

18.05.2007 г. № ДС - 8

В Федеральную службу по надзору в сфере
образования и науки

ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий».
сообщает, что автореферат диссертации Альмухаметова Марата Ахатовича на
тему «Комплексная оценка эффективности местного применения антибиотиков
цефалоспоринового ряда в хирургическом лечении активных форм
инфекционного эндокардита», представленной к официальной защите на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.00.44 – сердечно-сосудистая хирургия», медицинские науки, размещен на
сайте Института 18 мая 2007 года (<http://www.vishnevskogo.ru>).

Шифр диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГУ «Институт
хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий».

Ф.И.О. отправителя : Коков Леонид Сергеевич, ученый секретарь
диссертационного совета доктор медицинских наук профессор, E-mail:
Kokov@ixv.comcor.ru

.

Директор ФГУ «Институт хирургии
им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий»

Академик РАМН

Федоров В.Д.

Сведения о предстоящей защите диссертации

Альмухаметов Марат Ахатович

«Комплексная оценка эффективности местного применения антибиотиков цефалоспоринового ряда в хирургическом лечении активных форм инфекционного эндокардита»

кандидат медицинских наук

специальность 14.00.44 – сердечно-сосудистая хирургия

медицинские науки

Д 208.124.01

ФГУ Институт хирургии им.А.В.Вишневского Росмедтехнологий

115093, Москва, Б.Серпуховская, 27

телефон: 237.13.11 (<http://www.vishnevskogo.ru>).

E-mail: Kokov@ixv.comcor.ru

Предполагаемая дата защиты 21 июня 2007 года

18 мая 2007 года

АЛЬМУХАМЕТОВ МАРАТ АХАТОВИЧ

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО РЯДА
В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ АКТИВНЫХ ФОРМ
ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА**

14.00.44 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2007

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель

доктор медицинских наук
Сибэгатуллин Нур Гасымович

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор
Коростелев Александр Николаевич

доктор медицинских наук, профессор
Сайтгареев Ринат Шакирьянович

Ведущая организация

Государственное учреждение научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Защита состоится « 21» июня 2007 года в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГУ «Институт хирургии им.А.В.Вишневского Росмедтехнологий» по адресу : 115998, Москва, Б.Серпуховская ул., д. 27

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института хирургии им.А.В.Вишневского

Автореферат разослан « » _____ 2007 года

Ученый секретарь диссертационного совета
Профессор

Коков Л.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в хирургическом лечении клапанного инфекционного эндокардита. В тоже время проблему прерывания инфекционного процесса при хирургическом лечении эндокардита нельзя считать решенной окончательно. В послеоперационном периоде частота развития протезного эндокардита составляет от 3,1 до 18% случаев (Савельев В.С., 1992; Муратов Р.М., Скопин И.И., 2001; Малашенков А.И. с соавт., 2002; Семеновский М.Л., Саитгареев Р.Ш., 2003; Boyd.A.D. et al., 1977; Soyer R. et al., 1991; Vogt P.R. et al., 1997; Gordon S. et al., 1998), что в 3-5 раз превышает частоту развития данного осложнения после клапанозамещающих операций по поводу пороков другой этиологии (Поляков В.П. с соавт., 2004). Повторные вмешательства по поводу протезного эндокардита отличаются повышенной сложностью и сопровождаются высокой летальностью (Шкет А.П., 1996; Медведев А.П., 1997; Baumgartner F.G. et al., 2000).

Несмотря на появление новых антибактериальных препаратов не нашли окончательного решения вопросы рациональной антибиотикотерапии инфекционного эндокардита. До последнего времени не разработаны методы своевременного контроля за эффективностью проводимого антибактериального лечения (Тюрин В.П., 1996; Белобородова Н.В. с соавт., 2003).

Все это свидетельствует об актуальности проблемы повышения эффективности борьбы с возбудителями при лечении инфекционного эндокардита.

Как при первичном инфекционном эндокардите, так и при протезном очагом микробной инвазии оказывается область клапанов сердца. В связи с этим в последние годы в хирургическом лечении инфекционного эндокардита значительное место отводится местному применению антибактериальных средств, используя в качестве их носителя манжеты имплантируемых искусственных клапанов сердца (Поляков В.П. с соавт., 1996; Гатауллин Н.Г. с соавт., 2002; Бокерия Л.А. с соавт., 2004; French B.G. et al., 1996; Bruce G. et al., 1996). Для фиксации антибактериальных агентов на манжете искусственных клапанов сердца предложены методы пропитки, формирования межионной связи, закрепления белковыми растворами, медицинскими клеями и др. (Добротин С.С., 1986; Поляков В.П. с соавт., 1996; Кнышев Г.В. с соавт., 1998; Плечев В.В. с соавт., 2000; Понеделькина И.Ю., 2000; Cimbollek M. et al., 1996; Actis D.G., 1997; Tweden K.S. et al., 1997). О перспективности имплантационной антибиотикотерапии в хирургическом лечении инфекционного эндокардита свидетельствует снижение частоты развития протезного эндокардита до 2,5-6% (Поляков В.П. с соавт., 2003; Бокерия Л.А. с соавт., 2004; Bruce G. et al., 1996). В тоже время, в хирургии эндокардита до последнего времени остаются нереализованными возможности местного применения антибиотиков цефалоспоринового ряда, получивших широкое распространение в клинической практике лечения хирургической инфекции.

В клинике госпитальной хирургии Башкирского государственного медицинского университета, совместно с институтом Нефтехимии и катализа

РАН, разработана и внедрена технология местного применения антибиотиков цефалоспоринового ряда при хирургическом лечении больных с активными формами инфекционного эндокардита.

Положительные клинические результаты местного применения антибиотиков цефалоспоринового ряда в хирургическом лечении активных форм инфекционного эндокардита, необходимость проведения комплексной экспериментально-клинической его оценки определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения больных с активными формами инфекционного эндокардита.

Задачи исследования

1. Провести анализ частоты развития внутрисердечных осложнений бактериальной природы у больных с инфекционным эндокардитом. Определить возбудителей инфекционного эндокардита и их чувствительность к антибиотикам.

2. Разработать метод оценки эффективности антибиотикотерапии в ранние сроки после ее начала при лечении активных форм инфекционного эндокардита.

3. Исследовать антимикробную активность при местном применении антибиотиков цефалоспоринового ряда в сочетании метиленовым синим в остром и хроническом эксперименте.

4. Разработать технологию антибактериальной обработки искусственных клапанов сердца с использованием антибиотиков цефалоспоринового ряда в сочетании с метиленовым синим в хирургическом лечении инфекционного эндокардита. Изучить ближайшие и отдаленные результаты его применения.

Научная новизна

Показана возможность рациональной антибиотикотерапии активных форм инфекционного эндокардита на основе ранней оценки ее эффективности.

Впервые получены сведения об антимикробной активности при местном применении антибиотиков цефалоспоринового ряда.

Обоснована клиническая эффективность применения искусственных клапанов сердца, обработанных антибиотиками цефалоспоринового ряда в сочетании с метиленовым синим, в хирургическом лечении инфекционного эндокардита.

Выполненные исследования по местному применению антибиотиков цефалоспоринового ряда для профилактики послеоперационных осложнений при хирургическом лечении инфекционного эндокардита дополняют современные представления о местном применении антибиотиков в имплантационной хирургии.

Практическая значимость работы

Использование метода оценки антибактериальной активности крови пациента *in vitro* при лечении больных с инфекционным эндокардитом позволяет повысить эффективность консервативного лечения.

Разработанная технология местного применения антибиотиков цефалоспоринового ряда для антибактериальной обработки манжет

искусственных клапанов сердца позволяет существенно снизить риск развития протезного эндокардита и повысить эффективность хирургического лечения больных с инфекционным эндокардитом.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в работу кардиохирургического отделения №2, отделения сосудистой хирургии Республиканского кардиологического диспансера (г.Уфа), клиники Башкирского государственного медицинского университета (г.Уфа).

Апробация работы.

Основные положения диссертационной работы были представлены: на научно-практической конференции «Актуальные вопросы сердечно-сосудистой хирургии» (Нижний Новгород, 2003); VIII ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2004); 69-й республиканской итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2004); XI и XII Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2005, 2006); заседании Ассоциации хирургического общества Республики Башкортостан (Уфа, 2006); XIV конференции сердечно-сосудистых хирургов Украины «Серцево-судинна хірургія» (Донецк, 2006); заседании межкафедральной проблемной комиссии Башкирского государственного медицинского университета «Основные хирургические заболевания» (Уфа, 2006).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 1 монография. Получен патент на изобретение.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 3 основных глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, главы экспериментальных и клинических исследований и анализа их результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы (302 источника, из них 110 отечественных и 192 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 16 рисунками.

Положения, выносимые на защиту

1. Основными возбудителями инфекционного эндокардита является условно патогенная грамположительная микрофлора: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*

2. Предложенный метод оценки антибактериальной активности крови пациента позволяет своевременно оценить эффективность проводимой антибиотикотерапии при лечении больных с острыми формами инфекционного эндокардита.

3. Использование антибиотиков цефалоспоринового ряда для антибактериальной обработки манжет искусственных клапанов сердца является перспективным направлением в имплантационной профилактике послеоперационных инфекционных осложнений, позволяя значительно снизить риск развития протезного эндокардита.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа основана на результатах хирургического лечения 152 больных с активными формами инфекционного эндокардита (острый инфекционный эндокардит и подострый в активной стадии). Всем больным хирургическое лечение проводилось в отделении кардиохирургии в период с января 1988 года по декабрь 2006 года.

На начальном этапе данного исследования при хирургических вмешательствах санация камер сердца проводилась по общепринятой методике, имплантировались искусственные клапаны сердца без предварительной обработки ($n=73$, контрольная группа).

В последующем, помимо традиционных методов внутрисердечной антиинфекционной обработки, в хирургическом лечении больных с активными формами инфекционного эндокардита начали применять протезы клапанов сердца с антибактериальной обработкой, по разработанной нами методике ($n=79$, основная группа).

Средний возраст оперированных больных в контрольной и основной группах составил $32,32 \pm 11,94$ и $37,39 \pm 13,72$ года соответственно ($p=0,74$). Первичный инфекционный эндокардит наблюдался в контрольной группе у 34 (46,6%) больных и 36 (45,6%) – в основной ($p=0,88$).

В вариантах течения заболевания статистически достоверных различий не выявлено ($p=0,87$). В обеих группах преобладали пациенты в активной стадии подострой формы заболевания (63,0% и 55,7% соответственно).

По выраженности недостаточности кровообращения по NYHA 65 (89%) больных в контрольной группе и 73 (92,4%) в исследуемой группе относились к III или IV функциональным классам. Абсолютное большинство из указанных групп больных (64 (87,7%) и 68 (86,1%) соответственно) имели недостаточность кровообращения II А-Б стадии по классификации Василенко-Стражеско.

Всем больным проводилось комплексное обследование по общепринятой методике, которое включало расспрос, осмотр, аускультацию, пальпацию, перкуссию, а также электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиоскопию. Зондирование полостей сердца проводилось по показаниям.

Исследования до и послеоперационного периода включали также анализ клинико-лабораторных показателей крови и мочи, суточной динамики температуры тела.

Выявление внутрисердечных осложнений у больных с инфекционным эндокардитом при естественном течении заболевания, идентификация возбудителя в крови и оценка чувствительности к антибиотикам проводилась в ходе обследования в стационаре.

Материалом для иммунологических исследований служила кровь пациентов. При оценке клеточного иммунитета определялись относительное (в %) и абсолютное (в 1 мкл крови) количество лейкоцитов и лимфоцитов, общее количество Т-лимфоцитов, соотношение иммунорегуляторных субпопуляций,

величина иммунорегуляторного индекса. Т-лимфоциты идентифицировали в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана по M.Jondal et al. (1972).

Состояние гуморального иммунитета оценивалось на основе учета относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов в реакции комплементозависимого розеткообразования с эритроцитами быка, сенсibilизированными гомологичной антисывороткой кролика и комплементом мыши по C.Bianco et al. (1970), концентраций иммуноглобулинов трех основных классов А, G, М в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле по G.Manchini et al. (1964).

Производилось определение уровней циркулирующих иммунных комплексов с применением полиэтиленгликоля и комплемента путем титрования по 50% гемолизу (Гриневич Ю.А., Алферов А.Н., 1981).

Активность нейтрофилов периферической крови оценивалась фагоцитозом убитой взвеси *S. aureus* (Петров Р.В. и соавт., 1990). Для характеристики функциональной активности нейтрофилов производился подсчет фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа.

При активном инфекционном эндокардите с неустановленным возбудителем назначение антибиотиков осуществлялось эмпирически с учетом синергизма препаратов, после забора крови на стерильность. Для изучения эффективности проводимой антибиотикотерапии у 11 больных использовали разработанный нами способ оценки антибактериальной активности крови на тест-культурах. Исследования крови проводили методом диффузии в агар на чашках Петри. На газоны высевались культуры: *S. aureus* и *E. coli*. Забор крови больных (2 мл) проводили спустя 2 часа после введения очередной дозы антибактериальных препаратов. Центрифугированием на аппарате ЦЛМН-Р10-1 (макс. скорость 1200q) в течение 15 мин получали плазму. Плазму в количестве 0,03 мл наносили на газоны с тест-культурой. Инкубацию проводили в термостате при температуре 35°C в течение 18-24 часов.

Наличие зоны задержки роста микробов расценивали как качественный показатель наличия антимикробной активности плазмы крови больного.

Продолжительность антимикробной терапии в предоперационном периоде в среднем составила $10,2 \pm 2,4$ суток. Хирургическое лечение проводилось, как правило, в плановом порядке. В 4 случаях больные оперированы по экстренным показаниям в течение первых двух суток после поступления в клинику ($25,3 \pm 14,5$ часа).

Хирургическое лечение больных с инфекционным эндокардитом было направлено на санацию внутрисердечного очага инфекции и восстановление

внутрисердечной гемодинамики. Оперативные вмешательства выполнялись с применением многокомпонентной анестезии на фоне миорелаксации путем продольной стернотомии с использованием искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиopleгии. Распределение больных по видам выполненных операций представлено в табл. 1.

Таблица 1

Виды оперативных вмешательств на сердце у больных с инфекционным эндокардитом

Виды выполненных операций	Контрольная группа	Исследуемая группа	Всего
Протезирование АК из них	30	30	60
с пластикой фиброзного кольца АК	-	5	5
с ушиванием ДМЖП	-	1	1
с пластикой ТК	-	1	1
с пластикой аневризмы синуса Вальсальвы	-	1	1
с вегетэктомией на МК	-	1	1
с иссечением субаортальной мембраны	-	2	2
Протезирование МК из них	19	20	39
с ушиванием парапротезной фистулы АК	1	-	1
с пластикой ТК	2	2	4
с АКШ	1	-	1
Протезирование МК и АК из них	12	16	28
с пластикой фиброзного кольца АК	-	1	1
с пластикой ТК	1	3	4
с иссечением подаортальной мембраны	-	1	1
Протезирование ТК из них	8	4	12
с ушиванием ДМЖП	1	-	1
с частичной резекцией и пластикой МК	-	1	1
Протезирование МК и ТК из них	-	2	2
с АКШ	-	1	1
Протезирование АК и ТК из них	1	1	2
с пластикой ДМЖП	1	-	1
Протезирование АК, МК, ТК, пластика ДМЖП	-	1	1
Репротезирование АК	2	1	3
->- МК	-	4	4
->- АК и МК	1	-	1
ИТОГО	73	79	152

Примечание. АК- аортальный, МК- митральный, ТК- трикуспидальный; АКШ- аорто-коронарное шунтирование, ДМЖП- дефект межжелудочковой перегородки.

Исследуемые группы статистически значимо не различались по возрасту, исходному и клиническому состоянию, длительности и видам оперативного вмешательства.

В основной группе больных имплантируемые искусственные клапаны сердца подвергались антибактериальной обработке по разработанной нами технологии. Во время операции после прошивания манжеты клапана фиксирующими лигатурами, манжету пропитывали раствором цефалоспоринового антибиотика (цефазолина натриевой соли или цефоперазона при концентрации 0,25 г/мл) путем прокалывания тонкой инъекционной иглой ткани манжеты протеза по всему периметру, постепенно посылая из шприца вводимый раствор. При этом стремились добиться равномерного пропитывания вводимым раствором всей толщи манжеты.

Для закрепления антибиотика манжету дополнительно пропитывали 1% раствором метиленового синего (рис. 1). После антибактериальной обработки протез клапана имплантировали с использованием общепринятых технических приемов.

Антибактериальная обработка протеза клапана осуществлялась в течение 3-4 минут. В результате антибактериальной обработки в толще ткани манжеты протеза формировалось депо антибактериальных агентов, обеспечивающее в последующем порционное их поступление в окружающие ткани, препятствуя развитию инфекционного процесса.

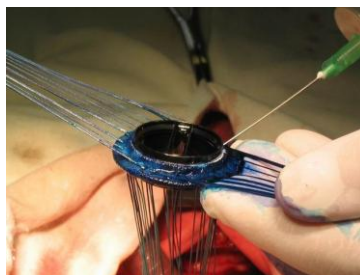


Рис. 1. Искусственный клапан сердца на завершающем этапе импрегнации антибиотиком цефалоспоринового ряда в сочетании с метиленовым синим.

Первая серия экспериментальных исследований была посвящена изучению антимикробных свойств in vitro цефазолина натриевой соли в комплексе с метиленовым синим методом диффузии в агар на тест культурах *S.aureus* и *E.coli* (Биргер М.О. 1982), придерживаясь положений приказа МЗ СССР №535 от 22 апреля 1985г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», методических указаний «Лабораторная оценка антимикробной активности текстильных материалов, содержащих антимикробные препараты» (Москва, 1984) и «Определение чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам» МУК 4.2.1890-04 (Москва, 2004).

На газоны с вышеуказанными культурами на чашках Петри помещались исследуемые образцы, пропитанные исследуемым веществом. В качестве носителя антибактериального вещества были использованы кусочки фетра,

вырезанные в виде круглых дисков диаметром, равным стандартным ($d=6$ мм), и в качестве контроля стандартный диск с цефазолином. Чашки Петри помещали в термостат вверх дном и инкубировали при температуре 35°C в течение 18-24 часов.

Результат учитывался по величине зоны задержки роста вокруг образцов, используя специальный планшет с точностью до 1 мм (Плечев В.В. с соавт., 2003). Оценку полученных результатов посевов проводили по стандартной таблице (Скала Л.З. с соавт., 2004).

Испытанию были подвергнуты по 5 образцов испытуемого материала на 2-х тест-культурах ($n=10$). Исследования проводились в бактериологической лаборатории Республиканского кардиологического диспансера.

Изучение антимикробной активности в динамике *in vivo* проводили на кроликах породы шиншилла обоего пола весом 1,4-1,5 кг ($n=14$) путем подкожной имплантации. Все манипуляции на животных проводились в условиях обезболивания (внутривенно, кетамина гидрохлорид, 10 мг/кг).

На месте имплантации тест-образцов выбривали шерсть по средней линии живота. Разрез кожи и подкожной клетчатки проводили до апоневроза наружных косых мышц длиной 1 см. Формировали боковые карманы. Всего делали по 4 разреза справа и слева от белой линии живота. По одному исследуемому образцу помещали в эти карманы. Рану кожи зашивали узловыми швами.

Извлечение образцов производили в асептических условиях под внутривенным обезболиванием на 1-3-5-7-9-11-13-15-16-е сутки. Для этого снимали кожные швы, разводили кожную часть раны. Одновременно извлекали по 2 образца у 5-х животных ($n=10$). Образцы для определения остаточной антимикробной активности тотчас же после извлечения помещались на чашки Петри с тест-культурами для суточной инкубации в термостате при температуре 35°C . Испытанию подвергнуто 90 тест-образцов.

При зоне задержки роста менее 10 мм образец считали малоактивным к данному штамму. При диаметре зоны от 11 до 15 мм относили к средней степени активности. Активным считали образцы при диаметре зоны задержки роста от 15 до 25 мм, высокоактивным – при зоне задержки роста свыше 25 мм (Биргер М.О., 1982).

Результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с расчетом средних величин, построена кривая антибактериальной активности, выравнивание которой проведено методом наименьших квадратов.

Во второй серии экспериментальных исследований изучали токсические, аллергические, кожно-резорбтивные свойства цефазолина натриевой соли в сочетании с метиленовым синим. Опыты проводились на 90 подопытных мышах, 45 крысах и 6 кроликах в лаборатории Института нефтехимии и катализа РАН (г.Уфа).

Подбор дозы летального действия проводили на 3 мышах, вводя им испытуемое вещество в 10 - кратных дозах (геометрической прогрессии) (Першин Г.Н., 1950). Определение средне-смертельной дозы (DL_{50}) проводили при внутрибрюшинном введении мышам обоего пола в виде 0,1 - 1% водного

раствора цефазолина натриевой в сочетании с метиленовым синим. Средне-смертельную величину получили путем статистической обработки вариационного ряда смертельных доз методом J.T. Litchfield и F.J. Wilcoxon (1949).

Подострую токсичность изучали внутрибрюшинным введением цефазолина в сочетании с метиленовым синим мышам в течение месяца в дозе 1/10 от DL₅₀ (Западнюк И.П., 1962). Во время исследований велось наблюдение за общим состоянием животных, их поведением, массой, показателями периферической крови и биохимическими показателями сыворотки крови.

Раздражающее действие исследуемой смеси лекарственных средств на кожные покровы изучали в повторных экспериментах на самках крыс. Мазь на вазелине, содержащая 50% субстанции из цефазолина и метиленового синего в соотношении 1:1 наносили ежедневно на выстриженный участок спины размерами 2×2 см в течение 1 месяца. Оценивались местные изменения на коже (состояние кожных покровов, толщина кожной складки), контролировалась функция центральной нервной системы, используя тест “норкового” рефлекса по Буасье.

Кожно-резорбтивное действие изучали на белых неинбредных мышах. Хвосты животных на 2/3 их длины помещали в пробирки с 50% раствором, содержащим смесь цефазолина с метиленовым синим на 2 часа в день в течение 2-х недель. Оценивали интегральные показатели функции центральной нервной системы.

Изучение местного действия исследуемого продукта на слизистые оболочки глаз проводили на кроликах, внесении смеси цефазолина с метиленовым синим в виде мелкодисперсного порошка 50 мг в конъюнктивальный мешок. Оценивались местные изменения: гиперемия, блефароспазм и сроки самостоятельного купирования.

Так же были проведены сравнительные спектрофотометрические исследования в ультрафиолетовом спектре нативного цефазолина и комбинации цефазолина с метиленовым синим, характеризующие неизменность и стабильность физико-химических, а следовательно и фармакологических свойств.

Статистический и корреляционный анализ проводился с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты клинического исследования

«Входные ворота» инфекции выявлены у 127 больных с инфекционным эндокардитом (88,2%). Простудные заболевания верхних дыхательных путей после переохлаждения стали причиной развития инфекционного эндокардита в 62,5% случаев, экстракция зубов в 6,9%, гинекологические вмешательства в 5,5%, оперативное вмешательство на других органах в 4,2% и др. В 17 случаях (11,8%) выявить источник инфекции не удалось.

При естественном течении инфекционного эндокардита среди осложнений наиболее часто наблюдалась прогрессирующая сердечная недостаточность. Далее следуют внутрисердечные абсцессы, тромбоэмболии периферических артерий, неконтролируемое септическое состояние (табл. 2).

Таблица 2

Частота и характер осложнений инфекционного эндокардита (n=144)

Виды осложнений	Вид инфекционного эндокардита		Всего	
	ПИЭ	ВИЭ	Абс. число	%
Прогрессирующая сердечная недостаточность	38	45	83	56,9
Неконтролируемая инфекция	5	3	8	5,5
Тромбоэмболии	14	9	23	15,8
Внутрисердечные абсцессы	7	18	25	17,1
Грибковый эндокардит	1	1	2	1,4

Примечание. ПИЭ – первичный инфекционный эндокардит, ВИЭ – вторичный инфекционный эндокардит. У 19 пациентов наблюдалось несколько осложнений, поэтому количество осложнений превышает число больных.

При бактериологическом исследовании крови и/или операционного материала возбудитель был идентифицирован у 67 пациентов, что составило 44,1%. Основными возбудителями инфекционного процесса являлись кокки родов *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, на долю которых приходится 71,6% среди всех полученных культур (табл. 3).

Таблица 3

Пейзаж микроорганизмов, выделенных из крови и/или пораженных клапанов сердца (n=152)

Возбудитель	Абс. число	%
Грамположительные бактерии:	51	76
Род <i>Streptococcus</i> , из них	12	7,9
<i>S. viridans</i>	3	2
<i>Streptococcus spp.</i>	9	5,9
Род <i>Staphylococcus</i> , из них	25	16,4
<i>S. aureus</i>	10	6,6
<i>S. epidermidis</i>	13	8,6
<i>Staphylococcus spp.</i>	2	1,3
Род <i>Enterococcus spp.</i>	4	2,6
Род <i>Micrococcus spp.</i>	7	4,6
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	3	2
Грамотрицательные бактерии:	7	4,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	3,3
Грамотрицательные бактерии неферментирующие <i>spp.</i>	2	1,3
Грибы	2	1,3
Всего...	67	44,1

Выявление возбудителя учитывалось в последующем при проведении этиотропной терапии.

В 11 случаях в основной группе больных определение эффективности антибактериальной терапии проводили по разработанной нами методике оценки антибактериальной активности крови с использованием тестовых культур.

По результатам исследований больные отнесены в две подгруппы. Первую подгруппу составили случаи с зоной задержки роста в обеих тест-культурах, превышающих 9 мм вокруг сыворотки больных в чашках Петри. Вторую - с зоной задержки роста менее 9 мм (табл. 4).

Таблица 4

Показатели антибактериальной активности крови пациентов с инфекционным эндокардитом, получающих антибиотикотерапию

Подгруппы	Зона задержки роста, мм	
	S.aureus	E.coli
Первая (n=6)	12±2	9±0,8
Вторая (n=5)	6±0,9	6±0,7

У больных в первой подгруппе отмечен положительный эффект от проводимой антибактериальной терапии - наступила нормализация температуры тела, наблюдалось снижение лейкоцитоза, скорости оседания эритроцитов в динамике. Высокая антибактериальная активность сыворотки крови сопровождалась клиническими проявлениями купирования активности инфекционного процесса в дооперационном периоде.

На основании полученных результатов исследований мы пришли к заключению, что кровь больного, получающего антибиотики, следует считать высокоактивной по отношению к исследуемым культурам при наличии зоны задержки роста более 9 мм в диаметре.

При исследовании состояния иммунной системы у больных с инфекционным эндокардитом (n=21) по сравнению со здоровыми волонтерами (n=12) выявлен дисбаланс иммунной системы, проявляющийся в статистически достоверном снижении содержания Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса на фоне дефицита различной выраженности циркулирующих в крови Т-лимфоцитов (табл. 5).

Со стороны показателей гуморального иммунитета отклонения проявлялись в повышении уровня иммуноглобулинов класса А, снижении уровня классов М и G, со стороны неспецифического - снижением фагоцитарной функции нейтрофилов и повышением уровня комплемента и циркулирующих иммунных комплексов (табл. 6).

Таблица 5

Показатели клеточного звена иммунитета у здоровых пациентов и с инфекционным эндокардитом

<i>Показатели клеточного иммунитета</i>	Здоровые доноры	Больные с инфекционным эндокардитом
Лейкоциты, <i>абс.ч.</i>	6320,1 ± 564,5	6655,5 ± 437,5
Лимфоциты, %	30,2 ± 3,3	26,1 ± 3,1*
Лимфоциты, <i>абс.ч.</i>	1918,0 ± 298,6	1732,4 ± 130,9
Т-лимфоциты, %	59,1 ± 2,8	54,7 ± 2,3*
Т-лимфоциты, <i>абс.ч.</i>	1133,5 ± 76,7	910,8 ± 87,17
Т-хелперы, %	35,1 ± 1,9	25,2 ± 2,1*
Т-хелперы, <i>абс.ч.</i>	673,2 ± 66,4	436,5 ± 60,57*
Т-супрессоры, %	26,1 ± 2,1	31,7 ± 2,3*
Т-супрессоры, <i>абс.ч.</i>	500,6 ± 70,2	549,1 ± 67,1*
Иммунорегуляторный индекс	1,34 ± 0,03	0,79 ± 0,03*

*- Данные достоверны, $p < 0,05$ по отношению к показателям здоровых доноров.

Таблица 6

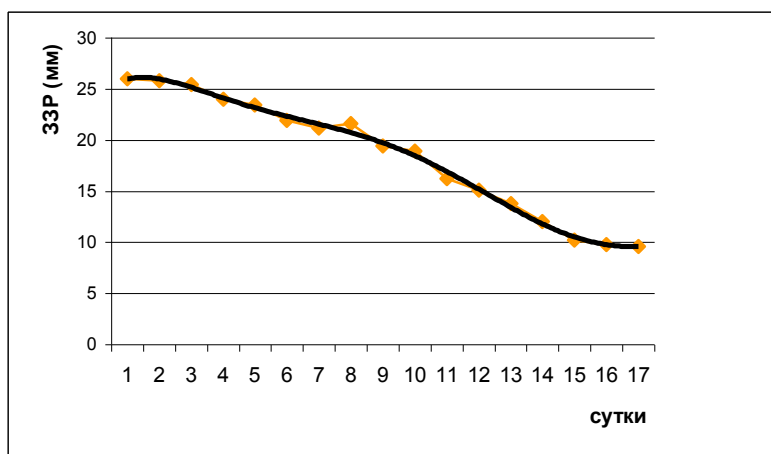
Показатели гуморального звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов у пациентов здоровых и с инфекционным эндокардитом

Показатели гуморального иммунитета	Здоровые доноры	Больные с инфекционным эндокардитом
В-лимфоциты, %	24,4±1,6	20,2±0,9*
В-лимфоциты, <i>абс.ч.</i>	464,8±79,4	353,3±32,1*
Иммуноглобулины А, г/л	2,11±0,10	2,78±0,47
Иммуноглобулины М, г/л	1,37±0,15	1,22±0,12
Иммуноглобулины G, г/л	14,20±0,48	12,20±0,81
Циркулирующие иммунные комплексы, у.е.	0,039±0,011	0,078±0,017*
Комплемент, ед.	45,8±1,46	58,8±3,07
Фагоцитоз, %	68,31±0,87	59,6±4,34
Фагоцитарное число	6,27±0,35	4,4±0,29*

*- Данные достоверны, $p < 0,05$ по отношению к показателям здоровых доноров.

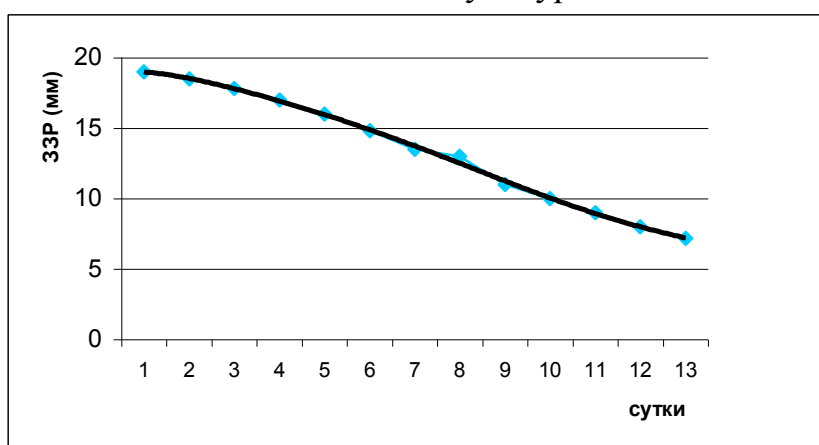
Результаты исследования антимикробных свойств цефазолина натриевой соли с метиленовым синим. При изучении антимикробной активности тест-образцов, импрегнированных цефазолином в сочетании с метиленовым синим, прослежена эффективная антибактериальная активность на различных питательных средах в сроках до 16 суток.

Исследования показали сохранение высокой антимикробной активности в течение нескольких суток в широком спектре, т.е. на грамположительные (*S.aureus*) и грамотрицательные (*E.coli*) микроорганизмы, эффективно обеспечивая подавление микрофлоры в зоне имплантации.



Примечание. ЗЗР – зона задержки роста в мм.

Рис. 2. Динамика антибактериальной активности тест-образцов к культуре *S. aureus*



Примечание. ЗЗР – зона задержки роста в мм.

Рис.3 .Динамика антибактериальной активности тест-образцов к культуре *E. coli*

На рис. 2 и 3 представлены кривые динамики антибактериальной активности образцов, импрегнированных цефазолином в комплексе с метиленовым синим, в зависимости от длительности нахождения в организме. При этом обнаружилось заметное различие в чувствительности грамположительной и грамотрицательной флоры по отношению к тест-образцам. Наибольшая активность отмечена к грамположительным микроорганизмам—*S. aureus*.

Раздельный анализ динамики антимикробной активности к отдельным видам микроорганизмов показал, что в течение первых трех суток *S. aureus* высокочувствителен к цефазолину в сочетании с метиленовым синим (ЗЗР превышает 25 мм). В дальнейшем происходило снижение антимикробной активности с сохранением терапевтической активности образцов до 12 суток (ЗЗР превышала 15 мм).

С 12 до 15 суток определялась малая чувствительность стафилококков к исследуемым образцам, при достоверном сохранении их антибактериальной активности (ЗЗР больше 11 мм). Остаточная активность прослеживается далее 15-го дня - диаметр ЗЗР менее 10 мм отмечен на 15 и 16-е сутки.

Высокая антимикробная активность по отношению к *E.coli* проявлялась до 6-х суток (ЗЗР превышала 15 мм), с 6 суток до 9-х выявлена малая чувствительность (ЗЗР больше 11 мм). Диаметр ЗЗР менее 10 мм отмечен на 10-е сутки.

Микробиологические опыты показали, что тест-образцы, импрегнированные цефазолином в сочетании с метиленовым синим, *in vivo* пролонгированно проявляют высокие антибактериальные свойства в широком спектре как на грамположительные, так и на грамотрицательные микроорганизмы.

Полученные результаты позволяют утверждать, что хирургические материалы, обработанные цефалоспориновым антибиотиком в сочетании с метиленовым синим сохраняют антибактериальную активность в течение 2-х недель. Таким образом, данная методика антибактериальной обработки может быть рекомендована для антибактериальной защиты в зоне имплантации во избежание повторного инфицирования имплантатов в раннем послеоперационном периоде.

На основании изучения историй болезней 8688 больных по оценке аллергических проявлений среди антибиотиков различных групп выявили низкие аллергические реакции антибиотиков цефалоспоринового ряда (0,56%).

Результаты клинических наблюдений нашли подтверждение и в результатах экспериментальных исследований. Местное применение цефазолина совместно с метиленовым синим сопровождается слабо выраженным раздражающим действием на кожу, не раздражает оболочки глаз и не проявляет кожно-резорбтивного действия.

Нами были проведены также исследования токсических проявлений цефазолина натриевой соли в **комплексе** с метиленовым синим. Средняя смертельная доза (DL_{50}) составила 400 (310÷516) мг/кг. На вскрытии трупов подопытных мышей при макроскопическом исследовании структурных изменений внутренних органов не наблюдалось. Относительная масса внутренних органов подопытных мышей через 2 недели после введения совместно субстанций антибиотика и красителя не отличалась от показателей у контрольных животных. По данным острых опытов данный продукт отнесен к 4 классу малотоксичных соединений.

Исследованиями подострой токсичности установлено, что внутрибрюшинное введение совместно антибиотика и красителя в течение месяца в дозе 40 мг/кг ($1/10$ от LD_{50}) не оказывает токсического действия, кумулятивные свойства отсутствуют. На протяжении всего эксперимента не наблюдалось изменений в общем состоянии животных, их поведении. Прирост массы тела у животных подопытной группы не отставал от такового контрольной группы. Повторное введение комплексной соли не приводило к статистически достоверным изменениям в картине периферической крови и биохимических показателях сыворотки крови экспериментальных мышей. Относительная масса и макроскопическое исследование большинства внутренних органов подопытных крыс после месячного введения субстанций не отличались от контрольных животных.

Таким образом, цефазолин в сочетании с метиленовым синим относится к IV классу малотоксичных соединений, обладает слабо выраженным раздражающим действием, низкими аллергическими реакциями

Сравнение и обсуждение результатов хирургического лечения больных в исследуемых группах.

Предпосылкой для проведения данной работы явились результаты ранее проведенных в клинике госпитальной хирургии БГМУ совместно с Институтом нефтехимии и катализа РАН, исследований по изучению изменений растворимости некоторых антибиотиков цефалоспоринового ряда (цефазолина натриевая соль, цефоперазона натриевая соль) под влиянием метиленового синего. Было показано, что растворимость цефазолина в комплексе с метиленовым синим в 1235 раз меньше растворимости нативного цефазолина ($8,5 \times 10^{-4}$ моль/л в сравнении 1,05 моль/л). Растворимость цефоперазона в комплексе с метиленовым синим составляет $1,9 \times 10^{-4}$ моль/л. Цефоперазон при этом растворим в воде без ограничения (Понеделькина И.Ю., 2000; Сибгатуллин Н.Г., 2001). Ими же было установлено, что изменение растворимости этих антибиотиков происходит за счет реакции комплексообразования с метиленовым синим, благодаря наличию четвертичной аммониевой функциональной группы у последнего, и карбоксильной группы у цефалоспоринов.

Спектрофотометрическими исследованиями показано, что ультрафиолетовый спектр цефазолина в смеси с метиленовым синим носит аддитивный характер относительно компонентов, входящих в состав смеси, что свидетельствует о неизменности физико-химических и, следовательно, фармакологических свойств смешиваемых антибиотика и метиленового синий.

Ранее проведенные наблюдения И.Ю. Понеделькиной (2000) и Н.Г. Сибгатуллина (2001) показали, что антибиотики цефалоспоринового ряда в комбинации с метиленовым синим (Methylenum coeruleum – катионный краситель фенотиазинового ряда) используемый ранее как антисептик, взаимоусиливают антибактериальные свойства и пролонгируют их действие.

В последующем положительные результаты применения в клинике антибиотиков цефалоспоринового ряда для противомикробной обработки хирургических шовных материалов в комбинации с метиленовым синим побудили нас к проведению углубленного экспериментально-клинического исследования возможности использования данной методики для антибактериальной защиты манжет искусственных клапанов сердца в хирургическом лечении больных с активными формами инфекционного эндокардита.

Исследования послеоперационного периода у оперированных больных, включая данные клинико-лабораторных исследований, суточную динамику температуры тела, показателей анализов крови (лейкоцитарная формула, СОЭ) в зависимости от используемых клапанов представлены на [табл. 7](#). Из исследования были исключены 8 больных с послеоперационными инфекционными осложнениями.

Показатели температуры тела и уровня лейкоцитов крови в раннем послеоперационном периоде в сравниваемых группах

Группы исследования	Динамика температуры тела, °С						
	До операции	Длительность после операции, сут.					
		1-е	3-е	5-е	7-е	10-е	15-е
Контрольная	37,41±1,14	37,01±0,59	36,88±0,34	36,71±0,38	36,74±0,48	36,63±0,15	36,69±0,41
Исследуемая	37,43±1,11	36,99±0,56	36,94±0,86	36,8±0,28	36,78±0,3	36,68±0,3	36,62±0,14 ^{*,**}
	Динамика показателей уровня лейкоцитов крови, 1·10 ⁹ /л						
	До операции	Длительность после операции, сут.					
		1-е	3-е	5-е	7-е	10-е	15-е
Контрольная	8,83±3,42	11,97±3,10	13,64±4,56	11,27±3,81	9,12±3,66	8,94±2,74	8,32±2,52
Исследуемая	9,21±3,56	12,49±3,58	13,0±4,27	11,88±4,08	8,16±2,58 ^{*,**}	8,11±3,05 ^{*,**}	7,89±2,16 ^{*,**}

*- Достоверное изменение показателей по сравнению с исходными параметрами ($p < 0,05$).

** - Достоверное изменение показателей относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

Среди групп исследования в первые 5 суток после операции по уровню лейкоцитов и температуры тела не наблюдалось статистически значимого различия. Статистически значимые различия по уровню лейкоцитов крови между больными исследуемых групп стали проявляться начиная с 7-х суток после операции.

Характеризуя длительность повышения температуры тела, следует отметить, что достоверные различия в группах обнаруживаются к 15-м суткам наблюдения. Достоверное изменение показателей количества лейкоцитов по сравнению с исходными параметрами наблюдалось только в исследуемой группе с 7-х суток.

У пациентов основной группы, при хирургическом лечении которых использовались протезы с антибактериальными манжетами, наблюдалось более гладкое течение послеоперационного периода, чем у больных контрольной группы: раньше наступала нормализация основных клинико-лабораторных показателей, исчезали признаки общей интоксикации и лихорадочного состояния.

В контрольной группе у больных ($n=5$) отмечено более тяжелое послеоперационное течение с развитием рецидива инфекционного эндокардита. Развитие раннего протезного эндокардита в контрольной группе диагностировано в 3 случаях (4,1%). Во всех случаях рецидив инфекции протекал с яркой клинической картиной септического процесса.

Двое пациентов из контрольной группы с ранним протезным эндокардитом погибли в раннем послеоперационном периоде от некупирующейся инфекции. При патологоанатомическом исследовании у них подтверждено наличие инфекционного поражения протезов с отдаленными метастатическими гнойными очагами в паренхиматозных органах. В третьем случае с протезным эндокардитом было выполнено репротезирование клапана. Больной выписан с выздоровлением.

Случаи развития позднего рецидива инфекции также наблюдались в контрольной группе. Поздний протезный эндокардит в различные сроки был

выявлен у 2 (2,7%) больных. В первом случае рецидив развился спустя 7 месяцев после операции, во втором - через 10 лет. Обоим больным выполнено повторное репротезирование пораженного клапана. В первом случае больная погибла на операционном столе, во втором - пациентка выписана с выздоровлением. Госпитальная летальность у больных в контрольной группе составила - при раннем инфекционном эндокардите 66,7%, при позднем 50%.

В отдаленные сроки двум больным (2,7%) из контрольной группы было выполнено повторное оперативное лечение по поводу дисфункции аортальных протезов вследствие развития гемодинамически значимых парапротезных фистул, без признаков инфекционного процесса. В обоих случаях выполнено репротезирование клапанов (табл. 8).

Таблица 8

Частота и характер “протезозависимых” осложнений в различных группах исследования больных с инфекционным эндокардитом

Осложнения	Контрольная группа, n=79		Основная группа, n=73	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Ранний протезный эндокардит	3	4,1	-	-
Поздний протезный эндокардит	2	2,7	-	-
Парапротезные фистулы (гемодинамически значимые)	2	2,7	-	-

В основной группе не отмечено случаев развития протезного эндокардита в сроки наблюдения до 5 лет, что подтверждает высокую эффективность применения искусственных клапанов сердца, подвергнутых антибактериальной обработке с использованием антибиотиков цефалоспоринового ряда в сочетании с метиленовым синим в хирургическом лечении активных форм инфекционного эндокардита.

Таким образом, внедрение метода антибактериальной защиты искусственных клапанов с использованием антибиотиков цефалоспоринового ряда при хирургическом лечении активных форм инфекционного эндокардита позволило избежать в группе исследования послеоперационных внутрисердечных инфекционных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми возбудителями инфекционного эндокардита (71,6%) являются грамположительные кокки *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*

2. При ретроспективном анализе результатов хирургического лечения активных форм инфекционного эндокардита частота развития протезного эндокардита составила 6,8%.

3. Разработанный метод контроля антибактериальной активности крови больных с инфекционным эндокардитом позволяет мониторировать эффективность антибиотикотерапии со вторых суток после начала лечения.

4. Хирургические материалы, обработанные антибиотиками цефалоспоринового ряда в сочетании с метиленовым синим сохраняют антибактериальную активность *in vivo* до 11 суток.

5. Использование искусственных клапанов сердца, импрегнированных антибиотиками цефалоспоринового ряда в сочетании с метиленовым синим повышает эффективность прерывания инфекционного процесса при хирургическом лечении больных с активными формами инфекционного эндокардита, значительно снижает риск развития протезного эндокардита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении антибиотикотерапии у больных с острыми формами инфекционного эндокардита для мониторингования эффективности противомикробного лечения целесообразно проводить оценку антибактериальной активности крови пациента *in vitro* с использованием тестовых культур. При зоне задержки роста более 11 мм к культуре *S.aureus* и 9 мм к *E.coli* антибактериальная активность крови является высокой. При зоне задержки роста менее 9 мм к указанным культурам антибактериальная активность крови является низкой, необходимо произвести смену антибиотиков.

2. Для предупреждения реинфекции при хирургическом лечении больных с активными формами инфекционного эндокардита рекомендуется проводить антибактериальную обработку манжет имплантируемых искусственных клапанов сердца с использованием антибиотиков цефалоспоринового ряда (**цефазолина натриевая соль, цефоперазон**) в сочетании с метиленовым синим.

3. Антибактериальную обработку манжеты искусственного клапана антибиотиками цефалоспоринового ряда рекомендуется проводить непосредственно перед имплантацией, после прошивания манжеты протеза. Манжету последовательно пропитывают растворами антибиотика цефалоспоринового ряда (**цефазолина натриевая соль или цефоперазон, при концентрации в растворе 0,25 г/мл**) и 1% метиленового синего.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Лазарева Д.Н., Плечев В.В., Алехин Е.К., Моругова Т.В., Альмухаметов М.А. Лекарственная аллергия. – Уфа: БГМУ, «Башбиомед», 2000. – 104с.

2. Сибагатуллин Н.Г., Гатауллин Н.Г., Плечев В.В., Евсюков А.А., Абдрашитов Х.З., Понеделькина И.Ю., Губайдуллин С.М., Коляскин А.А., Онегов Д.В., Альмухаметов М.А. Оценка результатов хирургического лечения первичного инфекционного эндокардита в зависимости от используемого способа обработки очага инфекции // Актуальные вопросы сердечно-сосудистой хирургии: Материалы научно-практической конференции - Нижний-Новгород, 2003 - С-49-50.

3. Плечев В.В., Евсюков А.А., Козленко Р.П., Абдрашитов Х.З., Мурысева Е.Н., Альмухаметов М.А. Опыт применения шовного материала «Абактолат» с пролонгированным антибактериальным действием в кардиохирургии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, Москва, 2003, Т 5, приложение 1, - С. 30.

4. Альмухаметов М.А. Новый метод хирургического лечения инфекционного эндокардита // Бюллетень НЦССХ им.Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания.- Москва, 2004. Т 5, №5. – С. 374.

5. Сибагатуллин Н.Г., Плечев В.В., Евсюков А.А., Сурков В.А., Альмухаметов М.А. и др. Проблемы хирургического лечения инфекционного эндокардита митрального клапана // Четвертые научные чтения: Тезисы докладов и сообщений. – Новосибирск, 2004.-С 30.

6. Сибагатуллин Н.Г., Галиуллин И.И., Альмухаметов М.А. и др. Ближайшие результаты протезирования клапанов сердца у детей // Материалы 69-й республиканской итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины».-Уфа 2004.–С. 88-89.

7. Плечев В.В., Сибагатуллин Н.Г., Альмухаметов М.А. и др. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита левых отделов сердца // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания.- Москва, 2004. Т 5, №11. – С. 31.

8. Галиуллин И.И., Сибагатуллин Н.Г., Плечев В.В., Альмухаметов М.А. Результаты протезирования клапанов сердца у детей // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. Москва, 2004. Т 5, №5. – С. 11.

9. Сибагатуллин Н.Г., Плечев В.В., Альмухаметов М.А. и др. Частота и характер периоперационных осложнений при первичном и вторичном инфекционном эндокардите аортального клапана // Бюллетень НЦССХ им.Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания.- Москва, 2004. Т 5, №5. – С. 42.

10.Плечев В.В., Альмухаметов М.А. и др. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита митрального клапана // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания.- Москва, 2005. Т 6, №5. – С. 28.

11.Альмухаметов М.А. Особенности предоперационного периода у больных с инфекционным эндокардитом // Бюллетень НЦССХ им.Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания.- Москва, 2006. Т 7, №3. – С. 277.

12.Сибагатуллин Н.Г., Плечев В.В., Гатауллин Н.Г., Евсюков А.А., Сурков В.А., Коляскин А.А., Еникеева А.Ф., Альмухаметов М.А. Ранний протезный эндокардит после операций на клапанах сердца // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания.- Москва, 2005. Т 6, №5. – С. 255.

13.Плечев В.В., Гатауллин Н.Г., Сибагатуллин Н.Г., Альмухаметов М.А. и др. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита сердца. // Здравоохранение Башкортостана. – 2006. - №1. – С. 78-82.

14.Сибэгатуллин Н.Г., Плечев В.В., Евсюков А.А., Гатауллин Н.Г., Сурков В.А., Коляскін А.А., Тенін Е.В., Альмухаметов М.А. и др. К вопросу о диагностике и лечении раннего протезного эндокардита. Ежегодник научных работ Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Украины «Серцево-судинна хірургія». Донецк: 2006. - №14, -С. 85.

15.Плечев В.В., Сибэгатуллин Н.Г., Альмухаметов М.А. и др. Опыт использования антибиотиков цефалоспоринового ряда для антиинфекционной защиты манжет искусственных клапанов сердца // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания.- Москва, 2006. Т 7, №5. – С. 26.

Патенты

Способ оценки антибактериальной активности крови пациента *in vitro* при лечении инфекционного эндокардита. Патент на изобретение № 2293327 от 10.02.2007 г. (соавт. Сибэгатуллин Н.Г., Плечев В.В., Коляскін А.А., Авзалетдинов А.М., Сунагатуллин Н.К.).