

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ АКТИВНОГО ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Ю.В. Желтовский, Е.В. Пешков, В.А. Подкаменный, В.М. Субботин, С.С. Голубев

\* Межобластной кардиохирургический центр, Иркутск

\*\* Кафедра госпитальной хирургии ИГМУ, Иркутск

*На собственном материале хирургического лечения 154 больных с первичным и вторичным инфекционным эндокардитом (ИЭ) изложены особенности диагностики, выполнения операций, проведения искусственного кровообращения, защиты миокарда. Обсужден оригинальный метод внутрисердечной санации очагов инфекции с применением препарата бактериальных протеиназ, иммобилизованных на полимерных носителях. Предemonстрированы результаты, анализированы причины осложнений и летальных исходов. Доказана эффективность предложенного способа хирургического лечения ИЭ.*

Инфекционный эндокардит – тяжелое воспалительное заболевание инфекционной природы, характеризующееся преимущественным поражением клапанов сердца, протекающее по типу сепсиса с бактериемией, иммунокомплексными изменениями и осложнениями. Частота ИЭ, несмотря на проведение современной антибиотикотерапии и ранней диагностики, не имеет тенденции к уменьшению в последние годы и колеблется в пределах от 20 до 50 случаев на 1 млн. в год [12]. Известно, что только при консервативной терапии даже при неосложненном течении активного ИЭ летальность составляет 50–90% [3]. Основными задачами хирургического лечения ИЭ являются: устранение нарушений центральной гемодинамики (протезирование клапанов сердца), удаление очага инфекции, санация полостей сердца [10].

Особенности хирургической техники в лечении пороков сердца в условиях активного ИЭ обусловлены распространенностью деструктивных изменений и физическим состоянием тканей, которые нередко легко разволокняются и прорезаются при наложении швов из-за воспалительных изменений в тканях сердца и васкулита, который может быть причиной развития гематом и локального отека с атриовентрикулярным блоком даже при обычных воздействиях. R. Cukingnan и его коллеги считают, что полнота удаления инфицированных тканей во время операции является крайне важным техническим приемом, от которого во многом зависит исход лечения пациента [13]. Хирург, который оперирует больного с ИЭ, никогда не может быть уверен, что ему удалось с помощью инструментов удалить полностью инфекционный компонент бо-

лезни, и поэтому он прибегает к химической санации полостей сердца. Цель исследования – разработать и внедрить в клиническую практику оригинальный способ санации внутрисердечных структур при хирургическом лечении ИЭ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 1997 по май 2006 г. в Иркутском кардиохирургическом центре нами были оперированы 154 больных (99 (64,3%) мужчин и 55 (35,7%) женщин) с ИЭ. Средний возраст больных составил  $38 \pm 6$  лет и колебался от 5 до 66 лет.

С использованием методики внутрисердечной санации очагов инфекции с применением имозимазы оперировано 85 больных; обработано «ложе» 106 клапанов: 69 при первичном ИЭ и 37 при вторичном ИЭ (табл. 1). Все эти больные были направлены в кардиохирургический центр после безуспешного, а порой длительного лечения в различных терапевтических стационарах. Мужчин было 51 (60%), женщин 34 (40%). Средний возраст составил 43,2 года. Из 85 больных 75 (88,2 %) отнесены до операции к IV ФК NYHA. Остальные больные находились в III ФК. Клинические проявления ИЭ были типичными для обследуемой категории. Виды пороков сердца у больных с первичным и вторичным ИЭ, оперированных с использованием имозимазы, представлены в табл. 2.

ЭхоКГ-исследование оказывает значительную помощь в диагностике ИЭ, позволяет визуализировать микробные вегетации, абсцессы, микотические аневризмы, перфорации и разрывы створок, внутрисердечные фистулы, разры-

вы хорд, а также дает возможность оценить развившиеся гемодинамические нарушения.

Всем больным было выполнено протезирование одного или нескольких клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК) с комбинированной холодной кардиopleгией. Хирургическое лечение сочетало санацию внутрисердечного очага инфекции и устранение нарушений центральной гемодинамики.

С целью защиты миокарда от ишемических повреждений в период выключения сердца из кровообращения были использованы различные методы кардиopleгии. Одним из них был способ комбинированной фармакохолодовой кардиopleгии, для чего мы использовали пропись раствора St. Thomas Hospital. Кроме того, достаточно часто применялась прерывистая перфузионно-коронарная кровяная кардиopleгия. При проведении операции в условиях ИК мы устраняли инфекционный очаг в сердце, однако нельзя было рассчитывать на полный эффект оперативного вмешательства без одновременного дополнительного воздействия на микроциркуляторное русло, пораженное при генерализации процесса.

У больных ИЭ формируется симптомокомплекс – эндотоксемия, обусловленная блокадой капилляров агрегатами эритроцитов и тромбоцитов, бактериальными конгломератами и детритом, микросгустками, причем в результате токсического спазма сосудов развиваются выраженные гипоксические повреждения жизненно важных органов и систем. Полиорганная недостаточность, формирующаяся в связи с вышеперечисленными факторами, ведет к задержке жидкости и токсических субстратов в организме и нарушению окислительно-восстановительных процессов.

Экспериментальные исследования показали, что микробы, погруженные в фибрин, становятся недосыгаемыми для лейкоцитов, а скорость их роста остается такой же, как и при культивировании на искусственных питательных средах в идеальных условиях инкубации. Причем в более глубоких слоях вегетаций метаболическая активность микроорганизмов гораздо ниже, чем в краевых зонах. Это, по-видимому, служит защитным механизмом микробов от действия антибиотиков.

Нами разработана и внедрена методика полного удаления микроорганизмов из зоны имплантации клапанов сердца при хирургическом лечении активного ИЭ. После визуального адекватного удаления фрагментов клапана и вегетаций микрофлора, вызывающая процесс, ос-

Таблица 1

### Распределение больных по возрастным группам и характеру заболевания (n=85)

Инфекционный эндокардит	Возраст больных, годы			
	21–30	31–40	41–50	свыше 50
Первичный, n=53 (62,3%)	16	18	11	8
Вторичный, n=32 (37,6%)	2	10	11	9

Таблица 2

### Виды пороков сердца у больных с ИЭ, оперированных с применением имозимазы

Вид порока сердца	Кол-во больных
первичный ИЭ	
Недостаточность АК (НАК)	19
НАК + вегетации на МК	1
Недостаточность МК (НМК)	11
НМК + НАК	15
Недостаточность ТК	7
Итого	53
вторичный ИЭ	
Сочетанный митральный порок (СМП)	
без кальциноза клапана	10
с кальцинозом II–III ст.	1
после закрытой митральной комиссуротомии	1
Митральный стеноз + тромбоз ЛП	2
СМП + недостаточность ТК	2
Сочетанный аортальный порок (САП)	
с кальцинозом клапана II–III ст.	2
без кальциноза клапана	5
Аортальный стеноз с кальцинозом III ст.	4
Аортальный стеноз с кальцинозом III ст. + ИБС	1
СМП + САП	
без кальциноза клапанов	1
с кальцинозом АК II–III ст.	2
НМК + НАК + НТК	1
Итого	32

тавалась на фиброзном кольце и подлежащих структурах сердца. Это подтверждено нами при исследовании мазков-отпечатков, взятых непосредственно после иссечения клапана на

операционном столе. Следовательно, есть основание считать, что остаются образования, состоящие из микробных колоний, тканевого детрита, форменных элементов крови и фибрина, которые в послеоперационном периоде при определенных условиях могут вызвать рецидив болезни с развитием парапротезного эндокардита. Известно, что при неадекватной санации гнойников любой локализации обязательным является снижение эффективности применяемых антибиотиков, связанное с плохим проникновением препаратов в очаг воспаления и полость абсцесса из-за фибринозных наложений и капсулы абсцесса [14]. Промывание полостей сердца большим количеством антисептических растворов, обработка фиброзного кольца 5% раствором йода не решают проблему, так как оставшиеся колонии микробов защищены оболочкой из организованного фибрина.

Наше внимание привлекли препараты бактериальных протеиназ, иммобилизованных на полимерных носителях. В последние годы показано, что денатурированные белковые субстраты, непременно присутствующие в очаге гнойно-некротического процесса (инфицированные сгустки крови, некротизированная клетчатка, фибринозно-гнойные напластования, секвестры), являются средой вегетации возбудителей и источником перманентного реинфицирования. В этих структурах, «резервах нагноения», содержится на 1–2 порядка больше микроорганизмов, чем в гнойном экссудате [7]. Помимо этого, образование нерастворимого фибрина во вторую фазу воспалительного процесса существенно затрудняет и даже останавливает местное кровообращение в воспалительном очаге, что закономерно приводит к нарушению трофики тканей и усилению вторичной альтерации [1]. Ситуация усугубляется тем, что формирование плотных продуктов воспаления нарушает процессы экссудации и резорбции, негативно влияя на реализацию эндогенных санационных механизмов, которые реализуются эндогенными лизосомальными ферментами клеточного происхождения и фибринолитической системой крови [11]. Подавление этих механизмов в свою очередь приводит к накоплению плотных продуктов воспаления, замыкая патологический круг. Подробный анализ процессов, происходящих в очаге гнойного воспаления, позволил нам обосновать возможность лечебного воздействия на этот патологический процесс.

Применение иммобилизованных ферментов по нашей методике позволило реализовать идею лизиса девитализированных тканей фиб-

рина – защитного барьера и среды вегетаций различных микроорганизмов. Решение этой проблемы стало возможным благодаря применению протеолитических ферментов, иммобилизованных на биологически совместимых носителях [5]. Эти препараты, сохранив известные протеолитические свойства, обладают повышенной устойчивостью к изменениям pH, температурным факторам, не вызывают алергизации организма, не оказывают амитотического и цитотоксического действия, совместимы с большинством антибактериальных препаратов, оказывая синергический эффект [2, 5].

Сотрудниками Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск) разработан препарат иммобилизованных бактериальных протеиназ — имозимаза, представляющий собой продукт радиационно-химической иммобилизации протосубтилина (комплекса щелочных и нейтральных протеиназ, большинство из которых относится к семейству субтилизинов класса сериновых протеиназ, продуцируемых в культуральную среду сенной палочкой *Bacillus Subtilis*) и водорастворимой матрицы – полиэтиленоксида 1500 (ПЭО) [6]. Имозимаза разрешена для клинического применения в медицинской практике в 1979 г. Фармкомитетом МЗ СССР и Фармкомитетом России в качестве местного энзиматического средства в хирургии, пульмонологии и стоматологии в 1994 г. Имеется утвержденная ВСФ 42-2314-94 и Регистрационное удостоверение № 94/128/5.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что плотные продукты воспаления и некротические ткани эффективно гидролизуются иммобилизованными бактериальными протеиназами [5]. Нами с целью определения минимального времени экспозиции воздействия имозимазы на девитализированные ткани был проведен эксперимент *in vitro*. Удаленные во время операции фрагменты клапана с вегетациями подвергались тотчас же обработке стандартным раствором имазимазы (60 ПЕ/мл). Всего было 3 группы по 9 объектов в каждой. Экспозиция составила 5, 10, 15 мин. После этого проводилось гистологическое исследование. Выявлено, что уже через 5 мин уменьшается масса фибрина и форменных элементов крови, «открываются» колонии микробов. Через 10 и 15 мин получена идентичная гистологическая картина. Поскольку имозимаза не действует на живые микроорганизмы, то

возникает необходимость для их уничтожения обработкой антисептиком.

Проведенный эксперимент дал нам основание применить имозимазу в клинике. После иссечения остатков клапана и удаления вегетаций с помощью инструментов марлевою салфетку небольших размеров смачивали препаратом, вводили в просвет фиброзного кольца и оставляли там на 5 мин. На это время оставляли работу дренажа левых камер сердца аппаратом ИК. Затем салфетку удаляли, полость сердца промывали 1,0–1,5 л холодного физиологического раствора, жидкость эвакуировали наружу отсосом. Ложе имплантации искусственного клапана сердца обрабатывали 5% раствором йода и продолжали операцию. В последние годы обработку ободки ИКС не производим, так как применяем клапаны «МедИнж», централизованно обработанные ципрофлоксацином и метронидазолом на заводе-изготовителе.

Всем 85 больным ИЭ, оперированных с использованием имозимазы, была произведена имплантация одного или двух клапанов сердца отечественным протезом «МедИнж». Мы считаем, что имплантация протезов в ткани, пораженные воспалительным процессом, – вынужденная мера, но протезирование клапанов сердца в кардиохирургии ИЭ является самым распространенным методом лечения, который позволяет сохранить жизнь и здоровье больным, а в некоторых случаях и восстановить трудоспособность.

Госпитальная летальность в этой группе больных составила 4,7%. Причинами были: ОСН у троих пациентов и кровотечение вследствие разрыва задней стенки левого желудочка у одного больного.

Несмертельные осложнения отмечены у 25 (29,4%) больных: ОСН – у 12, кровотечение – у четверых, ОНМК – у двоих, полная АВ блокада – у двоих, пневмония, плеврит – у четверых, медиастенит – у одного больного.

Наличие ОСН диагностировано нами при анализе центральной гемодинамики, полученной при помощи катетера Свана-Ганца. У 10 больных для купирования ОСН в ближайшем послеоперационном периоде мы применили метод внутриартериальной баллонной контрпульсации.

В отдаленном послеоперационном периоде в сроки от полугода до 6 лет нами обследовано 76 больных (89,4%). Информации об остальных 9 пациентах получить не удалось. Из обследованных больных умер один (смерть от передозировки наркотиков). Ни у одного из ос-

тавшихся больных нами не выявлено специфических осложнений ИЭ: парапротезных фистул, протезного эндокардита, дисфункции клапанных протезов.

## ВЫВОДЫ

Предложенный нами метод химической санации камер сердца с использованием иммобилизованных ферментов является обоснованным, простым, доступным и эффективным способом профилактики специфических осложнений при хирургическом лечении ИЭ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вольф М., Рансбергер К. Лечение ферментами: Пер. с англ. М.: Мир, 1976. 232 с.
2. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия тяжёлых гнойных процессов. Новосибирск, 2000.
3. Поляков В.П., Шорохов С.Е. Инфекционный клапанный эндокардит (современный взгляд на проблему). Самара, 2004. 137 с.
4. Приходько В.П. Особенности хирургической тактики при лечении первичного и вторичного инфекционного эндокардита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2003.
5. Салганик Р.И., Коган А.С., Гончар А.М. Иммобилизованные протеолитические ферменты и раневой процесс. Новосибирск, 1983. 265 с.
6. Троицкий А.В. Разработка способа получения лекарственных препаратов на основе иммобилизованных протеаз *Bac. Subtilis*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1998.
7. Фадеева Т.В. Закономерности микробной контаминации при гнойном перитоните и механизмы эффективности регионарного протеолиза иммобилизованными протеиназами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 1998. 23 с.
8. Цукерман Г.И. // Врач. 1999. № 4. С. 15–17.
9. Шантуров В.А. Диагностика и парахирургическое лечение локальных гнойно-деструктивных процессов верхнего этажа брюшной полости: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 1998. 31 с.
10. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. СПб., 1995. 229 с.
11. Barrick B., Campbell E. J., Owen C. A. // Wound Repair Regen. 1999. V. 7. № 6. P. 410–422.
12. Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W. et al. // Circulation. 1997. № 96. P. 358–366.
13. Cukingnan R.A., Carey J.S., Witting J.H. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1983. V. 85. № 2. P. 163–173.
14. Mangram A.J., Horan T.C. et al. // Am. J. Infect. Control. 1999. V. 27. № 2. P. 97–132.