

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ (ПЕНТАГЛОБИН) ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Кранин Д.Л., Федоров А.Ю., Назаров Д.А., Ткачев Е.В.,
Крашонкин А.А., Герез В.С.

ФГУ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко

УДК: 616.9:616.126-002-089:615.37

Резюме

Описан опыт применения человеческого иммуноглобулина при оперативном лечении инфекционного эндокардита.

Ключевые слова: иммунная система, инфекционный эндокардит.

THE EXPERIENCE OF APPLICATION OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN FOR INTRAVENOUS INTRODUCTION (PENTAGLOBIN) IN SURGICAL TREATMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS

Kranin D.L., Fedorov A.Yu., Nazarov D.A., Tkachev E.V.,
Krashonkin A.A., Gerez V.S.

The experience of human immunoglobulin application in surgical treatment of infective endocarditis has been described.

Keywords: immune system, infective endocarditis.

В последние годы все большее внимание уделяется проблеме состояния иммунной системы у больных инфекционным эндокардитом (ИЭ) и поиску возможных методов иммунокоррекции у этой группы больных [1]. Внимание к новым методам лечения эндокардита не случайно – несмотря на достижения современной медицины, заболеваемость ИЭ продолжает расти, а летальность при консервативном лечении остается крайне высокой. Своевременно проведенное хирургическое лечение позволяет значительно снизить летальность, но само по себе оперативное вмешательство в условиях искусственного кровообращения усугубляет иммуносупрессию на фоне продолжающегося инфекционного процесса.

Большинство авторов считают нарушения в работе иммунной системы одной из причин возникновения ИЭ, в ходе развития которого проявления иммунного дисбаланса усиливаются. Для ИЭ характерно нарушение работы практически всех звеньев иммунной системы [2].

У всех больных отмечаются высокие цифры ЦИК, повышается содержание IgM и IgG, что соответствует активации В-системы иммунитета, поликлональной активации синтеза антител. Также выявлено снижение показателей клеточного иммунитета, изменение соотношения иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, расстройство бактерицидной системы фагоцитов, что способствует трансформации бактериемии в септический процесс.

Дополнительными факторами нарушения адекватного иммунного ответа у пациентов с ИЭ является применение глюкокортикостероидов, «агрессивной» антибактериальной терапии, использование инвазивных методов обследования и лечения ИЭ [3].

По данным многих авторов, отсутствие разработанной концепции патогенеза ИЭ, неспецифичность из-

менений в иммунном статусе больных делают попытки иммунокоррекции «неприцельными». [4].

Одним из основных звеньев антибактериальной защиты являются иммуноглобулины. При ИЭ отмечается значительное повышение почти всех фракций иммуноглобулинов, но кажущийся подготовленным иммунный ответ на практике оказывается не столь эффективным. Для синтеза полноценных иммуноглобулинов необходим определенный период времени, для IgG он составляет 33 дня. Поэтому при остром течении ИЭ большая часть иммуноглобулинов не успевает вырабатываться. При затяжном течении заболевания наблюдается обратное явление – как и при всех длительно текущих инфекционных процессах, у больных регистрируется гипогаммаглобулинемия, обусловленная как усилением катаболизма иммуноглобулинов, так и нарушением их синтеза. Важным фактом, установленным рядом исследователей, являются выраженные изменения гуморального иммунитета, заключающиеся в понижении уровня всех классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), особенно IgG – главного компонента гуморального иммунитета, важного в борьбе с инфекционными агентами [5].

Исходя из перечисленного, использование уже готовых препаратов иммуноглобулинов представляется актуальным [1, 4].

Основной целью заместительной терапии человеческим иммуноглобулином для внутривенного введения (ВИГ) при сепсисе и тяжелых инфекциях, к которым относится инфекционный эндокардит, являются: компонент-опосредованное уничтожение возбудителя и повышение активности фагоцитоза, усиление нейтрализации эндотоксинов, экзотоксинов и суперантигенов; модуляция системной воспалительной реакции путем ингибирования провоспалительных цитокинов и сти-

муляция высвобождения их антагонистов; модуляция провоспалительного действия комплемента путем нейтрализации активированных факторов комплемента C3 и C4 [6].

Материалы и методы

В работе приведены данные, полученные при лечении 53 больных, прооперированных по поводу ИЭ в Центре сердечно-сосудистой хирургии ГВКГ им Н.Н. Бурденко с 1999 по 2010 год.

Больные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 26 больных, которым была выполнена только хирургическая коррекция клапанного порока сердца, развившегося на фоне ИЭ, во вторую группу вошли 27 больных, которым на этапе подготовки к хирургической коррекции порока, а также в раннем послеоперационном периоде проводилась иммунокоррекция с помощью внутривенного введения человеческого иммуноглобулина («Пентаглобин»).

Возраст больных варьировал от 18 до 74 лет, средний возраст составил $37,3 \pm 18,2$ лет.

Среди пациентов большую часть (73,6 %) составляли больные с первичным ИЭ, вторичный инфекционный эндокардит зафиксирован у 26,4% заболевших. Среди причин вторичного ИЭ наиболее часто (в 43% случаев) выявлялась врожденная аномалия развития – двустворчатый аортальный клапан.

Острый ИЭ диагностирован у 2 (7,7%) пациентов 1 группы и 3 (11,1%) пациентов 2 группы, у остальных больных обеих групп наблюдалось подострое течение ИЭ.

Всем больным было выполнено хирургическое лечение ИЭ в объеме санации очага инфекции и коррекции клапанного порока сердца (протезирование клапанов сердца). Одноклапанное протезирование выполнено у 18 больных, двухклапанное – у 5 больных, трехклапанное протезирование\пластика – у 3 больных. У 1 больного потребовалось вскрытие внутрисердечного абсцесса и реконструкция фиброзного кольца клапана, у 1 больного выполнена резекция постинфарктной аневризмы левого желудочка, еще у 1 больного – пластика восходящей аорты. В среднем время пережатия аорты составило $60 \pm 30,2$ мин., среднее время искусственного кровообращения – 81 мин. $\pm 35,4$ мин. Иммунокорректирующая терапия на этапе подготовки к операции и в раннем послеоперационном периоде не проводилась.

Больным из 2 группы также выполнялось хирургическое лечение ИЭ. Одноклапанное протезирование выполнено 21 больному, двухклапанное – 4 больным, трехклапанное протезирование\пластика – 2 больным. В одном случае операция дополнена реваскуляризацией миокарда, в одном случае – ушиванием ДМПП. Среднее время пережатия аорты во время операции составило 71,4 мин. $\pm 30,6$ мин., искусственного кровообращения – 107,8 мин. $\pm 72,5$ мин. Всем больным 2 группы перед операцией и в раннем послеоперационном периоде проводилась иммунокорректирующая терапия человеческим

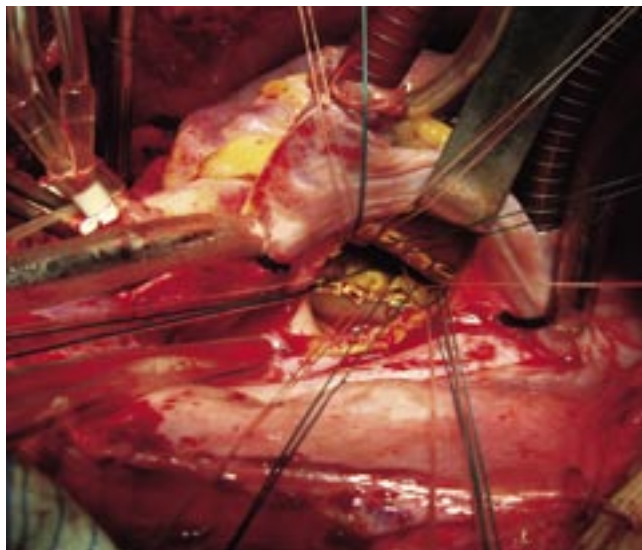


Рис. 1. Протезирование митрального клапана

иммуноглобулином для внутривенного введения («Пентаглобин») в дозе 8 мл/кг массы тела в течение 2 суток до операции и 2 суток, начиная с 1 суток после операции.

Для оценки состояния иммунитета до (за 2 суток до операции) и после хирургического лечения (на 4 сутки после операции) у всех больных исследовались показатели иммунного ответа: лейкоцитарная формула, уровень иммуноглобулинов, Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарный показатель, фагоцитарное число, уровень ЦИК и др.

Также оценивались косвенные признаки эффективности иммунотерапии: частота развития сепсиса в послеоперационном периоде, продолжительность лихорадки, длительность применения антибактериальных препаратов, количество местных инфекционных осложнений, частота развития протезного эндокардита.

Результаты

У больных обеих групп в периоде подготовки к оперативному лечению отмечались выраженные признаки иммуносупрессии.

По данным иммунограммы до операции у больных с коротким анамнезом заболевания и активным течением воспалительного процесса отмечалось умеренное повышение всех видов иммуноглобулинов и ЦИК, нормальное или пониженное количество В-лимфоцитов, снижение количества Т-лимфоцитов, ухудшение качественных показателей фагоцитоза. У больных с длительным анамнезом заболевания с тенденцией к хронизации ИЭ отмечалось снижение концентрации иммуноглобулинов, значительное повышение уровня ЦИК, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, значительное ухудшение качественных показателей фагоцитоза. У больных из 1 группы после оперативного лечения, проведенного в условиях искусственного кровообращения, отмечалось дальнейшее ухудшение показателей иммунограммы, снижение уровня всех видов иммуноглобулинов.

Табл. 1. Показатели иммунного статуса больных обеих групп

Показатель	1 группа		2 группа	
	До оперативного лечения	На 4 сутки п/о периода	До оперативного лечения	На 4 сут п/о периода
Лейкоциты	9,1±3,08	16,5±3,37	9,9±7,85	10,5±2,72
Уровень IgA	4,37±1,97	3,52±1,49	2,61±1,28	3,2±1,4
Уровень IgM	3,31±1,54	2,76±1,38	2,6±1,3	4,17±1,47
Уровень IgG	14,01±3,31	10,95±3,04	13,47±3,12	23,07±3,4
Уровень ЦИК	113,19±59,3	133,87±58,4	145,6±70,41	110,6±70,41
Уровень Т-лимфоцитов	29,61±7,14	26,3±6,94	26,26±7,37	30,74±8,53
Уровень В-лимфоцитов	14,35±6,03	10,46±6,03	16,04±6,71	19,44±7,44
Индекс завершенности фагоцитоза	0,95±0,14	0,86±0,12	0,92±0,14	1,1±0,18
Фагоцитарное число	4,66±0,94	3,9±0,85	4,3±0,63	4,65±0,57

Так, отмечалось повышение уровня лейкоцитов на 80% ($p<0,05$), ЦИК – на 18%, что свидетельствует о присоединившемся синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) после операции, проведенной в условиях искусственного кровообращения. Выявлено дальнейшее снижение Т-лимфоцитов (на 11,2%), В-лимфоцитов (на 27,1%, $p<0,05$), ухудшение фагоцитарной активности макрофагов. Отмечены выраженная депрессия гуморального звена иммунитета, снижение уровня иммуноглобулинов: IgA – на 19,5%, IgM – на 16,6%, IgG – на 21,8%.

Также отмечено значительное количество инфекционных осложнений: в 11,5% случаев в первые сутки после операции у больных диагностирован сепсис, частота местных гнойных осложнений составила 25,9%.

У больных 2 группы после проведения оперативного лечения и завершения курса лечения «Пентаглобином» отмечалось улучшение лабораторных показателей иммунной системы. Так, показатели уровня лейкоцитов крови были меньше, отмечено более быстрое снижение лейкоцитоза и нормализация лейкоцитарной формулы, повышение количественных показателей клеточного звена иммунитета. В отличие от пациентов 1 группы, в послеоперационном периоде отмечалось значимое повышение уровня иммуноглобулинов, улучшение фагоцитарной активности макрофагов.

В послеоперационном периоде отмечено повышение абсолютного числа В-лимфоцитов (на 17,5%), Т-лимфоцитов (на 14,57%), увеличились показатели фагоцитарной активности макрофагов: фагоцитарное число возросло на 7,5%, индекс завершенности фагоцитоза – на 16,3%.

Удалось добиться значительного повышения уровня иммуноглобулинов. На 4 сутки после оперативного лечения уровень IgA повысился на 18,4% ($p<0,05$) от исходного, IgM – на 37,6% ($p<0,05$), IgG – на 41,6% ($p<0,05$).

У больных 2 группы зафиксирована более быстрая нормализация температуры тела в послеоперационном периоде, меньший период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, реже развивались местные гнойные осложнения. Удалось добиться значительного сокращения продолжительности послеоперационной антибактериальной терапии. В дальнейшем не отмечено случаев развития раннего протезного эндокардита

Табл. 2. Клинические показатели больных обеих групп

Показатель	1 группа	2 группа
Температура до операции	38,9±0,9	38,9±0,17
Температура на 4 сутки после операции	37,02±0,35	36,72±0,17
Время нахождения в ОРИТ (сут)	2,08±1,02	1,27±0,53
Сепсис в послеоперационном периоде	11,5%	–
Длительность антибактериальной терапии (сут)	41±2,8	28,2±3,6
Частота местных гнойно-септических осложнений	25,9%	11,54%
Частота формирования парапротезных фистул	15,4%	–
Частота раннего протезного эндокардита	3,85%	–
Частота позднего протезного эндокардита	3,85%	–

(в 1 группе 2 случая) и протезного эндокардита в течение года после операции. По данным ЭхоКГ, в течение года после операции не получено данных за формирование парапротезных фистул.

Наибольшей лабораторной и клинической эффективности применения препарата «Пентаглобин» удалось добиться у больных с сепсисом, острым инфекционным эндокардитом и подострым инфекционным эндокардитом с сохраняющимися признаками активной инфекции (лейкоцитоз с выраженным палочкоядерным сдвигом влево до юных форм, субфебрильная температура тела, высокие показатели С-реактивного белка). У больных с подострым инфекционным эндокардитом с хорошим ответом на антибактериальную терапию и отсутствием лабораторных и клинических признаков продолжающегося активного инфекционного процесса эффект от применения препарата был менее выражен.

Летальность в 1 группе составила 15,38% (4 больных), причиной смерти во всех случаях стала острая сердечно-сосудистая недостаточность, развившаяся на фоне прогрессирования сепсиса и присоединившейся полиорганной недостаточности. Летальность во 2 группе составила 3,7% (1 больной), причиной смерти послужила острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Выводы

Доказано, что во всех случаях у больных инфекционным эндокардитом выявляются нарушения гуморального и клеточного звена иммунитета.

Кранин Д.Л., Федоров А.Ю., Назаров Д.А., Ткачев Е.В., Крашонкин А.А., Герез В.С.
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ (ПЕНТАГЛОБИН)
ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Выявлена зависимость между продолжительностью заболевания и тяжестью иммуносупрессии. Длительное течение ИЭ приводит к выраженному снижению лабораторных показателей всех звеньев иммунного ответа.

Применение человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения («Пентаглобин») непосредственно перед и в первые сутки после оперативного лечения способствует улучшению результатов хирургического лечения, снижению общей летальности, частоты развития местных гнойных осложнений, раннего и позднего протезного эндокардита, снижению продолжительности послеоперационной антибактериальной терапии.

Литература

1. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. // М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
2. Гуревич М.А., Ташина С.Я., Савицкая К.И. Современный инфекционный эндокардит. М. – 2001.
3. Буткевич О.М. Инфекционный эндокардит (клиника, диагностика, лечение). // Врач. – 1996. – № 6. – С. 2–6.
4. Шмерко Н.П. Вторичная иммунная недостаточность у кардиохирургических больных и возможности ее коррекции. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. – 1996.
5. Andersson J, Skansen-Saphir U, Sparrelid E, Andersson U. Intravenous immune globulin affects cytokine production in T lymphocytes and monocytes/macrophages. // Clin. Exp. Immunol. – 1996. – Vol. 04, Suppl 1. – P. 10–20.
6. Casey L.C. Immunologic response to infection and its role in septic shock. // Crit. Care Clin. – 2000. – Vol. 16. – P. 193–213.

Контактная информация

Кранин Д.Л.
ФГУ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко
Тел.: +7 (499) 263-53-00