. RR-0,64, PQ-0,14, QRS-0,09, QT-0,34, нормальное положение ЭОС, синусовая тахикардия, рубцовые изменения в миокарде (переднее-перегородочной области, заднее-боковой стенки), очаговая блокада правой ножки пучка Гиса.

Данные ЭхоКГ сердца: аорта 2,9 (2,52), ЛП 3,3 (2,69), ЛЖ:КДР 6,9 (4,98), КДО 250 (117-137), КСР 5,4 (3,53), КСО 140 (42-56), УО 110 (75-86), ФИ(УО/КДО) 44% (60-65), ⌂D% 22%, Тмжм 1,2 (0,8), ДТ зслж 1,1 (1,04).

Левые отделы сердца увеличены. Сократительная способность миокарда левого желудочка снижена. Гипокинезия на грани акинезии передне-перегородочного, верхушечного и заднее-бокового сегментов. В области верхушки - пристеночная эхоструктура размером 2,9x1,5 см. Аорта не расширена. Аортальный клапан 3-х створчатый, створки тонкие, подвижные, при ДэхоКГ - ламинарный поток. Митральный клапан створки тонкие, движение их разнонаправленное, полное смыкание в систолу. Правые отделы сердца не увеличены.

Заключение: пристеночный тромб в области верхушки левого желудочка, снижение глобальной сократительной функции миокарда левого желудочка с локальным нарушением сократимости, аневризма левого желудочка.

При селективной полипозиционной левой и правой коронарографии был выявлен сбалансированный тип коронарного кровообращения, а также окклюзия передней межжелудочковой артерии в средней трети, дистальное русло слабо контрастировано через межсистемные коллатерали, огибающая артерия: стеноз проксимальной трети до 70%, окклюзия собственно огибающей артерии в средней трети, дистальное русло контрастировано через коллатерали.

Субокклюзия ветви тупого края артерии первого порядка проксимальной трети. Стеноз ветви тупого края артерии 2в проксимальной трети до 70%.

Окклюзия правой коронарной артерии в средней трети, дистальное русло контрастировано через межсистемные коллатерали из системы.

Пациенту было выполнено аортокоронарное шунтирование путем ремоделирования левого желудочка по Дору (аневризмэктомия), а также реваскуляризация миокарда аутовенозными шунтами с переднемежжелудочковой артерией, с огибающей ветвью и ветвью тупого края левой коронарной артерией и правой коронарной артерии, тромбэктомия из левого желудочка в условии искусственного кровообращения. Пациенту подкожно ввели препарат нейпоген за 1 день до операции в дозе 1,6 мл и через 1 день после операции в дозе 1,6 мл. После операции осуществили подкожное введение через 5 дней и через 7 дней препарата ронколейкин в дозе 500 тыс. МЕ.

Послеоперационный период протекал без осложнений, в удовлетворительном состоянии был выписан на 12 день после операции.

В результате проведенной терапии состояние пациента значительно улучшилось: исчезли ангинозные боли в области сердца, нормализовалось двигательная активность, аппетит, общие состояние. На ЭКГ: ритм синусовый, правильный ЧСС ~71 в 1 мин, отклонение от оси QRS<α+30°, RR-0,84, PQ-0,16, QRS-0,06, QT-0,34, нормальное положение ЭОС, частичная блокада правой ножки пучка Гиса, рубцовые изменения в миокарде.

На ЭхоКГ сердца: аорта 3,3 (2,52), ЛП 3,2 (2,69), ЛЖ:КДР 6,7 (4,98), КДО 236 (117-137), КСР 5,0 (3,53), КСО 119 (42-56), УО 117 (75-86), ФИ(УО/КДО) 49% (60-65), ⌂D% 26%, Тмжм

0,92(0,8), ДТ зслж 1,1(1,04). Сократительная способность миокарда левого желудочка снижена.

Для определения эффективности разработанного способа профилактики инфекционных осложнений при аортокоронарном шунтировании, были исследованы две группы больных с ишемической болезнью сердца по 10 человек, которым проводили аортокоронарное шунтирование. В опытной группе пациентом вводили до и после операции нейпоген и ронколейкин. В контрольной группе вводили плацебо (физиологический раствор).

Были исследованы показатели иммунного статуса (иммунофенотип, цитокины), циркулирующих гемопоэтических стволовых клеток и факторов, регулирующих их активность, у данных больных при хирургическом лечении.

Контрольная группа - 10 пациентов (плацебо).

Таблица 1

Иммунофенотипирование основных популяций иммунокомпетентных клеток в контрольной группе.

№ п/п	Показатели	До операции, %	После операции, %	При выписке, %
1	CD3+	65	65	52
2	CD4+	35	39	35
3	CD8+	28	23	21
4	CD 19+	6,2	14	15
5	CD 16/56+	22	7	8
6	CD34+	0,33	0,48	0,72

CD3+ Т-клетки
CD4+ Т-хелперы
CD8+ Цитотоксические/супрессорные Т-клетки
CD 19+ В-клетки
CD 16/56+ Натуральные киллерные клетки (NK)
CD34+ Гемопоэтические стволовые клетки/ предшественники (ГСК/П).

Как видно из таблицы 1, хирургический стресс приводит к снижению уровня Т-клеток за счет снижения уровня цитоткосических Т-лимфоцитов, повышению уровня В-клеток и существенному снижению уровня NK. Уровень циркулирующих ГСК/П повышается более чем в 2 раза к десятому дню после операции.

Таблица 2

Цитокиновый профиль периферической крови в контрольной группе.

№ п/п	Показатели	До операции, пг/мл	После операции, пг/мл	При выписке, пг/мл
1	IL-6	1,5	5	20
2	IL-10	2	9	4
3	G-CSF	6	16	6
4	SCF	520	810	640
5	SDF-1	1020	1740	1840

IL-6 Интерлейкин-6
IL-10 Интерлейкин-10
G-CSF Грунулоцитарный колоние-стимулирующий фактор
SCF Фактор стволовых клеток
SDF-1 Стромальный фактор-1

Как видно из таблицы 2, хирургический стресс приводит к повышению уровней цитокина IL-6 и супрессорного цитокина IL-10, угнетающих активность NK-клеток, временному повышению уровня G-CSF, мобилизующего ГСК/П из костного мозга, временному повышению уровня SCF, активирующего ГСК/П, и повышению уровня SDF-1, фактора хоуминга ГСК/П.

В целом полученные данные свидетельствуют о развитии глубокой супрессии NK-клеток и снижению активности цитотоксических Т-лимфоцитов, что, в свою очередь, приводит к снижению иммунитета.

Повышение уровня В-клеток и уровня IL-10 свидетельствует о переключении иммунного реагирования в сторону Т-хелперов 2-го типа. Хирургический стресс также приводит к мобилизации ГСК/П из костного мозга и повышению уровня фактора хоуминга для ГСК/П за счет транзиторного повышения уровня ГСК-активирующих цитокинов G-CSF и SCF.

Опытная группа - 10 пациентов (введение нейпогена и ронколейкина).

Таблица 3

Иммунофенотипирование основных популяций иммунокомпетентных клеток в опытной группе.

№ п/п	Показатели	До операции, %	После операции, %	При выписке, %
1	CD3+	58	60	63
2	CD4+	28	27	30
3	CD8+	29	27	23
4	CD 19+	15	23	12
5	CD 16/56+	17	5	17
6	CD34+	0,32	1,07	1,32

Как видно из таблицы 3, введение нейпогена и ронколейкина на фоне хирургического стресса отменяет снижение уровня Т-клеток, восстанавливает уровень NK и нормализует состояние В-системы иммунитета. Уровень циркулирующих ГСК/П возрастает в 10 раз.

Таблица 4

Цитокиновый профиль периферической крови в опытной группе.

№ п/п	Показатели	До операции, пг/мл	После операции, пг/мл	При выписке, пг/мл
1	IL-6	0	6	2
2	IL-10	2	2	2
3	G-CSF	8	0	0
4	SCF	375	520	730
5	SDF-1	1460	1700	1950

Как видно из таблицы 4, введение нейпогена и ронколейкина на фоне хирургического стресса отменяет повышение уровней супрессорных цитокинов IL-6 и IL-10. Продукция G-CSF снижается до нуля, что связано с поступлением в организм экзогенного G-CSF. Уровень факторов, активирующих ГСК/П (SCF и SDF-1), постепенно повышается.

Указанные изменения свидетельствуют о протективном влиянии применяемых цитокинов на систему иммунитета, а также о высоком мобилизационном эффекте в отношении ГСК/П. Введение нейпогена, мобилизующего ГСК из костного мозга и ронколейкина, стимулирующего иммунную систему приводит к уменьшению частоты послеоперационных осложнений и снижению сроков госпитализации. Так в опытной группе у 10 пациентов не развилось тяжелых инфекционных осложнений после проведения аортокоронарного шунтирования, в опытной группе у 2 из 10 пациентов в послеоперационный период осложнился инфицированием грудины и медиастинитом.

Таким образом, разработанный способ является эффективным для профилактики инфекционных осложнений с целью стимуляции иммунной системы после проведения такого тяжелого оперативного вмешательства, как аортокоронарное шунтирование.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ профилактики инфекционных осложнений при аортокоронарном шунтировании, включающий введение лекарственных препаратов до и после оперативного вмешательства, ***отличающийся*** тем, что осуществляют подкожное введение препарата нейпогена за 1 день до операции в дозе 1,6 мл и через 1 день после операции в дозе 1,6 мл, после чего через 5 дней и через 7 дней после операции подкожно вводят препарат ронколейкин в дозе 500 тыс. МЕ.

Верстка Молдахметова Д.А.
Корректор Мадеева П.А.