

ISSN 2308-1198 (Print)

ISSN 2658-7432 (Online)

№ 3 ■ 2023

Том 11



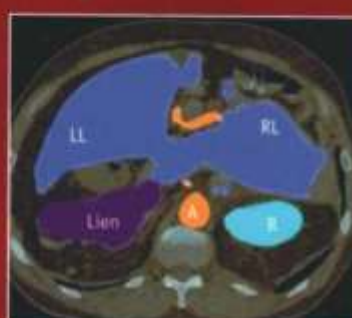
ЖУРНАЛ
ИМЕНИ
АКАДЕМИКА
Б.В. ПЕТРОВСКОГО

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ



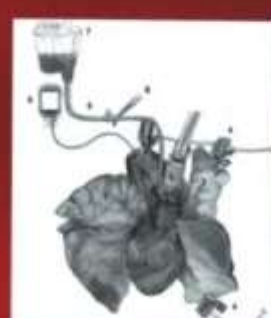
■ Дислокация
митрального
клапана

→ с. 29



■ *Situs inversus*
и рак желудка

→ с. 144



■ Аутоперфузия
донорского
сердца

→ с. 76

Cesurg.ru



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

№ 3 ■ 2023

Том 11



ЖУРНАЛ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Главный редактор
С.Л. Дземешкевич

Журнал официально предоставляет свою информационную поддержку научным мероприятиям Министерства науки и высшего образования РФ

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных изданий, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Журнал индексируется: Scopus, Ulrich's International Periodicals Directory, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ, elibrary); входит в базу данных ведущего мирового поставщика научных, технических и медицинских информационных продуктов и услуг Elsevier

CLINICAL AND EXPERIMENTAL SURGERY

Petrovsky Journal

Editor-in-Chief **Sergey Dzemeshevich, MD**

The journal provides its official information support to all scientific events held by the Russian Ministry of Science and Higher Education

The journal has been included in the List of Russian peer-reviewed scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission (the VAK) under the Russian Ministry of Science and Higher Education to publish reports on the thesis work in order to be awarded advanced academic degrees

The journal is indexed by Scopus, Ulrich's International Periodicals Directory, Russian Science Citation Index (RSCI, elibrary); and is in the database of Elsevier, leading supplier of scientific, technical and medical information products and services



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Главный редактор

Дземешкевич Сергей Леонидович (Россия)

Научные редакторы

Беджанян Аркадий Лаврентьевич (Россия) – хирургия

Заклязьминская Елена Валерьевна (Россия) – фундаментальные исследования

Ответственный секретарь редакции

Тарасова Ирина Александровна (Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Акчури Р.С. Россия
Алекян Б.Г. Россия
Багненко С.Ф. Россия
Гавриленко А.В. Россия
Гостищев В.К. Россия
Glok Yves France
Давыдов М.И. Россия
Каабак М.М. Россия
Коган Е.А. Россия
Коновалов А.Н. Россия
Котенко К.В. Россия
Куцев С.И. Россия
Calne Roy Y. Great Britain
Lepince P. France
Luscher Th.F. Switzerland
Михалева Л.М. Россия
Назирова Ф.Г. Узбекистан

Пя Ю.В. Казахстан
Pirk Jan Czech Republic
Ревшвили А.Ш. Россия
Руммо О.О. Беларусь
Sankar Madhu India
Stephenson L.W. USA
Синицын В.Е. Россия
Степанов В.А. Россия
Стилиди И.С. Россия
Тищенко П.Д. Россия
Чернявский А.М. Россия
Chuen Neng Lee Singapore
Шестаков А.Л. Россия
Шляхто Е.В. Россия
Шумаков Д.В. Россия
Янковский Н.К. Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Сердечная и сосудистая хирургия

Чернов И.И. (Россия)
Шипулин В.М. (Россия)
Иванов В.А. (Россия)

Торакальная хирургия

Григорьев Е.Г. (Россия)
Рябов А.Б. (Россия)

Абдоминальная хирургия

Шелыгин Ю.А. (Россия)
Башанкаев Б.Н. (Россия)

Трансплантология и искусственные органы

Бабаев М.А. (Россия)
Губарев К.К. (Россия)

Малоинвазивные, эндоваскулярные и эндоскопические технологии

Абугов С.А. (Россия)
Кононец П.В. (Россия)
Коссович М.А. (Россия)
Луцевич О.З. (Россия)

Реконструктивная и микрососудистая хирургия

Оболонский В.Н. (Россия)
Трофимов Е.И. (Россия)
Васильев С.А. (Россия)

Периоперационные технологии

Еременко А.А. (Россия)
Локшин Л.С. (Россия)
Трекова Н.А. (Россия)

Физиология, патофизиология, диагностика

Ким С.Ю. (Россия)
Седов В.П. (Россия)
Мершина Е.А. (Россия)

Фундаментальные исследования и междисциплинарные технологии

Арешидзе Д.А. (Россия)
Деев Р.В. (Россия)
Efimov I.R. (USA)
Федоров Д.Н. (Россия)

Образование

Улумбекова Г.З. (Россия)
Patricio M. (Portugal)
Rozner Ch. (USA)

Биоэтика

Гребенщикова Е.Г. (Россия)
Попова О.В. (Россия)

История хирургии

Богопольский П.М. (Россия)

Свидетельство о регистрации
 средства массовой информации
 ПИ № ФС 77-54751 от 17.07.2013
 Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

ISSN 2308-1198 (Print)
 ISSN 2658-7432 (Online)

Учредители

Государственный научный центр РФ
 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии
 имени академика Б.В. Петровского»;
 ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»

Редакция журнала доводит до сведения читателей,
 что в издании соблюдаются принципы международной
 организации «Комитет по издательской этике»
 (Committee On Publication Ethics – COPE).

Никакая часть издания
 не может быть воспроизведена
 без согласия редакции.
 При перепечатке публикаций
 с согласия редакции ссылка на журнал
 «Клиническая и экспериментальная хирургия.
 Журнал имени академика Б.В. Петровского»
 обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Сайт журнала: <http://www.cesurg.ru>.

Правила для авторов на русском
 и английском языке размещены на сайте журнала.

Адрес редакции:
 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2
 E-mail: journal@cesurg.ru



Журнал распространяется бесплатно по базам данных
 профессиональных медицинских обществ по хирургии.
 Для остальных подписчиков: подписной индекс 91880
 (в каталоге «Пресса России»)

Издатель

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»;
 115035, г. Москва,
 ул. Садовническая, д. 11, стр. 12
 Телефон: (495) 921-39-07
www.geotar.ru

Все права защищены.
 © ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2023.

Верстка: Килиминик А.И.
 Корректор: Макеева Е.И.
 Выпускающий редактор:
 Кузнецова Мария, journal@cesurg.ru

Подписано в печать 15.09.2023.
 Дата выхода в свет 30.09.2023.
 Тираж 3000 экземпляров.
 Формат 60 × 90 1/8.
 Печать офсетная. Печ. л. 20.

Отпечатано в ООО «Фотоэксперт»;
 109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42.
 Заказ № 9978.

The mass media registration certificate PI N FS 77-54751 from 17.07.2013. The journal is published 1 time per 3 months.

ISSN 2308-1198 (Print)
ISSN 2658-7432 (Online)

Founders

State Scientific Center of the Russian Federation "Petrovsky National Research Centre of Surgery"; GEOTAR-Media Publishing Group

The Journal follows the standards of publication ethics of the international organization "Committee On Publication Ethics" (COPE).

No part of the publication can be reproduced without the written consent of editorial office. Any reprint of publications with consent of editorial office should obligatory contain the reference to the "Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal" provided the work is properly cited.

Editorial opinion may not coincide with opinion of authors.

The journal's website: <http://www.cesurg.ru>

Rules for authors in Russian and in English are available on the website.

Address of the editorial office:
Abrikosovsky per., 2, Moscow, 119991, Russia
E-mail: journal@cesurg.ru



The journal is distributed for free through databases of professional medical societies for surgery. For other subscribers: subscription index 91880 (in the "Press of Russia" catalogue)

Publisher

GEOTAR-Media Publishing Group:
Sadovnicheskaya str., 11/12, Moscow
115035, Russia
Phone: (495) 921-39-07
www.geotar.ru

All rights reserved.
© GEOTAR-Media Publishing Group, 2023.

Layout: Klimnik A.I.
Proofreader: Makeeva E.I.
Desk editor:
Kuzhetsova Mariya, journal@cesurg.ru

Signed to print 15.09.2023.
Publication date 30.09.2023.
Circulation of 3000 copies.
Format 60 × 90 1/4.
Offset printing. 20 print. sh.

Printed in LLC "Photoexpert":
109316, Moscow, Volgogradsky Prospect, 42.
Order N 9978.

Uncontrolled price.

Editor-in-Chief

Sergey L. Dzemeshevich (Russia)

Scientific editors

Arkady L. Bedzhanyan (Russia) – surgery
Elena V. Zaklyazminskaya (Russia) – fundamental research

Executive editorial secretary

Irina A. Tarasova (Russia)

EDITORIAL BOARD

Akchurin R.S. Russia
Alekyan B.G. Russia
Bagnenko S.F. Russia
Gavrilenko A.V. Russia
Gostishchev V.K. Russia
Glok Yves France
Davydov M.I. Russia
Kaabak M.M. Russia
Kogan E.A. Russia
Konovalov A.N. Russia
Kotenko K.V. Russia
Kutsev S.I. Russia
Calne Roy Y. Great Britain
Leprince R. France
Luscher Th.F. Switzerland
Mikhaleva L.M. Russia
Nazirov F.G. Uzbekistan

Pya Yu.V. Kazakhstan
Pirk Jan Czech Republic
Revishvili A.Sh. Russia
Rummo O.O. Belarus
Sankar Madhu India
Stephenson L.W. USA
Sinityn V.E. Russia
Stepanov V.A. Russia
Stilidi I.S. Russia
Tishchenko P.D. Russia
Chernyavsky A.M. Russia
Chuen Neng Lee Singapore
Shestakov A.L. Russia
Shlyakhto E.V. Russia
Shumakov D.V. Russia
Yankovsky N.K. Russia

EDITORIAL COUNCIL**Cardiac and vascular surgery**

Chernov I.I. (Russia)
Shipulin V.M. (Russia)
Ivanov V.A. (Russia)

Thoracic surgery

Grigoryev E.G. (Russia)
Ryabov A.B. (Russia)

Abdominal surgery

Shelygin Yu.A. (Russia)
Bashankaev B.N. (Russia)

Transplantology and artificial organs

Babaev M.A. (Russia)
Gubarev K.K. (Russia)

Minimally invasive, endovascular and endoscopic techniques

Abugov S.A. (Russia)
Kononets P.V. (Russia)
Kossovich M.A. (Russia)
Lutsevich O.E. (Russia)

Reconstructive and microvascular surgery

Obolensky V.N. (Russia)
Trofimov E.I. (Russia)
Vasiliev S.A. (Russia)

Perioperative technologies

Eremenko A.A. (Russia)
Lokshin L.S. (Russia)
Trekova N.A. (Russia)

Physiology. Pathophysiology. Diagnosis

Kim S.Yu. (Russia)
Sedov V.P. (Russia)
Merzhina E.A. (Russia)

Fundamental research and interdisciplinary technologies

Areshidze D.A. (Russia)
Deev R.V. (Russia)
Efimov I.R. (USA)
Fedorov D.N. (Russia)

Education

Ulumbekova G.E. (Russia)
Patricio M. (Portugal)
Pozner Ch. (USA)

Bioethics

Grebenshchikova E.G. (Russia)
Popova O.V. (Russia)

History of surgery

Bogopolsky P.M. (Russia)

■ СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

ОБРАЗОВАНИЕ

Коган Е.А., Акулова А.С., Сыркин А.Л.

Морфологические особенности и молекулярные механизмы патогенеза стареющего миокарда

Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Кутихин А.Г., Фролов А.В.

Машинное обучение в задаче прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после коронарного шунтирования

ФИЗИОЛОГИЯ. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ. ДИАГНОСТИКА

Мершина Е.А., Рыжкова Е.В., Чумакова О.С., Мясников Р.П., Синицын В.Е.

Роль магнитно-резонансной томографии сердца в диагностике проаритмогенного пролапса митрального клапана

Белов Д.В., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р.

Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после операций на сердце

Гамзаев А.Б., Шаматовский А.Н., Рязанов М.В., Жильцов Д.Д., Вайкин В.Е., Большухин Г.В.

Дифференцированный подход к удалению инфицированных электродов у пациентов с сердечно-имплантированными электронными устройствами

Тарасова И.В., Тарасов Р.С., Сырова И.Д., Соснина А.С., Куприянова Д.С., Колесников А.Ю., Трубникова О.А., Ганюков В.И.

Клинические и нейрофизиологические результаты транскатетерной имплантации аортального клапана

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Колесников А.Ю., Прокудина Е.С., Сенокосова Е.А., Арнт А.А., Антонова Л.В., Миронов А.В., Кривкина Е.О., Кочергин Н.А.

Результаты долгосрочной проходимости и прижизненной визуализации сосудистых заплат из фибрина шелка

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Жульков М.О., Зайнобудинов Ш.Ш., Сирота Д.А., Протопопов А.В., Зыков И.С., Макаев А.Г., Кармадонова Н.А., Муртазалиев М.Н., Косимов Ф.Ю., Таркова А.Р., Агаева Х.А., Фрыкина О.Е., Кобелев Е.

Оценка коронарного статуса аутоперфузируемого донорского сердца в эксперименте

АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Шевченко Т.В., Гурмиков Б.Н., Турченко И.А., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А., Коваленко Ю.А., Чжао А.В., Козлов И.А., Икрамов Р.З.

Влияние способа формирования панкреатодигестивного анастомоза на ближайшие результаты пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции

Черепенин М.Ю., Лутков И.В., Горский В.А.

Сравнительный анализ лечения хронической анальной трещины методами электрохирургического иссечения и лазерной деструкции

■ CONTENT

6 EDITORIAL

MEDICAL EDUCATION

7 Kogan E.A., Akulova A.S., Syркиn A.L.

Morphological characteristics and molecular mechanisms of pathogenesis of aging cardiac muscle

16 Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Kutikhin A.G., Frolov A.V.

Machine learning in the problem of adverse cardiovascular events prognosis in patients after coronary artery bypass surgery

PHYSIOLOGY. PATHOPHYSIOLOGY. DIAGNOSTICS

29 Mershina E.A., Ryzhkova E.V., Chumakova O.S., Myasnikov R.P., Sinitsyn V.E.

The role of magnetic resonance imaging of the heart in the diagnosis of proarrhythmogenic mitral valve prolapse

38 Belov D.V., Abramovskikh O.S., Fokin A.A., Sumerkina V.A., Pykhova L.R.

Serological markers of acute mesenteric ischemia after cardiac surgery

48 Gamzayev A.B., Shamatoł'skiy A.N., Ryazanov M.V., Zhil'tsov D.D., Vaykin V.Ye., Bol'shukhin G.V.

Differentiated approach to the removal of infected electrodes in patients with cardiopulmonary implanted electronic devices

57 Tarasova I.V., Tarasov R.S., Syrova I.D., Sosnina A.S., Kupriyanova D.S., Kolesnikov A.Yu., Trubnikova O.A., Ganyukov V.I.

Clinical and neurophysiological results of transcatheter aortic valve implantation

FUNDAMENTAL RESEARCH AND INTERDISCIPLINARY TECHNOLOGY

68 Kolesnikov A.Yu., Prokudina E.S., Senokosova E.A., Arnt A.A., Antonova L.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Kochergin N.A.

Results of long-term patency and lifetime visualization of vascular patches from silk fibroin

TRANSPLANTATION AND ARTIFICIAL ORGANS

76 Zhulkov M.O., Zaynobudinov Sh.Sh., Sirota D.A., Protopopov A.V., Zykov I.S., Makaev A.G., Karmadonova N.A., Murtazaliyev M.N., Kosimov F.Yu., Tarkova A.R., Agaeva Kh.A., Frykina O.E., Kobelev E.

Evaluation of the coronary status of an autoperfused donor heart in the experiment

ABDOMINAL SURGERY

84 Shevchenko T.V., Gurmikov B.N., Turchenko I.A., Karmazanovsky G.G., Stepanova Yu.A., Kovalenko Yu.A., Chzhao A.V., Kozlov I.A., Ikramov R.Z.

Influence of the type of pancreatic anastomosis on direct results of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy

92 Cherepenin M.Yu., Lutkov I.V., Gorskiy V.A.

Comparative analysis of the treatment for chronic anal fissure using the methods of electro-surgical excision and laser destruction

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Владими́рова О.В., Лавре́шин П.М., Минаев С.В.,
Кораблина С.С., Байчоров Х.М., Терехин А.В.,
Вергасов М.М., Рыбалко А.Е.

**Лечение ожоговых ран с применением хитозановых
раневых покрытий**

Тулу́пов А.А., Бесча́стнов В.В., Широ́кова И.Ю.,
Ковали́шена О.В., Тюменков Ю.О.

**Экспериментальная оценка клинико-микробиологической
эффективности системной антибиотикотерапии и местной
фаготерапии при хирургическом лечении инфекции
ожоговых ран**

Куанышбек А.С., Лесбеков Т.Д., Бекишев Б.Е.,
Калиев Р.Б., Джабаева Н.А., Фаизов Л.Р.

**Гемадсорбция для инфекционного эндокардита,
требующего операции на открытом сердце**

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Альпидовская О.В.

**Случай развития циркулярного инфаркта миокарда
с разрывом стенки левого желудочка после
инфицирования SARS-CoV-2**

Аникин С.В., Заваруев А.В., Рябов Е.В.

**Повреждение сердца иглой. Анализ проблемы
и клинический случай**

Гюева З.В., Вандышева Р.А., Бирюков А.Е.,
Селезнев Д.Е., Гутырчик Н.А., Мхитаров В.А.,
Печникова В.А., Мидибер К.Ю., Михалева Л.М.

**AL-амилоидоз тонкой кишки, осложнившийся массивным
кровотечением**

Семенов А.В., Хитров Н.В., Степанова Е.А.,
Скугарев А.Л., Пазенко С.Е.

**Особенности хирургического лечения пациента
с раком желудка при частичной транспозиции
внутренних органов (*situs inversus*)**

Оболенский В.Н., Бурова С.А., Чапарьян Б.А.,
Фефелов С.А., Каштанова А.А., Горбачева Ю.В.

**Смешанный плесневый микоз кожи и мягких
тканей ягодичных областей как осложнение
пластической операции липофилинга
у иммунокомпетентной пациентки молодого возраста
(клинический случай и обзор литературы)**

PERIOPERATIVE TECHNOLOGY

Vladimirova O.V., Lavreshin P.M., Minaev S.V.,
Korablina S.S., Baychorov H.M., Terekhin A.V.,
Vergasov M.M., Rybalko A.E.

Treatment of burn wounds using chitosan wound dressings

Tulupov A.A., Beschastnov V.V., Shirokova I.Yu.,
Kovalishena O.V., Tyumenkov Yu.O.

**Experimental evaluation of clinical and microbiological
efficacy of systemic antibiotic therapy and local phage
therapy in surgical treatment of burn wound infection**

Kuanyshbek A.S., Lesbekov T.D., Bekishev B.E.,
Kaliev R.B., Jabayeva N.A., Faizov L.R.

**Hemadsorption in infectious endocarditis requiring open
heart surgery**

SHORT REPORTS

Alpidovskaya O.V.

**Case of development of circular myocardial infarction
with rupture of the left ventricular wall after SARS-CoV-2
infection**

Anikin S.V., Zavaruev A.V., Ryabov E.V.

**Heart damage by sewing needle. Problem analysis
and clinical case**

Gioeva Z.V., Vandyshva R.A., Biryukov A.E.,
Seleznev D.E., Gutyrchik N.A., Mkhitarov V.A.,
Pechnikova V.A., Midiber K.Yu., Mikhaleva L.M.

**AL-amyloidosis of the small intestine complicated by
massive bleeding**

Semenkov A.V., Khitrov N.V., Stepanova E.A.,
Skugarev A.L., Pazenko S.E.

**Peculiarities of surgical treatment of a patient with
gastric cancer with partial transposition of internal organs
(*situs inversus*)**

Obolensky V.N., Burova S.A., Chaparyan B.A., Fefelov S.A.,
Kashtanova A.A., Gorbacheva Yu.V.

**Mixed mold mycosis of the skin and soft tissues
of the gluteal regions as a complication of lipofilling
plastic surgery in an immunocompetent young patient
(clinical case and literature review)**

Главный редактор
профессор
Сергей Дземешкевич

Уважаемые коллеги!

Наши постоянные читатели и авторы знают, что редколлегия не приветствует публикации обзорного типа. Причина этого очевидна: как правило, такие литобзоры являются фрагментами диссертаций и преследуют утилитарную и очень далекую от науки цель – получение еще одной публикации. Это при том, что большинство основных проблем в хирургии имеет уже многолетние протоколы-рекомендации, которые совершенствуются и переиздаются в течение каждых 2–3 лет как на международном, так и на национальном уровне. И все-таки...

Аналитические обзоры по ряду фундаментальных проблем медицины мы публикуем, если там есть редкая информация и анализ важных проблем нашей профессии. Пример такой публикации – работа американских авторов Дэвида Купера и Салима Азиз о современных успехах и непройденных барьерах в проблеме ксенотрансплантации сердца: до утверждения такого материала в протоколах – дистанция большого размера. В настоящем номере мы хотим привлечь внимание к работе А.Л. Сыркина и Е.А. Коган с анализом представлений о существе старения сердца, за которым следует прогрессирующее снижение большинства физиологических функций. Такая информация чрезвычайно важна, так как в хирургических стационарах растет число пациентов с повышенной хрупкостью организма.

Впрочем, и другие публикации этого номера нашего журнала также чрезвычайно интересны. Приятного чтения!

Dear colleagues,

Editor-in-Chief
Sergey Dzemeshkevich

Our regular readers and authors are aware that our editorial team does not encourage review publications. The reason is obvious: as a rule, such reviews of literature are excerpts of theses, and they pursue an objective of getting another contribution, which serves for practical purposes and is a far cry from science. Even though the majority of main problems in surgery have longstanding protocols (recommendations) that are updated and reissued each 2–3 years both at the international and national level. For all that, we do publish analytical reviews for a number of fundamental medical problems if they contain rare information and analysis of major problems concerning our occupation. An example of such publication is the article by American authors David Cooper and Aziz Salim, which is about recent advances and hurdles yet to pass for cardiac xenotransplantation: there is a long distance to take before such material is approved in the protocols. In this issue, we would like you to pay attention to the article by Abram L. Syrkin and Evgeniya A. Kogan, which analyzes ideas about the nature of cardiac ageing followed by a developing decrease in the majority of physiological functions. Such information is extremely important because the number of patients at surgical hospitals with an increased fragility of their bodies is on the rise.

Anyway, other publications in the present issue of our journal are extremely interesting too. Enjoy reading,



Морфологические особенности и молекулярные механизмы патогенеза стареющего миокарда

Коган Е.А., Акулова А.С., Сыркин А.Л.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти в мире, ежегодно от них умирает 17,9 млн человек. Данные о старении постмитотических клеток появились совсем недавно в результате работы нескольких лабораторий. Эти клетки получили название «амитосенесцентные клетки». Обсуждаются основные морфологические и молекулярные критерии, использующиеся для идентификации клеток, подвергающихся либо репликативному старению, либо преждевременному старению, вызванному стрессом. Исследование стареющих клеток поможет найти подходы для увеличения продолжительности жизни и терапии заболеваний в старости. **Целью** работы является обзор литературы, посвященной морфологическим особенностям и молекулярно-биологическим механизмам стареющего миокарда. Рассмотрены теории старения и их роль в старении миокарда. Наибольшее значение в старении миокарда имеет теория аутофагии, так как ее подавление приводит к ускорению дегенеративных клеточных процессов в миокарде; также необходимо выделить теломерную теорию как всеобщий механизм старения, несомненно влияющий на сохранность кардиомиоцитов. Отсутствие репарации в кардиомиоцитах, связанное с их амитосенесцентностью, приводит к повышенному повреждению ДНК и оказывает неблагоприятное воздействие на продолжительность жизни клетки. Процессы старения сердца сопровождаются прогрессирующим снижением физиологических функций, что является наиболее распространенной причиной смерти пожилых людей. Подавление изменений в сердечно-сосудистой системе, сопровождающих старение, может снизить риск развития ассоциированных с возрастом заболеваний.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Коган Е.А., Акулова А.С., Сыркин А.Л. Морфологические особенности и молекулярные механизмы патогенеза стареющего миокарда // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023, Т. 11, № 3. С. 7–15. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-7-15>

Статья поступила в редакцию 15.07.2023. **Принята в печать** 15.08.2023.

Morphological characteristics and molecular mechanisms of pathogenesis of aging cardiac muscle

Kogan E.A., Akulova A.S., Syркин A.L.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Cardiovascular diseases (CVD) remain the main cause of death in the world, 17.9 million people die from them annually. Data on the aging of postmitotic cells has appeared recently as a result of the work of several laboratories. These cells are called amitosenescent cells. The main morphological and molecular criteria used to identify cells undergoing either replicative aging or premature aging caused by stress are discussed. The study of aging cells will help to find approaches to increase the duration of life and therapy of diseases in old age. **The aim** of the work is to review the literature

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Акулова Анна Сергеевна – ассистент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)
E-mail: anna.akulovas.97@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0009-8674-306X>

Ключевые слова:

старение миокарда; стареющие клетки; амитосенесценция; молекулярные и морфологические маркеры стареющих клеток; патогенез болезней в старости

CORRESPONDENCE

Anna S. Akulova – Assistant at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)
E-mail: anna.akulovas.97@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0009-8674-306X>

Keywords:
aging myocardium;
senescent cells;
amitosenescence;
molecular and
morphological markers
of senescent cell;
pathogenesis of diseases
in old age

on morphological features and molecular biological mechanisms of aging myocardium. The theories of aging and their role in myocardial aging are considered. The theory of autophagy is of the greatest importance in myocardial aging, since its suppression leads to an acceleration of degenerative cellular processes in the myocardium; it is also necessary to single out telomeric theory as a common mechanism of aging, undoubtedly affecting the preservation of cardiomyocytes. The lack of repair in cardiomyocytes, associated with their amitosenescence, leads to increased DNA damage and has an adverse effect on cell life expectancy. The aging processes of the heart are accompanied by a progressive decrease in physiological functions, which is the most common cause of death in the elderly. Suppression of changes in the cardiovascular system accompanying aging may reduce the risk of age-related diseases.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Kogan E.A., Akulova A.S., Syrkin A.L. Morphological characteristics and molecular mechanisms of pathogenesis of aging cardiac muscle. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 7–15. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-7-15> (in Russian)

Received 15.07.2023. **Accepted** 15.08.2023.

Старение человека – актуальная медико-социальная проблема. Старение происходит на уровне как всего организма, так и клеток. Обсуждаются основные морфологические и молекулярные критерии, использующиеся для идентификации клеток, подвергающихся либо репликативному старению, либо преждевременному старению, вызванному стрессом. Процесс старения клеток характеризуется несколькими возможными признаками, включающими повреждение генома и сокращение теломер, эпигенетические изменения, нарушение регуляции белкового обмена, чувствительности к питательным веществам, дисфункцию митохондрий, коллапс стволовых клеток, нарушение межклеточной коммуникации. Особое значение имеет старение миокарда. Это связано с тем, что кардиомиоциты являются амитосенесцентными клетками, что формирует специфические молекулярные механизмы и морфологические особенности стареющего миокарда, подлежащие нашему исследованию.

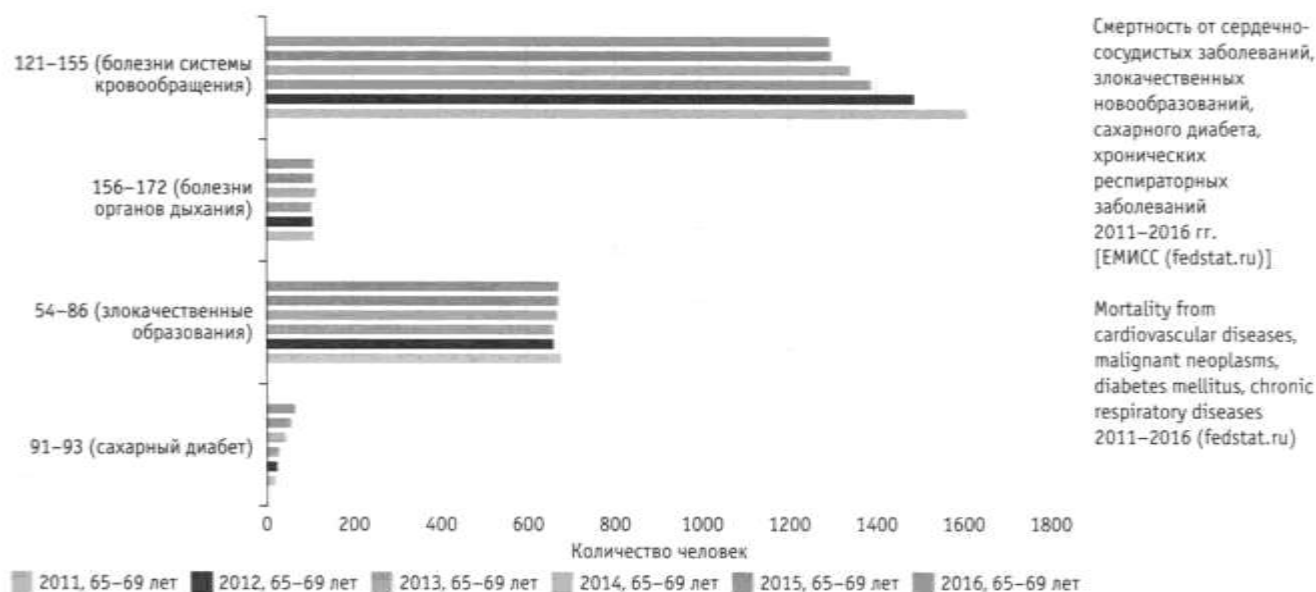
1. Старение и заболевания человека.

Статистические данные, особенности патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний

С середины XX в. 6 заболеваний являются основной причиной смерти людей в возрасте 40 лет и старше. Это болезни сердца, рак, кровоизлияние в мозг, пневмония, грипп и атеросклероз.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний падает из года в год благодаря работе системы здравоохранения, усилению профилактики и просвещения населения относительно здорового образа жизни. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во

всем мире; по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от заболеваний сердечно-сосудистой системы погибают 17,9 млн человек [1, 2], при этом 85% летальных исходов от ССЗ обусловлены инфарктом миокарда (ИМ) и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [3]. Одним из наиболее важных факторов риска ССЗ является возраст. К 2030 г. почти 20% населения земного шара будет старше 65 лет, что приведет к значительному росту распространенности ССЗ [4]. В Российской Федерации ССЗ остаются ведущей причиной смертности населения на протяжении многих лет (см. рисунок). По данным 2019 г., 45% смертей в стране произошли по причине ССЗ, более 80% из них связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговыми инсультами. Данные статистики за 2014–2019 гг. представлены в таблице [5]. Старение характеризуется сочетанием нескольких заболеваний (от 2–5 и более), имеющих хроническое течение и плохо поддающихся лечению (мультиморбидность). Старение создает основу для неизбежного развития болезней, поэтому можно сказать, что старость – переплетение физиологического и патологического. Именно они и определяют особенности патогенеза и клинических проявлений болезней человека в старческом возрасте: увеличение частоты развития опухолей, а также распространенность повреждения клеток, вплоть до их гибели, нарушение регенерации на клеточном и субклеточном уровне, развитие склеротических изменения, что в итоге определяет хронизацию заболеваний. Клеточное старение является важным механизмом нарушения репаративных процессов в тканях – отсюда длительность заживления и хронизация заболеваний в старческом возрасте [6].



Нарушение репаративных процессов в стареющих клетках приводит к развитию дистрофий, вплоть до гибели клеток путем апоптоза и некроза. Усилению повреждения клеток способствуют оксидативный стресс и перекисное окисление липидов в стареющих клетках, вызванные нарушением функции митохондрий. В дистрофически измененных тканях развиваются склеротические изменения и откладывается кальций, что также характерно для старения, прежде всего в клапанах сердца и аорте. В последнее время стало очевидно, что стареющие клетки в связи с накоплением в них мутаций и эпигенетических перестроек могут подвергаться малигнизации напрямую или через этап перепрограммирования их с образованием раковой стволовой клетки. Таким образом, клеточное старение может участвовать в двух сложных биологических процессах – в развитии опухоли, а также в подавлении скорости ее прогрессирования [6]. В конечном счете, накопление непролиферирующих стареющих клеток напрямую нарушает пролиферацию тканей, способствуя заболеванию, и в пожилом возрасте напрямую блокирует функцию стволовых клеток.

2. Теории старения

А. Теломерная теория

На конце хромосом имеются специализированные структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) – теломеры, которые сокращаются после каждой репликации. Через ряд клеточных циклов длина теломера достигает критического размера, что приводит к хромосомным аномалиям и клеточной смерти или старению [7]. В эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах активность теломеразы является недостаточной. Искусственно индуцированная

экспрессия белкового компонента теломеразы в культуре этих клеток приводит к восстановлению активности теломеразы и остановке процесса старения [8, 9]. В ходе некоторых исследований выявили корреляционную связь между длиной теломера в мононуклеарных клетках периферической крови и функцией левого желудочка сердца при оценке фракции выброса у группы пациентов старше 85 лет [10]. Наличие таких возрастных заболеваний, как сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и атеросклероз, определило обнаружение укороченных теломер, но что их вызывает и что на них влияет, до сих пор неизвестно [11]. Полученные результаты позволяют предположить, что длина теломера может быть биомаркером старения и возрастных заболеваний.

Б. Генетическая теория

Ученые работают над поиском генов, отвечающих за старение и долголетие. Некоторые из этих генов играют важную роль в продолжительности жизни клеток. Выделен ряд генов, оказывающих подобное влияние: ген белка p53, ген bcl-2 [12]. С 1990 г. опубликованы результаты нескольких исследований, в которых была показана связь некоторых полиморфизмов генов с долголетием, а также со снижением частоты заболеваний, в том числе ССЗ. К примеру, выявлено, что полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента обуславливает предрасположенность к ИБС и является фактором риска для развития ИМ [8].

В. Теория нарушения апоптоза

Согласно данной теории, старение есть следствие усиления клеточного апоптоза. Таким образом обеспечивается функционально необходимый количественный уровень клеток. Индукция апо-

Смертность при заболеваниях системы кровообращения в РФ (2014–2019 гг.)

Год	Гипертоническая болезнь	Ишемическая болезнь (в том числе инфаркт миокарда)	Цереброваскулярные болезни	Другие болезни сердечно-сосудистой системы	Всего, тыс.
2014	19 689	502 815	297 870	134 179	954 553
2015	18 820	490 177	289 423	125 772	924 192
2016	18 574	477 579	278 721	125 079	899 953
2017	16 723	456 617	264 854	119 786	857 980
2018	16 586	447 062	259 770	127 206	850 624
2019	16 076	442 609	260 794	121 696	841 175

Источник: «Смертность при заболеваниях системы кровообращения за 2014–2019 гг.» (Москва, Росстат).

птоза в кардиомиоцитах сопровождается появлением в цитозоле таких субстанций, как цитохром С, эндонуклеаза G [13], которые приводят к расщеплению субклеточных структур с их дальнейшим фагоцитозом и гибелью клетки [14]. Цитохром С является одним из маркеров апоптоза [15]. Его выделение приводит к ремоделированию внутренней митохондриальной мембраны, нарушению метаболизма клетки, старению и/или сердечной недостаточности. Выделен ряд генов, продукты которых препятствуют реализации программы гибели клетки. Их действие обусловлено ограничением высвобождения цитохрома С и повреждения миокарда [16]. Апоптоз является потенциальным патогенетическим фактором различных ССЗ: хронической сердечной недостаточности, атеросклероза, дилатационной кардиомиопатии.

Г. Теория накопления поврежденных белков и липидов мембран путем накопления активных форм кислорода

В процессе жизнедеятельности важен нормальный обмен белков. Протеотоксичность – общий признак старения и клеточной сенесцентности [17]. Следовательно, белки помогают идентифицировать стареющие клетки. Известный источник повреждения белков – это активные формы кислорода (АФК), которые окисляют остатки метионина и цистеина. АФК в присутствии металлов может карбонилировать пролин, остатки треонина, лизина и аргинина [18]. Карбонилирование белков обнажает гидрофобные поверхности, что приводит к разворачиванию и агрегации, а карбонильные остатки белка могут быть специфически обнаружены с помощью антител [18]. Дальнейшее агрегирование с сахарами и липидами образует липидогенный пигмент – липофусцин. С возрастом увеличивается количество АФК, которые при взаимодействии с белками окисляют их. Кроме того, при старении снижается активность систем репарации. Это приводит к повреждению белков, их накоплению и нарушению функций клетки [19]. Существует мнение, что с возрастом действительно происходит накопление поврежденных белков, которое

может отвечать за некоторые ассоциированные с возрастом болезни. Одной из таких реакций стало гликозилирование липопротеинов. Коллаген, эластин и базальная мембрана наиболее чувствительны к подобного рода реакциям. Накопление интерстициального коллагена в сердце и увеличение этих процессов с возрастом приводят к ремоделированию левого желудочка и развитию диастолической дисфункции [8].

Д. Теория митохондриальной дисфункции

В стареющих клетках наблюдаются изменения митохондриальной функции, динамики и морфологии. Митохондрии в стареющих клетках менее функциональны, демонстрируют меньший мембранный потенциал, повышенную утечку протонов, снижается скорость синтеза и деления, увеличиваются масса и избыток метаболитов цикла трикарбоновой кислоты. Хотя митохондрии более многочисленны, похоже, что их способность полноценно производить аденозинтрифосфат (АТФ) утрачивается. Целевые объекты митохондриальной биологии, такие как электронная транспортная цепь, сборка комплекса I, митохондриальные сиртуины и/или нарушение цикла трикарбоновых кислот могут запускать процессы старения [20]. Важным звеном ответа митохондрий на стресс является реакция митохондриального развернутого белка, сигнализирующая о протеотоксическом стрессе и индуцирующая защитные адаптации, такие как метаболическое перепрограммирование и эпигенетическое ремоделирование [21].

Е. Теория нарушения аутофагии

Аутофагия – одно из самых изучаемых явлений последнего десятилетия. Суть процесса заключается в доставке различных цитоплазматических субстратов в лизосомы для последующей деградации [7]. С помощью макроаутофагии клетка может обновлять неядерный материал внутри себя, разрушая старые структуры и создавая из полученных в ходе обработки строительных блоков новые, либо же клетка просто черпает из «переваренных» субстратов энергию [7, 22]. Макроаутофагия ини-

цируется при недостатке энергии и потребности в замене поврежденных клеток, а также при различных видах клеточного стресса.

Особую роль аутофагия имеет в старении миокарда. Старение также характеризуется ослаблением адаптации, вызванной стрессом, что может быть частично результатом подавления аутофагии. В частности, активация аутофагии требуется для усиления защитного эффекта ишемического preconditionирования, повышая вероятность повышенной восприимчивости пожилых пациентов к ишемии миокарда при истощении процессов аутофагии [23]. Действительно ли истощение аутофагии происходит в стареющих сердцах, еще предстоит проверить. Активация основных супрессоров аутофагии, таких как Mst1 и mTOR, или подавление основных активаторов аутофагии, таких как Sirt1 [24], также могут вызывать подавление аутофагии в сердце [7]. Для проверки этих гипотез требуются дальнейшие эксперименты.

Наконец, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты индуцируют метаболомные профили, которые по-разному влияют на старение посредством активации различных форм аутофагии в печени: первая активирует PIK3C3- и Beclin1-зависимую аутофагию за счет истощения аминокислот, ингибирующей аутофагию, тогда как вторая активирует PIK3C3- и Beclin1-независимую аутофагию за счет увеличения уровня НАД⁺ [25]. В то время как воздействие насыщенных жирных кислот неблагоприятно отражается на здоровье, воздействие ненасыщенных жирных кислот благоприятно. Однако как метаболические нарушения, наблюдаемые при возрастных заболеваниях сердца, влияют на метаболомные профили и аутофагию, еще предстоит выяснить [26].

Аутофагия необходима для предотвращения старения сердца. У мышей, у которых белок Atg5 специфичен для сердца посредством конститутивной экспрессии aMHC-Cre, развивается дилатационная кардиомиопатия с тяжелой систолической дисфункцией во время старения, сопровождающаяся саркомерным расстройством и накоплением дисфункциональных и аномальных митохондрий [27]. Специфичная для сердца делеция киназы гликогенсинтазы-3 α также способствовала развитию сердечного старения, и это сопровождалось подавлением аутофагии [28]. Аутофагия необходима для сердечного гомеостаза во время старения, и ее снижение способствует сердечной патологии во время старения. Действительно, общегеномное исследование ассоциации старения выявило однонуклеотидный полиморфизм вблизи гена *Atg4c*, связанный с более высоким риском смерти, что позволяет предположить, что аутофагия может быть непосредственно связана с риском сердечных заболеваний у пожилых пациентов [7].

Однако определение того, способствует ли механическое подавление аутофагии развитию старения сердца, требует дальнейших экспериментов, чтобы проверить, оказывает ли благотворное влияние уровень аутофагии на фенотип старения.

3. Сенесценция и амитосенесценция.

Амитосенесцентность кардиомиоцитов

В начале 60-х годов XX в. профессор анатомии Калифорнийского университета Леонард Хейфлик открыл ограничение числа делений у нормальных диплоидных клеток человека в клеточной культуре: приблизительно после 50 делений выявляются признаки старения (сенесцентность), а при достижении данной границы они погибают («предел Хейфлика») [6]. Старение организма в привычном нам понимании и клеточное старение (сенесцентность) – неравнозначные понятия. Клетки могут стареть независимо от возраста организма из-за множества сигналов. Следовательно, стареющие клетки обнаруживаются на любой стадии жизни, начиная с эмбриогенеза. Сенесцентные клетки накапливаются, истощают пул клеток, что приводит к дегенеративным нарушениям, снижает способность ткани к регенерации и обновлению [29]. Сенесцентные клетки секретируют провоспалительные цитокины и металлопротеиназы, разрушающие межклеточный матрикс [29], накапливаются во многих тканях человека, присутствуют в атеросклеротических бляшках, язвах кожи, пораженных артритом суставах, а также при доброкачественном и гиперпролиферативном поражении простаты и печени. Таким образом, клеточное старение – это эффект отрицательной плейотропии, который часто наблюдается при старении. Самый яркий пример отрицательной плейотропии – воспаление [6]. Выраженная реакция воспаления способствует быстрому выздоровлению молодого организма при инфекционных заболеваниях. В пожилом возрасте активные воспалительные процессы приводят к возрастным заболеваниям. В настоящее время общепризнано, что воспаление играет определяющую роль практически при всех возраст-зависимых заболеваниях, начиная с нейродегенеративных [30]. В случае сенесценции старение клеток в молодом организме предохраняет его от рака, а в старом накопление сенесцентных клеток в тканях способствует формированию возрастной патологии. Кардиомиоциты – это терминально дифференцированные постмитотические клетки, обладающие очень ограниченной способностью к регенерации; кроме того, они постоянно подвергаются протеотоксическому, метаболитическому и механическому стрессу. Такие клетки называют амитосенесцентными [31]. Этот процесс играет критическую роль во время нормального старения и при патологических состояниях. Такое явление появилось независимо от укорочения

теломер, поскольку его нельзя было обратить путем экзогенной экспрессии теломеразы. Напротив, очевидно, что он происходит от реакции клетки в ответ на повреждение ДНК, активированной в более глубоких местах поврежденных теломер [10].

4. Стареющий миокард

Учитывая, что нагрузка повреждения ДНК в постмитотических, стареющих клетках возникает из-за отсутствия способности к репарации клеток, возникает вопрос о том, как кардиомиоциты поддерживают свою жизнеспособность и функциональное состояние на протяжении всей жизни. Эта очевидная геномная угроза выражается в их высокой ДНК-повреждающей продукции АФК и скорости транскрипции, особенностях, которые еще более способствуют распаду ДНК [32]. В соответствии с этим постмитотические кардиомиоциты обладают широким спектром связанных со старением маркеров, включая разрывы цепей ДНК, повышенную экспрессию p16Ink4a, представляющую собой важный сигнальный преобразователь, связывающий реакцию повреждения ДНК на фенотип, подобный старению, повышенное окисление пар оснований, а также экспрессию β -галактозидазы, ассоциированной со старением (SA- β -Gal) [33]. Примечательно, что частоты таких возрастных признаков в кардиомиоцитах сильно возрастают с возрастом. Механизмы, ответственные за укорочение теломер в непролиферативных нейронах, до сих пор не ясны, например активность теломеразы мозга остается неизменной при старении [34].

Манифестация старения в сердце: морфологические изменения (ишемия, изменение микроциркуляторного русла, сосудов) и биохимические процессы

С возрастом в сердце происходят изменения, связанные с потерей кардиомиоцитов и развитием гипертрофии оставшейся части миокарда. Снижение количества клеток сердца является важным фактором, влияющим на многие процессы старения. С возрастом происходит потеря клеток не только миокарда, но и проводящей системы сердца, в частности синоатриального и атриовентрикулярного узла, что индуцирует различные нарушения ритма и проводимости. При старении кардиомиоцитов происходит ряд изменений в их морфологии. Отложения липидов и липофусцина снижают синтез белка, в том числе сократительного. Клетки, нагруженные липофусцином, более чувствительны к окислительным повреждениям. Процесс старения кардиомиоцитов сопровождается изменением соотношения периодов расслабления и сокращения, что связано с нарушением баланса кальция. По мере старения клеток в миокарде снижаются количество и активация каналов кальци-

евого типа, что приводит к снижению активности L-каналов [35]. У пожилых людей снижается скорость работы кальциевого насоса. Все это способствует накоплению кальция, увеличению длительности интервала сокращения и уменьшению его скорости.

При постоянной нагрузке на сердечную мышцу и снижении сократительных способностей, а также при отсутствии адекватного прироста объема клеток возникает реактивная гипертрофия сердца. Гипертрофированные кардиомиоциты не способны размножаться в ответ на повышенную нагрузку. Процессы старения могут затрагивать не только ткани сердца, но и интерстиций. По мере старения клеток происходит диффузная пролиферация межклеточного вещества, повышается количество фибробластов. Они начинают активно вырабатывать коллагеновые волокна. Отмечается увеличение их количества и толщины в результате повышения межмолекулярных сшивок коллагена [36]. В интерстиции с возрастом увеличивается содержание липидов и эластичных волокон, развивается редукция микроциркуляторного русла. Все это ведет к появлению так называемого интерстициального фиброза. Важным фактором стимулирования этого процесса является повышение уровня ангиотензина II, альдостерона, цитокинов [36]. Так, уменьшение числа клеток и увеличение их объема являются основными признаками гипертрофической перестройки «стареющего» миокарда.

Важную роль в старении играет нарушение микроциркуляции. В процессе возрастных изменений в сердечно-сосудистой системе изменяется структура эндотелиальной выстилки: снижается пролиферативная активность эндотелия, затрудняется его регенерация, утолщается эндотелиальная базальная мембрана. Процессы дегенерации в сочетании с заболеваниями сердечно-сосудистой системы создают порочный круг для структурных и функциональных изменений капилляров [8].

Маркеры старения миокарда

Интересно, что p16Ink4a эффективно индуцирует остановку клеточного цикла, связанную со старением, но он, по-видимому, не является критическим для активации секреторного сенесцентно-ассоциированного фенотипа (SASP), поскольку повышенная экзогенная экспрессия этого опухолевого супрессора приводит к более низкой индукции факторов SASP по сравнению с другими индукторами старения [37]. Это предполагает, что SASP не обязательно является следствием активации или старения p16Ink4a как таковой, а скорее клеточным ответом на повреждение, которое не зависит от ареста репликации. Подчеркивая это понятие, фрагменты эндогенного цитоплазматического хроматина, полученные из повреж-

денных, стареющих ядер при LaminB1-зависимом разрушении ядерной пластинки, определяются рецептором распознавания образов cGAS, активация которого, в свою очередь, опосредует продукцию компонентов SASP STING-зависимым способом [38]. Вызванный различными стимулами старения, индуцирующими повреждение ДНК, окислительный стресс, p16Ink4a-независимый путь cGAS-STING оказался необходимым для индукции и увековечивания SASP, следовательно, может способствовать иммунному надзору и, вероятно, устранению поврежденных и дисфункциональных клеток [39].

Заключение

Процессы биологического старения сердца сопровождаются прогрессирующим и необратимым снижением физиологических функций, что является наиболее распространенной причиной

смерти у пожилых людей. Подавление изменений в сердечно-сосудистой системе, сопровождающих старение, может снизить риск развития ассоциированных с возрастом заболеваний. Наибольшее значение в старении миокарда имеет теория аутофагии, так как ее подавление приводит к ускорению дегенеративных клеточных процессов в миокарде; также необходимо выделить теломерную теорию как всеобщий механизм старения, несомненно, влияющий на сохранность кардиомиоцитов. Отсутствие репарации в кардиомиоцитах, связанное с их амитосенесцентностью, приводит к повышенному повреждению ДНК и оказывает неблагоприятное воздействие на продолжительность жизни клетки. Статистические данные дают понять, что сердечно-сосудистые заболевания – ведущая причина смертности в мире, таким образом, старение миокарда – проблема, требующая дальнейшего изучения.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ): официальный сайт. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс]. URL: www.who.int (дата обращения: 01.07.2023).
2. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2013. ISBN 978-9-24456-437-0.
3. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС): официальный сайт. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, сахарного диабета, хронических респираторных заболеваний [Электронный ресурс]. URL: www.fedstat.ru (дата обращения: 01.07.2023).
4. Lazzeroni D., Villatore A., Souryal G., Pili G., Peretto G. The aging heart: a molecular and clinical challenge // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, N 24. Article ID 16033. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232416033> PMID: 36555671; PMCID: PMC9783309.
5. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России, 2019: статистический сборник. Москва, 2019. 189 с. ISBN 978-5-89476-470-2.
6. Rodier F., Campisi J. Four faces of cellular senescence // *J. Cell Biol.* 2011. Vol. 192, N 4, P. 547–556. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.201009094>
7. Shirakabe A., Ikeda Y., Sciarretta S., Zablocki D.K., Sadoshima J. Aging and autophagy in the heart // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118, N 10. P. 1563–1576. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307474>
8. Акашева Д.У., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н., Найденов Е.В., Ткачева Е.Н. Сердце и возраст (часть I): теории старения, морфологические изменения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013. Т. 12, № 1. С. 88–94. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-1-88-94>
9. Young A.T., Lakey J.R., Murray A.G. et al. In vitro senescence occurring in normal human endothelial cells can be rescued by ectopic telomerase activity // *Transplant. Proc.* 2003. Vol. 35, P. 2483–2485. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.08.032>
10. Collier J., Martin-Ruiz C., Kenny A. et al. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28, P. 172–176. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi437>
11. Matthews C., Gorenne I., Scott S. et al. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress // *Circ. Res.* 2006. Vol. 99, P. 156–164. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000233315.38066.bc>
12. Tornbor B., Rundell K., Olvai Z.N. Bcl-2 promotes premature senescence induced by oncogenic Ras // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol. 303, N 3. P. 800–807. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(03\)00402-9](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(03)00402-9)
13. Papanagou E.D., Gumeni S., Skliro A.D., Rafeletou A., Terpos E., Kekikoglou K. et al. Autophagy activation can partially rescue proteasome dysfunction-mediated cardiac toxicity // *Aging Cell.* 2022. Vol. 21, N 11. Article ID e13715. DOI: <https://doi.org/10.1111/ace1.13715> Epub 2022 Oct 19. PMID: 36259256; PMCID: PMC9649605.
14. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. Москва: Эдиториал УРСС. 2002. 318 с. ISBN 5-8360-0328-9.
15. Ромодин Л.А., Владимиров Ю.А. Цитохром с как факкумулятивный фермент-липопероксидаза митохондри // *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. Т. 27, № 4. С. 102–105. DOI: <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16679>
16. Gacko M., Trochimczuk A., Ostrowska H. Udział enzymów proteolitycznych w apoptozie [The role of proteolytic enzymes in apoptosis] // *Postępy Hig. Med. Dosw.* 1998. Vol. 52, N 6. P. 601–619. PMID: 10093479. (in Polish)
17. Schwaiger M., Zechner R. Breaking the Barrier-Chaperone-mediated autophagy of perlipins regulates the lipolytic degradation of fat // *Cell Metab.* 2015. Vol. 22, N 1. P. 60–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.06.017> PMID: 26154053.
18. Nyström T. Role of oxidative carbonylation in protein quality control and senescence // *EMBO J.* 2005. Vol. 24, N 7. P. 1311–1317. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600599> Epub 2005 Mar 3. PMID: 15775985; PMCID: PMC1142534.
19. Kirkwood T.B. Understanding the odd science of aging // *Cell.* 2005. Vol. 120, N 4. P. 437–447. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.027> PMID: 15734677.
20. Lesnfsky E.J., Chen Q., Hoppel C.L. Mitochondrial metabolism in aging heart // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118, N 10. P. 1593–1611. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307505> PMID: 27174952; PMCID: PMC5009371.
21. Bartscher J., Soltany A., Visavadiya N.P., Bartscher M., Millet G.P., Khoramipour K. et al. Mitochondrial stress and mitokines in aging // *Aging Cell.* 2023. Vol. 22, N 2. Article ID e13770. DOI: <https://doi.org/10.1111/ace1.13770> Epub 2023 Jan 15. PMID: 36642986; PMCID: PMC9924952.
22. Rubinstein D.C., Mariño G., Kroemer G. Autophagy and aging // *Cell.* 2011. Vol. 146, N 5. P. 682–695. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.030> PMID: 21884931.
23. Huang C., Yitzhaki S., Perry C.N., Liu W., Gincz Z., Mentzer R.M. Jr et al. Autophagy induced by ischemic preconditioning is essential for cardioprotection // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2010. Vol. 3, P. 365–373. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12265-010-9189-3>
24. Hariharan N., Maejima Y., Nakae J., Paik J., Depinho R.A., Sadoshima J. Deacetylation of FoxO by Sirt1 plays an essential role in mediating starvation-induced autophagy in cardiac myocytes // *Circ. Res.* 2010. Vol. 107, P. 1470–1482. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.227371>

25. Menghini R., Casagrande V., Marino A., Marchetti V., Cardellini M., Stoeckl R. et al. MiR-216a: a link between endothelial dysfunction and autophagy // *Cell Death Dis.* 2014. Vol. 5, N 1. Article ID e1029. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.556> PMID: 24481443; PMCID: PMC4040670.

26. Enot D.P., Niso-Santano M., Durand S., Chery A., Pietrocola F., Vacchelli E. et al. Metabolomic analyses reveal that anti-aging metabolites are depleted by palmitate but increased by oleate in vivo // *Cell Cycle.* 2015. Vol. 14, N 15. P. 2399–2407. DOI: <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1064206> Epub 2015 Jun 22. PMID: 26098646; PMCID: PMC4615103.

27. Taneike M., Yamaguchi O., Nakai A., Hikoso S., Takeda T., Mizote I. et al. Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy // *Autophagy.* 2010. Vol. 6, N 5. P. 600–606. DOI: <https://doi.org/10.4161/auto.6.5.11947> Epub 2010 Jul 1. PMID: 20431347.

28. Zhou J., Force T. Focusing the spotlight on GSK-3 in aging // *Aging (Albany NY).* 2013. Vol. 5, N 6. P. 388–389. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.100568> PMID: 23804600; PMCID: PMC3824406.

29. Gorgoulis V., Adams P.D., Alimonti A., Bennett D.C., Bischof O., Bishop C. et al. Cellular senescence: defining a path forward // *Cell.* 2019. Vol. 179, N 4. P. 813–827. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>

30. Jurk D., Wilson C., Passos J.F., Oakley F., Correia-Melo C., Greaves L. et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 2. P. 4172. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms5172> PMID: 24960204; PMCID: PMC4090717.

31. Wengerodt D., Schmeer C., Witte O.W., Kretz A. Amiotosenescence and pseudomitosenescence: putative new players in the aging process // *Cells.* 2019. Vol. 8, N 12. P. 1546. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8121546> PMID: 31795499; PMCID: PMC6952980.

32. Li H., Hastings M.H., Rhee J., Trager L.E., Roh J.D., Rosenzweig A. Targeting age-related pathways in heart failure //

Circ. Res. 2020. Vol. 126, N 4. P. 533–551. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315889> Epub 2020 Feb 13. PMID: 32078451; PMCID: PMC7041880.

33. Колобаева С.Н., Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Чирский В.С., Овчинников Д.В., Елисеева М.И. Митохондриальный геном и старение кардиомиоцитов // *Гены и клетки.* 2021. № 4. С. 14–21. DOI: <https://doi.org/10.23868/202112002>

34. Childs B.G., Durik M., Baker D.J., van Deursen J.M. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21, N 12. P. 1424–1435. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4000> PMID: 26646499; PMCID: PMC4748967.

35. Josephson L.R., Guia A., Stern M.D., Lakatta E.G. Alterations in properties of L-type Ca channels in aging rat heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002. Vol. 34, N 3. P. 297–308. DOI: <https://doi.org/10.1006/jmcc.2001.1512> PMID: 11945022.

36. Manabe L., Shindo T., Nagai R. Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy // *Circ. Res.* 2002. Vol. 91, N 12. P. 1103–1113. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.res.0000046452.67724.b8> PMID: 12480810.

37. Coppé J.P., Rodier F., Patil C.K., Freund A., Desprez P.Y., Campisi J. Tumor suppressor and aging biomarker p16(INK4a) induces cellular senescence without the associated inflammatory secretory phenotype // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, N 42. P. 36396–36403. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.257071> Epub 2011 Aug 31. PMID: 21880712; PMCID: PMC3196093.

38. Li H., Hastings M.H., Rhee J., Trager L.E., Roh J.D., Rosenzweig A. Targeting age-related pathways in heart failure // *Circ. Res.* 2020. Vol. 126, N 4. P. 533–551. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315889> Epub 2020 Feb 13. PMID: 32078451; PMCID: PMC7041880.

39. Ohtani N. The roles and mechanisms of senescence-associated secretory phenotype (SASP): can it be controlled by senolysis? // *Inflamm. Regen.* 2022. Vol. 42, N 1. P. 11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41232-022-00197-8> PMID: 35365245; PMCID: PMC8976373

References

1. World Health Organization (WHO): official website. Cardiovascular diseases [Electronic resource]. URL: www.who.int (date of access July 01, 2023).

2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Policies, strategies and interventions. Geneva: World Health Organization, 2013. ISBN 978-9-24456-437-0.

3. Unified interdepartmental information and statistical system (EMISS): official website. Mortality due to cardiovascular diseases, malignancies, diabetes mellitus, chronic respiratory diseases [Electronic resource]. URL: www.fedstat.ru (date of access July 01, 2023). (in Russian)

4. Lazzaroni D., Villatore A., Souryal G., Pili G., Peretto G. The aging heart: a molecular and clinical challenge. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (24): 16033. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232416033> PMID: 36555671; PMCID: PMC9783309.

5. Federal state statistics service (Rosstat). Healthcare in Russia, 2019: statistical collection. Moscow, 2019: 169 p. ISBN 978-5-89476-470-2. (in Russian)

6. Rodier F., Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol.* 2011; 192 (4): 547–56. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.201009094>

7. Shirakabe A., Ikeda Y., Sciarretta S., Zablocki D.K., Sadoshima J. Aging and autophagy in the heart. *Circ Res.* 2016; 118 (10): 1563–76. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307474>

8. Akasheva D.U., Strazhesko I.D., Dudinskaya E.N., Naydenko E.V., Tkacheva E.N. Heart and age (part I): theories of aging, morphological changes. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2013; 12 (1): 88–94. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-1-88-94> (in Russian)

9. Young A.T., Lakey J.R., Murray A.G., et al. In vitro senescence occurring in normal human endothelial cells can be rescued by ectopic telomerase activity. *Transplant Proc.* 2003; 35: 2483–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.08.032>

10. Collerton J., Martin-Ruiz C., Kenny A., et al. Telomere length is associated with left ventricular function in the oldest old: the Newcastle 85+ study. *Eur Heart J.* 2007; 28: 172–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl437>

11. Matthews C., Gorenne L., Scott S., et al. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress. *Circ Res.* 2006; 99: 156–64. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000233315.38086.bc>

12. Tombor B., Rundell K., Oltvai Z.N. Bcl-2 promotes premature senescence induced by oncogenic Ras. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 303 (3): 800–7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00402-9](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00402-9)

13. Papanagnou E.D., Gumeni S., Sklirova A.D., Rafeletou A., Terpos E., Keklikoglou K., et al. Autophagy activation can partially rescue proteasome dysfunction-mediated cardiac toxicity. *Aging Cell.* 2022; 21 (11): e13715. DOI: <https://doi.org/10.1111/ace1.13715> Epub 2022 Oct 19. PMID: 36259256; PMCID: PMC9649605.

14. Baryshnikov A.Yu., Shishkin Yu.V. Immunological problems of apoptosis. Moscow: Editorial URSS, 2002: 318 p. ISBN 5-8360-0328-9. (in Russian)

15. Romodin L.A., Vladimirov Yu.A. Cytochrome C as a facultative enzyme-mitochondrial lipoperoxidase. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Bulletin of New Medical Technologies]*. 2020; 27 (4): 102–5. DOI: <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16679> (in Russian)

16. Gacko M., Trochimczuk A., Ostrowska H. Udział enzymów proteolitycznych w apoptozie [The role of proteolytic enzymes in apoptosis]. *Postepy Hig Med Dosw.* 1998; 52 (6): 601–19. PMID: 10093479. (in Polish)

17. Schweiger M., Zechner R. Breaking the Barrier-Chaperone-mediated autophagy of perlipins regulates the lipolytic degradation of fat. *Cell Metab.* 2015; 22 (1): 60–1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.06.017> PMID: 26154053.

18. Nyström T. Role of oxidative carbonylation in protein quality control and senescence. *EMBO J.* 2005; 24 (7): 1311–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600599> Epub 2005 Mar 3. PMID: 15775985; PMCID: PMC1142534.

19. Kirkwood T.B. Understanding the odd science of aging. *Cell.* 2005; 120 (4): 437–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.027> PMID: 15734677.

20. Lesnfsky E.J., Chen Q., Hoppel C.L. Mitochondrial metabolism in aging heart. *Circ Res.* 2016; 118 (10): 1593–611.

- DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307505> PMID: 27174952; PMCID: PMC5009371.
21. Bartscher J., Soltany A., Visavadiya N.P., Bartscher M., Miller G.P., Khoramipour K., et al. Mitochondrial stress and mitokines in aging. *Aging Cell*. 2023; 22 (2): e13770. DOI: <https://doi.org/10.1111/ace1.13770> Epub 2023 Jan 15. PMID: 36642986; PMCID: PMC6924952.
 22. Rubinstein D.C., Mariño G., Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011; 146 (5): 682–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.030> PMID: 21884931.
 23. Huang C., Yitzhaki S., Perry C.N., Liu W., Giricz Z., Mentzer R.M. Jr, et al. Autophagy induced by ischemic preconditioning is essential for cardioprotection. *J Cardiovasc Transl Res*. 2010; 3: 365–73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12265-010-9189-3>
 24. Hariharan N., Maejima Y., Nakae J., Paik J., Depinho R.A., Sadoshima J. Deacetylation of FoxO by Sirt1 plays an essential role in mediating starvation-induced autophagy in cardiac myocytes. *Circ Res*. 2010; 107: 1470–82. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.227371>
 25. Menghini R., Casagrande V., Marino A., Marchetti V., Cardellini M., Stoehr R., et al. MiR-216a: a link between endothelial dysfunction and autophagy. *Cell Death Dis*. 2014; 5 (1): e1029. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.556> PMID: 24481443; PMCID: PMC4040670.
 26. Enot D.P., Niso-Santano M., Durand S., Chery A., Pietrocchi F., Vacchelli E., et al. Metabolomic analyses reveal that anti-aging metabolites are depleted by palmitate but increased by oleate in vivo. *Cell Cycle*. 2015; 14 (15): 2399–407. DOI: <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1064206> Epub 2015 Jun 22. PMID: 26098646; PMCID: PMC4615103.
 27. Taneike M., Yamaguchi O., Nakai A., Hikoso S., Takeda T., Mizote I., et al. Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy. *Autophagy*. 2010; 6 (5): 600–6. DOI: <https://doi.org/10.4161/auto.6.5.11947> Epub 2010 Jul 1. PMID: 20431347.
 28. Zhou J., Force T. Focusing the spotlight on GSK-3 in aging. *Aging (Albany NY)*. 2013; 5 (6): 388–9. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.100568> PMID: 23804600; PMCID: PMC3824406.
 29. Gorgoulis V., Adams P.D., Alimonti A., Bennett D.C., Bischof O., Bishop C., et al. Cellular senescence: defining a path forward. *Cell*. 2019; 179 (4): 813–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>
 30. Jurk D., Wilson C., Passos J.F., Oakley F., Correia-Melo C., Greaves L., et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. *Nat Commun*. 2014; 2: 4172. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms5172> PMID: 24960204; PMCID: PMC4090717.
 31. Wengerodt D., Schmeer C., Witte O.W., Kretz A. Mitosenescence and pseudomitosenescence: putative new players in the aging process. *Cells*. 2019; 8 (12): 1546. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8121546> PMID: 31795499; PMCID: PMC6952980.
 32. Li H., Hastings M.H., Rhee J., Trager L.E., Roh J.D., Rosenzweig A. Targeting age-related pathways in heart failure. *Circ Res*. 2020; 126 (4): 533–51. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315889> Epub 2020 Feb 13. PMID: 32078451; PMCID: PMC7041880.
 33. Kolyubaeva S.N., Sveklina T.S., Shustov S.B., Chirsky V.S., Ovchinnikov D.V., Eliseeva M.I. Mitochondrial genome and aging of cardiomyocytes. *Geny i kletki [Genes and Cells]*. 2021; (4): 14–21. DOI: <https://doi.org/10.23868/202112002> (in Russian)
 34. Childs B.G., Durik M., Baker D.J., van Deursen J.M. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med*. 2015; 21 (12): 1424–35. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4000> PMID: 26646499; PMCID: PMC4748967.
 35. Josephson I.R., Guida A., Stern M.D., Lakatta E.G. Alterations in properties of L-type Ca channels in aging rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2002; 34 (3): 297–308. DOI: <https://doi.org/10.1006/jmcc.2001.1512> PMID: 11945022.
 36. Manabe I., Shindo T., Nagai R. Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2002; 91 (12): 1103–13. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.res.0000046452.67724.b8> PMID: 12480810.
 37. Coppé J.P., Rodier F., Patil C.K., Freund A., Desprez P.Y., Campisi J. Tumor suppressor and aging biomarker p16^{INK4a} induces cellular senescence without the associated inflammatory secretory phenotype. *J Biol Chem*. 2011; 286 (42): 36396–403. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.257071> Epub 2011 Aug 31. PMID: 21880712; PMCID: PMC3196093.
 38. Li H., Hastings M.H., Rhee J., Trager L.E., Roh J.D., Rosenzweig A. Targeting age-related pathways in heart failure. *Circ Res*. 2020; 126 (4): 533–51. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315889> Epub 2020 Feb 13. PMID: 32078451; PMCID: PMC7041880.
 39. Ohtani N. The roles and mechanisms of senescence-associated secretory phenotype (SASP): can it be controlled by senolysis? *Inflamm Regen*. 2022; 42 (1): 11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41232-022-00197-8> PMID: 35365245; PMCID: PMC8976373.

Машинное обучение в задаче прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после коронарного шунтирования

Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Кутихин А.Г., Фролов А.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Фролов Алексей Витальевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов НИИ КПССЗ (Кемерово, Российская Федерация)
E-mail: kjerne@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1746-8895>

Ключевые слова:

коронарное шунтирование;
машинное обучение;
прогнозирование;
сердечно-сосудистые события

Актуальность. Несмотря на существующие алгоритмы прогнозирования, позволяющие стратифицировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде кардиохирургических операций, до сих пор нет единства в понимании того, какой из них является наиболее точным.

Цель – исследовать передовые алгоритмы машинного обучения в качестве прогностического инструмента для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, возникающих в отдаленном периоде после коронарного шунтирования.

Материал и методы. На основе ретроспективного анализа 152 историй болезни пациентов, оперированных в 2004–2006 гг. по поводу ишемической болезни сердца, были выделены 59 факторов пред-, интра- и раннего послеоперационного периодов и проведено исследование алгоритмов или моделей машинного обучения по прогнозированию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленные сроки в виде инсульта, инфаркта миокарда в сочетании с его последующей реваскуляризацией, смерти и комбинированной конечной точки. Среди алгоритмов были анализированы такие, как логистическая регрессия, деревья решений, метод случайного леса, сверхслучайные деревья решений, градиентный бустинг, многослойные нейросети, метод K-средних соседей и ансамбль алгоритмов.

Результаты. Площадь под ROC-кривой как показатель эффективности используемых алгоритмов различных типов существенно варьировала. Многофакторная логистическая регрессия достигла значения 0,40–0,56, в то время как алгоритмы K-средних соседей, многослойные нейросети и одиночные деревья решений имели 0,74–0,75. Однако наибольшую площадь продемонстрировали продвинутые варианты моделей на основе комбинации деревьев решений, которые используют градиентный бустинг, особенно алгоритм ансамблирования, площадь под ROC-кривой для которого достигла 0,77–0,91. Для одиночных моделей с максимальной площадью были также отобраны и количественно оценены 4 предиктора (толщина межжелудочковой перегородки, фракция выброса левого желудочка, индекс массы тела и возраст), которые вносили наибольший вклад в их эффективность.

Заключение. Наиболее эффективными и точными моделями прогнозирования отдаленных неблагоприятных событий являются ансамблирующие модели, объединяющие несколько подалгоритмов, преимущественно на основе комбинации деревьев решений. При анализе одиночных алгоритмов в качестве наиболее значимого предиктора прогноза был выделен фактор толщины межжелудочковой перегородки.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2021-001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза и комплексных цифровых решений на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и определения риска летального исхода» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Кутихин А.Г., Фролов А.В. Машинное обучение в задаче прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов после коронарного шунтирования // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 16–28. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-16-28>

Статья поступила в редакцию 15.11.2022. Принята в печать 01.08.2023.

Machine learning in the problem of adverse cardiovascular events prognosis in patients after coronary artery bypass surgery

Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Kutikhin A.G., Frolov A.V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002, Kemerovo, Russian Federation

Background. Despite existing prediction algorithms to stratify the risk of adverse cardiovascular complications in the postoperative period of cardiac surgery, there is still no unity in understanding, which is the most accurate.

Aim is to explore advanced machine learning algorithms as a predictive tool for assessing the risk of developing adverse cardiovascular events that occur in the long-term period after coronary artery bypass surgery.

Material and methods. Based on retrospective analysis of 152 case histories of patients operated on in 2004–2006 years for coronary artery disease, 59 factors of pre-, intra- and early postoperative periods were identified and we studied algorithms or machine learning models for predicting long-term adverse cardiovascular events (stroke, myocardial infarction in combination with its subsequent revascularization, death and combined endpoint). We analyzed algorithms were such as logistic regression, decision trees, random forest method, super-random decision trees, gradient boosting, multilayer neural networks, K-means neighbor's method and combined algorithms.

Results. The area under the ROC-curve, as an indicator of the effectiveness of the algorithms of various types used, varied significantly. Multivariate logistic regression reached 0.40–0.56, while K-means neighbors, multilayer neural networks and single decision trees had 0.74–0.75. However, the largest area was demonstrated by advanced variants of models based on a combination of decision trees that use gradient boosting, and especially the combined algorithm, the area under the ROC curve for which reached 0.77–0.91. For single models with maximum area, 4 predictors (interventricular septal thickness, left ventricle ejection fraction, body mass index, and age) were also selected and quantified as contributing the most to their performance.

Conclusion. The most effective and accurate models for predicting distant adverse events are combined models that use several sub-algorithms, mainly based on a combination of decision trees. When analyzing single algorithms, the interventricular septal thickness factor was identified as the most significant predictor of prognosis.

Funding. The work was supported by a comprehensive program of fundamental scientific research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental topic of the Scientific Research Institute of KPSS No. 0419-2021-001 "Development of new pharmacological approaches to experimental therapy of atherosclerosis and integrated digital solutions based on artificial intelligence for automated diagnosis of pathologies of the circulatory system and determination of the risk of lethal Exodus" with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the national project "Science and Universities".

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Kutikhin A.G., Frolov A.V. Machine learning in the problem of adverse cardiovascular events prognosis in patients after coronary artery bypass surgery. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 16–28. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-16-28> (in Russian)

Received 15.11.2022. Accepted 01.08.2023.

CORRESPONDENCE

Aleksey V. Frolov –
MD, Senior Researcher,
Laboratory of Endovascular
and Reconstructive Cardiac
and Vascular Surgery, Research
Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases
(Kemerovo, Russian Federation)
E-mail: kjerne@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1746-8895>

Keywords:

coronary artery bypass
grafting; machine learning;
prediction; cardiovascular
events

Коронарное шунтирование (КШ) остается одной из самых распространенных кардиохирургических операций в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Ежегодно более чем 100 клиник в Российской Федерации проводят суммарно около 40 тыс. таких вмешательств, и число их неуклонно растет [1]. Учитывая сложность и травматичность открытого вмешательства на коронарном русле, а также особенности состояния пациента, обусловленные возрастом, тяжестью основного заболевания, коморбидным фоном, задачи прогнозирования рисков при КШ являются актуальными даже для современной медицины. Безусловно, стоит отметить, что имеющиеся рекомендации по реваскуляризации миокарда уже определяют 2 шкалы, стратифицирующие риски подобных операций – EuroSCORE II [2] и STS Score [3]. Обе шкалы опираются на достаточно широкий перечень предикторов, характеризующих пациента, патологию и особенности предстоящего вмешательства, всего – 18 и 42 параметра соответственно. Тем не менее в процессе предоперационного планирования, на интраоперационном этапе и в госпитальном периоде возможно получать значительно больше количество информации для прогнозирования развития различных исходов (конечных или комбинированных точек), чем это предполагают упомянутые выше шкалы. Поэтому ряд исследователей активно изучают возможность использования дополнительных критериев в предиктивных моделях оценки риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАССЕ) [4–6] или отдельных специфических исходов, например повторной госпитализации [7, 8], возникновения раневых инфекций [9].

С развитием алгоритмов машинного обучения и повышения их доступности за счет бесплатно распространяемых библиотек появляется все больше работ, исследующих возможность прогнозирования исходов КШ, используя более сложные модели в виде случайного леса, метода опорных векторов, К-средних [10], искусственных нейронных сетей [11], ансамблирования [12], наряду с применением классической многофакторной логистической регрессии. Все они ориентированы на оценку риска летальных исходов: 30-дневных [11] или отдаленных [10, 12]. В отдельных случаях авторы демонстрируют результаты, превосходящие рекомендованную для стратификации рисков шкалу, достигая площади под ROC-кривой 0,93 [11]. Однако структура МАССЕ более разнообразна и включает не только исход в виде смерти, поэтому задача прогнозирования после КШ может быть рассмотрена шире: как оценка риска возникновения инсульта, необходимости проведения дополнительного вмешательства на коронарных артериях, инфаркта миокарда (ИМ), и, наконец, смерти. Кроме этого, модель должна

предполагать и прогнозирование комбинированной точки – в целом наступления хотя бы одного из событий МАССЕ. С другой стороны, современный набор методов машинного обучения, применяемого для задач прогнозирования, значительно разнообразнее, чем описанные в литературе подходы, и предлагает для работы с гетерогенными табличными данными более эффективные актуальные модели на основе деревьев решений с градиентным бустингом, например CatBoost, XGBoost и LightGBM [13].

Цель настоящей работы состояла в исследовании передовых алгоритмов машинного обучения в качестве прогностического инструмента для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, возникающих в отдаленные сроки после КШ.

Материал и методы

В качестве материала для исследования стала доступная база данных, подвергнутая ретроспективному анализу 152 историй болезни пациентов, оперированных в 2004–2006 гг. по поводу ИБС в отделении сердечно-сосудистой хирургии на базе ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» с лабораторией ГУ НППЛ РХСС СО РАМН. Возраст пациентов варьировал от 38 до 69 лет, с медианой 55 лет, подробная клинико-анамнестическая характеристика представлена рядом показателей, приведенных в табл. 1.

Всем пациентам была проведена хирургическая реваскуляризация миокарда методом КШ с характеристиками интраоперационного и раннего послеоперационного этапов, включая отделение реанимации, представленными в табл. 2.

В ходе анализа отдаленного послеоперационного периода были определены 4 целевых исхода, для которых оценивали точность прогнозирования их наступления с использованием алгоритмов машинного обучения:

- а) инсульт (острое нарушение мозгового кровообращения ишемического генеза);
- б) ИМ в сочетании с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) (острый ИМ и связанная с ним необходимость проведения повторного коронарного вмешательства в течение одной госпитализации);
- в) смерть;
- г) комбинированная точка (наличие хотя бы одного из описанных выше событий).

Работу с данными проводили с использованием программного обеспечения Python-3 в 5 последовательных этапов.

1. Предобработка данных с использованием библиотеки Pandas: удаление предикторов с заполняемостью менее 90%, форматирование, обработка недостающих данных.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов до операции и исходы в отдаленном послеоперационном периоде

Характеристика	Значение	Диапазон
Количество	152	–
Возраст, годы, Me [25, 75]	55 [49; 58]	38–69
<i>Пол, n (%)</i>		
Мужской	142 (93,4%)	–
Женский	10 (6,6%)	–
Рост, см, Me [25, 75]	172 [168; 175]	154–196
Масса тела, кг, Me [25, 75]	80 [75; 93]	56–115
Индекс массы тела, кг/см ² , Me [25,75]	28 [25,6; 30,7]	19,4–38,4
<i>Социальный статус, n (%)</i>		
Работающий	42 (27,6%)	–
Неработающий	93 (61,2%)	–
Инвалид	17 (11,2%)	–
<i>Фактор риска</i>		
Артериальная гипертензия, n (%)	141 (92,8%)	–
Сахарный диабет, n (%)	18 (11,8%)	–
Избыточная масса тела, n (%)	109 (71,7%)	–
Курение, n (%)	45 (29,6%)	–
Наследственность, n (%)	34 (22,4%)	–
Дислипидемия, n (%)	27 (17,8%)	–
<i>Коморбидность</i>		
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	122 (80,3%)	–
Хронические заболевания почек, n (%)	53 (34,9%)	–
Язвенная болезнь желудка, n (%)	36 (23,7%)	–
Поражение каротидного бассейна, n (%)	56 (36,8%)	–
Заболевания периферических артерий, n (%)	12 (7,9%)	–
<i>Функциональный класс стенокардии</i>		
I, n (%)	0 (0%)	–
II, n (%)	33 (21,7%)	–
III, n (%)	88 (57,9%)	–
IV, n (%)	13 (8,6%)	–
Нестабильная форма	18 (11,8%)	–
<i>Функциональный класс хронической сердечной недостаточности</i>		
I, n (%)	10 (6,6%)	–
II, n (%)	121 (79,6%)	–
III, n (%)	21 (13,8%)	–
IV, n (%)	0 (0%)	–
SyntaxScore, балл, Me [25, 75]	28 [21,9; 34,5]	11–56
EuroScore II, балл, Me [25, 75]	1,1 [0,7; 1,5]	0,5–4,4
Фибриноген, г/л, Me [25, 75]	3,2 [2,8; 3,6]	1,7–5,7
<i>Эхокардиографическое исследование</i>		
Фракция выброса, %, Me [25, 75]	61,5 [53; 67]	32–77
Межжелудочковая перегородка, см, Me [25, 75]	1,1 [1; 1,2]	0,6–2,2
Конечный диастолический объем, мл, Me [25, 75]	175,6 [150; 181,5]	104–367
<i>Оцениваемые исходы*</i>		
Инсульт, n (%)	27 (17,7%)	–
Инфаркт миокарда и чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	63 (41,4%)	–
Смерть, n (%)	40 (26,3%)	–
Комбинированная точка, n (%)	96 (63,2%)	–

* – возникшие в отдаленном послеоперационном периоде негативные события.

2. Статистическое исследование групп с использованием библиотеки SciPy. Исходную выборку разделяли попарно в зависимости от исхода на 2 группы – с неблагоприятным исходом КШ и с благоприятным. Таким образом, формировали

4 пары групп: с развившимся инсультом и без него; с развившимся ИМ в сочетании с ЧКВ и без него; умерших и выживших; имевших комбинированную точку и без нее. После этого проводили статистическое сравнение выборок по 59 критериям, включа-

Таблица 2. Характеристика шунтирующего вмешательства и раннего постоперационного периода

Характеристика	Значение	Диапазон
ИК, <i>n</i> (%)	136 (89,5%)	–
Время ИК, мин, <i>Me</i> [25; 75]	103 [86; 120,3]	52–182
Время пережатия аорты, мин, <i>Me</i> [25; 75]	70 [57; 85]	33–143
Температура тела, °C, <i>Me</i> [25; 75]	34,2 [32,3; 35,1]	30,2–36,5
Количество кардиоплегий, шт., <i>Me</i> [25; 75]	2 [2; 3]	0–4
0, <i>n</i> (%)	16 (10,5%)	–
1, <i>n</i> (%)	7 (4,6%)	–
2, <i>n</i> (%)	77 (50,7%)	–
3, <i>n</i> (%)	42 (27,6%)	–
4, <i>n</i> (%)	10 (6,6%)	–
Количество дистальных анастомозов, шт., <i>Me</i> [25; 75]	3 [3; 4]	2–4
1, <i>n</i> (%)	0 (0%)	–
2, <i>n</i> (%)	28 (18,4%)	–
3, <i>n</i> (%)	83 (54,6%)	–
4, <i>n</i> (%)	41 (27,0%)	–
У-образное КШ, <i>n</i> (%)	24 (15,8%)	–
<i>Вид КШ</i>		
Бимаммарное, <i>n</i> (%)	78 (51,3%)	–
АКШ	74 (48,7%)	–
<i>Детали КШ</i>		
Использование ЛА, <i>n</i> (%)	21 (13,8%)	–
Использование АВ, <i>n</i> (%)	126 (82,9%)	–
Кровопотеря, мл, <i>Me</i> [25; 75]	550 [500; 700]	300–1300
Время ИВЛ, мин, <i>Me</i> [25; 75]	630 [463,8; 758,8]	240–3060
<i>Отделение реанимации</i>		
Инотропная поддержка, <i>n</i> (%)	98 (64,5%)	–
Пневмония, <i>n</i> (%)	38 (25%)	–
ФП/ТП, <i>n</i> (%)	30 (19,7%)	–
Плевральный выпот, <i>n</i> (%)	69 (45,4%)	–
Стерильные осложнения, <i>n</i> (%)	18 (11,8%)	–
<i>Лекарственные препараты*</i>		
АКК, <i>n</i> (%)	39 (25,7%)	–
иАПФ, <i>n</i> (%)	59 (38,8%)	–
Спиронолактон, <i>n</i> (%)	28 (18,4%)	–
Диуретики, <i>n</i> (%)	76 (50%)	–
Кордарон, <i>n</i> (%)	17 (11,2%)	–
Общая продолжительность госпитализации, дней, <i>Me</i> [25; 75]	21 [16; 28]	8–57

Примечание. ИК – искусственное кровообращение; КШ – коронарное шунтирование; ЛА – лучевая артерия; АВ – аутовена; ФП – фибрилляция предсердий; ТП – трепетание предсердий; АКК – антагонисты кальциевых каналов; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; * – в данном случае представлены не все препараты, которые применяли в раннем постоперационном периоде, исключены единичные назначения, применение которых не может внести статистически значимый вклад.

ющим пред- и интраоперационные характеристики, результаты наблюдения за пациентом в отделении реанимации и в раннем постоперационном периоде. Среди показателей были выделены интервальные ($n=17$) и номинальные ($n=42$) предикторы. Проведенная проверка на нормальность для интервальных данных с помощью критерия Шапиро-Уилка ($p<0,05$) продемонстрировала распределение, отличное от нормального, соответственно попарное сравнение групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни, данные представляли как медиану (*Me*; 25, 75-й процентиля). Для номинальных факторов использовали сравнение групп точным критерием Фишера. Результат сравнения

представлен как отношение шансов с указанием доверительного интервала (ДИ). Для обоих тестов попарного сравнения групп критическое значение уровня значимости p принимали равным 0,05.

3. Логистическая регрессия с использованием библиотеки Scikit Learn. Учитывая, что данный вид прогностического инструмента наиболее понятен для интерпретации, исследование зависимости входных предикторов и риска возникновения того или иного исхода начинали с однофакторной, а затем многофакторной логистической регрессии. В итоговую модель включали только те факторы, которые продемонстрировали статистически значимый вклад ($p<0,05$). Построение моделей логи-

стической регрессии осуществляли в программе IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). Для многофакторной регрессии использовали метод пошагового включения переменных «Вперед».

4. Машинное обучение на основе 5-фолдовой кросс-валидации. В работе исследовали эффективность 8 алгоритмов машинного обучения, применяемых для анализа табличных данных в задачах классификации [14]:

4.1) деревья решений (DecisionTree);

4.2) метод случайного леса, использующий сочетание деревьев решений (Random Forest);

4.3) сверхслучайные деревья решений (Extra Trees);

4.4–4.5) продвинутые варианты на основе комбинации деревьев решений, использующие градиентный бустинг, – аналоги метода случайного леса (CatBoost и XGBoost) [15];

4.6) многослойные нейросети (Multilayer Perceptron);

4.7) метод K-средних соседей (K-Nearest Neighbor);

4.8) ансамбль алгоритмов – объединение наиболее эффективных одиночных моделей машинного обучения в единый блок.

Работу с данными алгоритмами осуществляли в интегрированной среде разработки PyCharm с использованием языка программирования Python-3 и библиотек: NumPy, Scikit Learn, Pandas, Matplotlib, CatBoost, XGBoost. Подбор гиперпараметров моделей осуществляли с использованием концепции случайного перебора в пределах заранее определенных диапазонов.

Оценку точности работы полученных предиктивных моделей проводили путем исследования площади под ROC-кривой при реализации концепции 5-кратной кросс-валидации, т.е. обучение модели проводили на случайно выбранных 4/5 набора данных, оценку эффективности модели (площадь под ROC-кривой) – на оставшейся 1/5 набора данных. Повторяли данную процедуру 5 раз и вычисляли среднее значение метрики (площади под ROC-кривой). Среди итогового набора моделей выбирали самые эффективные для своего класса.

5. Исследование значимости предикторов. Данный анализ проводили для оценки и ранжирования вклада переменных-предикторов в итоговый результат работы каждой модели. Чем больше определялась связь между каждой входной характеристикой и результатом прогноза, тем меньше была точность алгоритма при ее удалении и, следовательно, тем выше была значимость предиктора [16]. В настоящем исследовании показаны наиболее значимые предикторы для каждого исхода, которые были определены для более точных единичных алгоритмов машинного обучения.

Результаты

Статистическое исследование групп

Попарное сравнение групп пациентов продемонстрировало ряд статистически достоверных различий в исходных характеристиках, которые, таким образом, могут являться факторами, определяющими возникновение того или иного исхода. Так, при анализе исхода «Инсульт» показано, что группы достоверно различались по предоперационным характеристикам, ассоциированным с поражениями артерий: каротидного бассейна и периферических артерий. Наличие данных патологий статистически достоверно увеличивало риск возникновения инсульта, отношение шансов составило 3,75 ($p=0,004$) и 3,83 ($p=0,04$) соответственно. Кроме того, достоверные различия были получены и для предоперационных результатов эхокардиографического исследования, а именно размера межжелудочковой перегородки ($p<0,001$) и конечного диастолического объема ($p=0,044$).

При формировании групп по исходу «ИМ в сочетании с ЧКВ» статистически достоверных различий ни по одному фактору не наблюдали.

Для исхода «Смерть» показаны статистические различия между группами по параметру возраста – достоверные различия с $p=0,012$; рассчитанное отношение шансов для данного показателя составило 1,08, а 95% ДИ 1,001; 1,16. Также статистически достоверно группы различались и по параметру наличия сахарного диабета (СД) – отношение шансов 3,32 при 95% ДИ 1,21; 9,1; $p=0,022$. Конечный диастолический объем и в данном случае достоверно различался между группами с $p=0,009$.

Для исхода «Комбинированная точка» группы достоверно различались только по показателю конечного диастолического объема ($p=0,017$).

Логистическая регрессия

Учитывая результаты предыдущего этапа, видно, что все целевые исходы обладают незначительным (единичным) количеством достоверных предикторов, которые могут быть использованы в качестве прогностических параметров с точки зрения «классических» статистических методов. Более того, исход «ИМ в сочетании с ЧКВ» в целом не может быть достоверно предсказан ни одной исследованной характеристикой пациентов с помощью однофакторной логистической регрессии, так как не было получено ни одной статистически достоверной разницы в выборках, сформированных по данному исходу.

Использование многофакторной логистической регрессии значимо не изменило перечень факторов, обладающих предиктивной силой для выбранных исходов (табл. 3).

Таблица 3. Результаты подбора коэффициентов многофакторной логистической регрессии

Фактор	Коэффициент	ОШ	95% ДИ	p
<i>Исход: инсульт</i>				
межжелудочковая перегородка, см	3,33	27,95	1,76; 445,02	0,018
константа	-5,55	0,004	–	0,0008
<i>Исход: ИМ в сочетании с ЧКВ</i>				
–	–	–	–	–
<i>Исход: смерть</i>				
сахарный диабет (наличие)	3,16	23,59	4,53; 122,81	0,0001
избыточная масса ¹ (наличие)	-1,55	0,21	0,08; 0,59	0,003
предыдущие ЧКВ (наличие)	2,32	10,21	1,47; 70,81	0,018
конечный диастолический объем, мл	0,02	1,02	1,01; 1,03	0,003
инотропная поддержка ² (наличие)	1,17	3,22	1,12; 9,23	0,029
константа	-7,42	0,0005	–	0,0001
<i>Исход: комбинированная точка</i>				
конечный диастолический объем, мл	0,01	1,01	1,001; 1,022	0,028
кровопотеря во время КШ, мл	-0,003	0,99	0,994; 0,999	0,002
константа	0,75	2,1	–	0,502

Примечание. ¹ – наличие избыточной массы определено как повышенный индекс массы тела ($>25 \text{ кг/м}^2$); ² – инотропная поддержка на этапе отделения реанимации; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе; КШ – коронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда.

Для исхода «ИМ в сочетании с ЧКВ» также не удалось определить ни одного достоверно значимого показателя. Однако также видно, что выбранные факторы единичны и строить точные прогностические модели на их основе не представляется целесообразным. Количественная характеристика точности данной модели (площадь под ROC-кривой) стала референсным значением для оценки качества других, более продвинутых алгоритмов машинного обучения.

Машинное обучение

Всего в процессе исследования эффективности алгоритмов машинного обучения при оптимизации их гиперпараметров было обучено 672 отдельных модели и 8 ансамблей на их основе для всех исходов.

Количественно с позиции целевой метрики – площади под ROC-кривой модели разных типов продемонстрировали существенные различия в эффективности. Так, некоторые модели смогли достичь точности по данному показателю 0,74–0,75. Наиболее эффективными алгоритмами оказались продвинутые варианты на основе комбинации деревьев решений, которые используют градиентный бустинг: CatBoost и XGBoost. Наименее эффективные – «классические» алгоритмы машинного обучения: метод K-средних соседей, многослойные нейросети, одиночные деревья решений (рис. 1). Многофакторная логистическая регрессия, выбранная как референс, достигала значения площади под ROC-кривой 0,40–0,56, т.е. демонстрировала чрезмерно низкую прогностическую эффективность.

Стоит отметить, что удовлетворительные показатели площади под ROC-кривой были получены только для 3 исходов: «Инсульт», «Смерть» и «Комбинированная точка». Для исхода «ИМ в сочетании с ЧКВ» подобных значений не продемонстрировал ни один алгоритм – максимальное значение исследуемой метрики составило 0,62, что стоит расценивать как неудовлетворительное (см. рис.1).

Отдельно среди оценки эффективности подходов машинного обучения было выделено ансамблирование. Такая концепция позволила значительно повысить прогностическую результативность и достичь площади под кривой до 0,77–0,91 для 3 исходов. Однако исход «ИМ в сочетании с ЧКВ» даже при таком подходе достиг значения метрики только 0,69 (рис. 2). При этом отдельный анализ применения ансамблирования для каждого из классов (0 – отсутствие события, 1 – наступление события) не продемонстрировал различий, т.е. ансамбль моделей в каждом случае одинаково эффективно предсказывал оба таких варианта.

Исследование значимости предикторов

Помимо самой эффективности работы алгоритмов машинного обучения, был оценен набор предикторов, которые вносили наибольший вклад в прогностическую эффективность. Для моделей, которые продемонстрировали максимальную площадь под ROC-кривой в каждом исследованном исходе, из суммарно 59 входных параметров были отобраны и количественно оценены только 4 из них. Некоторые предикторы оказались важными для нескольких исходов сразу: например, размеры межжелудочковой перегородки по данным предопе-

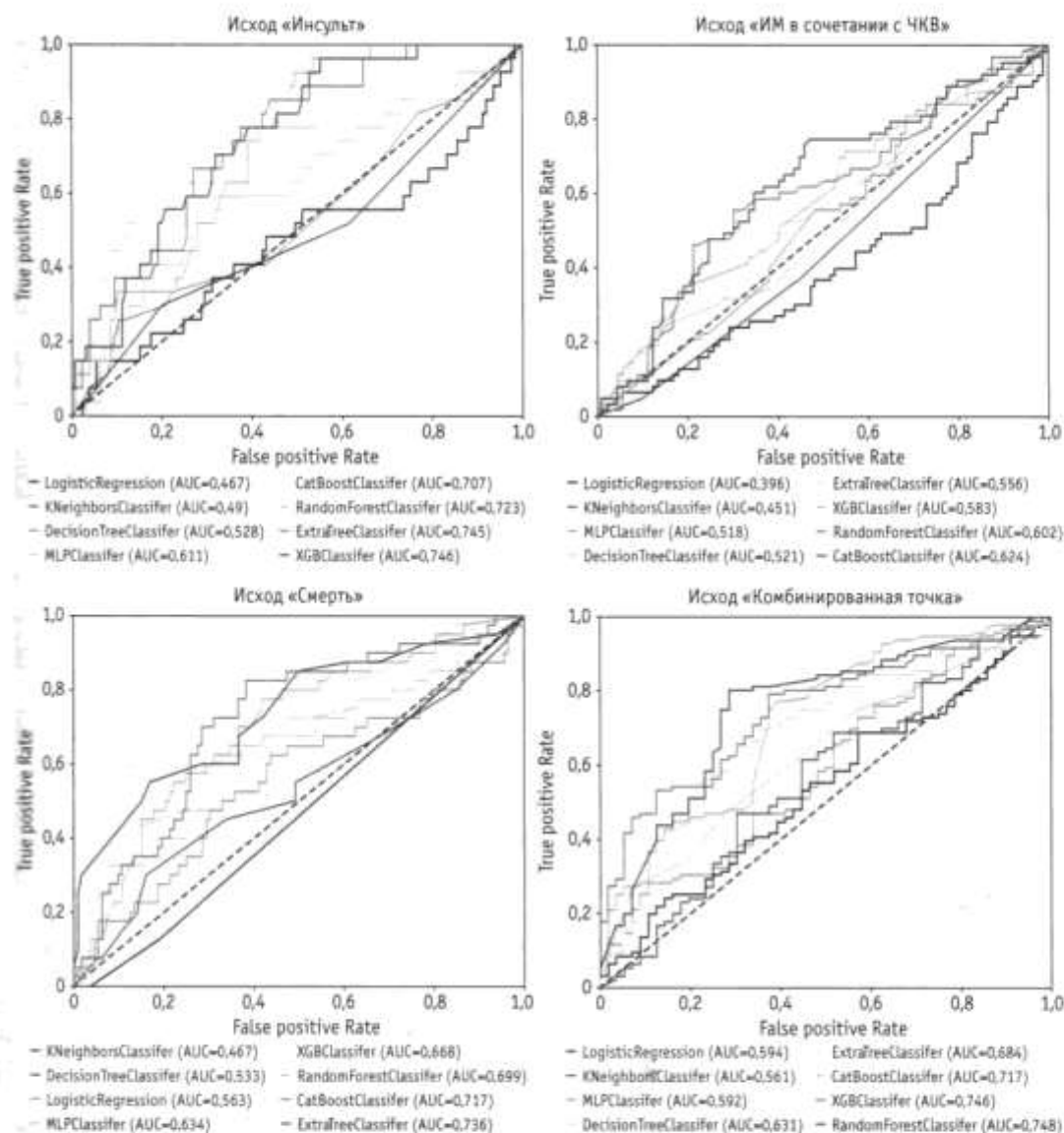


Рис. 1. Визуализация ROC-кривых и количественная характеристика площади под кривой для выбранных алгоритмов машинного обучения (самых эффективных вариантов своего класса) в задаче прогнозирования 4 исследованных исходов КШ. Кривые представлены как средние для 5-кратной кросс-валидации

Fig. 1. Visualization of ROC-curves and quantitative characteristics of the area under the curve for the selected machine learning algorithms (the most effective variants of their class) in the problem of predicting the four studied outcomes of KSh. Curves are presented as averages for 5-fold cross-validation

рационной эхокардиографии оказались ценными для прогнозирования «Инсульта», «ИМ в сочетании с ЧКВ» и при оценке «Комбинированной точки»; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – для прогнозирования «ИМ в сочетании с ЧКВ», «Смерти» и также «Комбинированной точки» (табл. 4).

Однако значимость данных характеристик существенно различалась количественно в зависимости от исхода. Так, размер межжелудочковой перегородки обладал максимальным вкладом 0,8 единицы (в условном диапазоне [0; 1]) при прогнозировании исхода «Инсульт», а при исходе «ИМ в сочетании с ЧКВ» достигал значимости только 0,02. Поэтому, несмотря на то что некоторые показатели были выделены как прогностически ценные, существует необходимость оценивать и количественную характеристику данного показателя, которая во многих случаях не превышает 0,05, особенно, для исхода «ИМ в сочетании с ЧКВ».

С позиции исследования значимости предикторов, которые в случае ансамблирования вносят наибольший вклад в прогностическую эффективность, стоит отметить, что технические особенности такого подхода не позволяют выделить единый перечень «наиболее» ценных факторов. Ансамбль представляет собой сочетание нескольких моделей (от 2 до 10, в зависимости от исследуемого исхода), каждая из которых имеет собственное ранжирование и перечень наиболее значимых предикторов, поэтому данный тип анализа в настоящем случае не проводился.

Обсуждение

Задача поиска новых предоперационных предикторов и построения на их основе прогностических моделей для определения результатов кардиохирургических вмешательств представлена

Таблица 4. Наиболее ценные предикторы самых эффективных алгоритмов для каждого исследованного исхода

Фактор	Значимость ¹	Различаются ли выборки по данному показателю ²	Включен в EuroScore II
<i>Исход: инсульт</i>			
межжелудочковая перегородка, см	0,8	+	–
индекс массы тела, кг/см ²	0,62	–	–
конечный диастолический объем, мл	0,56	–	–
EuroScore II, балл	0,45	–	Неприменимо
<i>Исход: ИМ в сочетании с ЧКВ</i>			
SyntaxScore, балл	0,02	–	Неприменимо
масса тела, кг	0,021	–	–
межжелудочковая перегородка, см	0,02	–	–
ФВ ЛЖ > 50% (наличие)	0,019	–	+
рост, см	0,021	–	–
фибриноген, г/л	0,01	–	–
возраст, годы	0,005	–	+
<i>Исход: смерть</i>			
ФВ ЛЖ > 50% (наличие)	0,08	–	+
ФВ ЛЖ < 30% (наличие)	0,077	–	+
сахарный диабет (наличие)	0,039	+	+
<i>Исход: комбинированная точка</i>			
конечный диастолический объем, мл	0,12	+	–
кровопотеря во время КШ, мл	0,14	+	–
возраст, годы	0,12	–	+
ФВ ЛЖ < 30% (наличие)	0,10	–	+
индекс массы тела, кг/см ²	0,11	–	–
EuroScore II, балл	0,08	–	Неприменимо
межжелудочковая перегородка, см	0,02	–	–
время ИК, мин	0,06	–	–

Примечание. ¹ – условная мера значимости предиктора, его вклада в итоговый прогноз работы модели, изменяется в диапазоне [0; 1]; ² – получены ли статистически значимые различия по данным показателям с помощью критерия Манна–Уитни между выборками (более подробно см. раздел «Статистическое исследование групп»); ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, оцененная эхокардиографическим методом; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИК – искусственное кровообращение; КШ – коронарное шунтирование.

в литературе достаточно широко. Для наглядности можно привести несколько самых современных исследований за 2022 г., которые позволяют оценить разнообразие применения машинного обучения в этой области: прогнозирование исходов ЧКВ [17]; прогнозирование состояния на уровне отделения интенсивной терапии [18]; анализ физиологических сигналов [19]; оценка риска повреждения почек после вмешательств на сердце [20]. КШ не является исключением для подобных исследований. Исследователи активно используют инструменты машинного обучения [5, 6, 8, 21–24], в том числе ансамблирование [25], и при этом демонстрируют большую их эффективность по сравнению с логистической регрессией и в целом статистическими методами. Результаты настоящей работы показали схожие выводы: современные продвинутые модели на основе комбинации деревьев решений или техники ансамблирования значительно превосходят многофакторную логистическую регрессию по наиболее наглядному показателю эффективности классификации

(ROC-кривая). Примечательно, что многослойные нейросети, которые получили широкое распространение в обработке данных, в данном исследовании продемонстрировали низкую прогностическую эффективность – на уровне 0,52–0,63. Такой результат ожидаем: алгоритмы глубокого обучения подразумевают высокую эффективность анализа табличных данных на больших объемах, а при относительно небольших выборках, характерных для медицинских исследований, нейросети явного преимущества не имеют [26]. С другой стороны, постоянное улучшение математического аппарата алгоритмов, построенных на деревьях решений, значительно увеличивает их эффективность и позволяет им успешно конкурировать с нейросетями. Поэтому акцент некоторых исследователей на использовании нейросетей в медицинских прогностических задачах [11, 27] может быть заведомо менее перспективной, чем рассмотрение всего пула алгоритмов машинного обучения.

Как было уже упомянуто выше, исследования, посвященные прогностическим моделям оценки

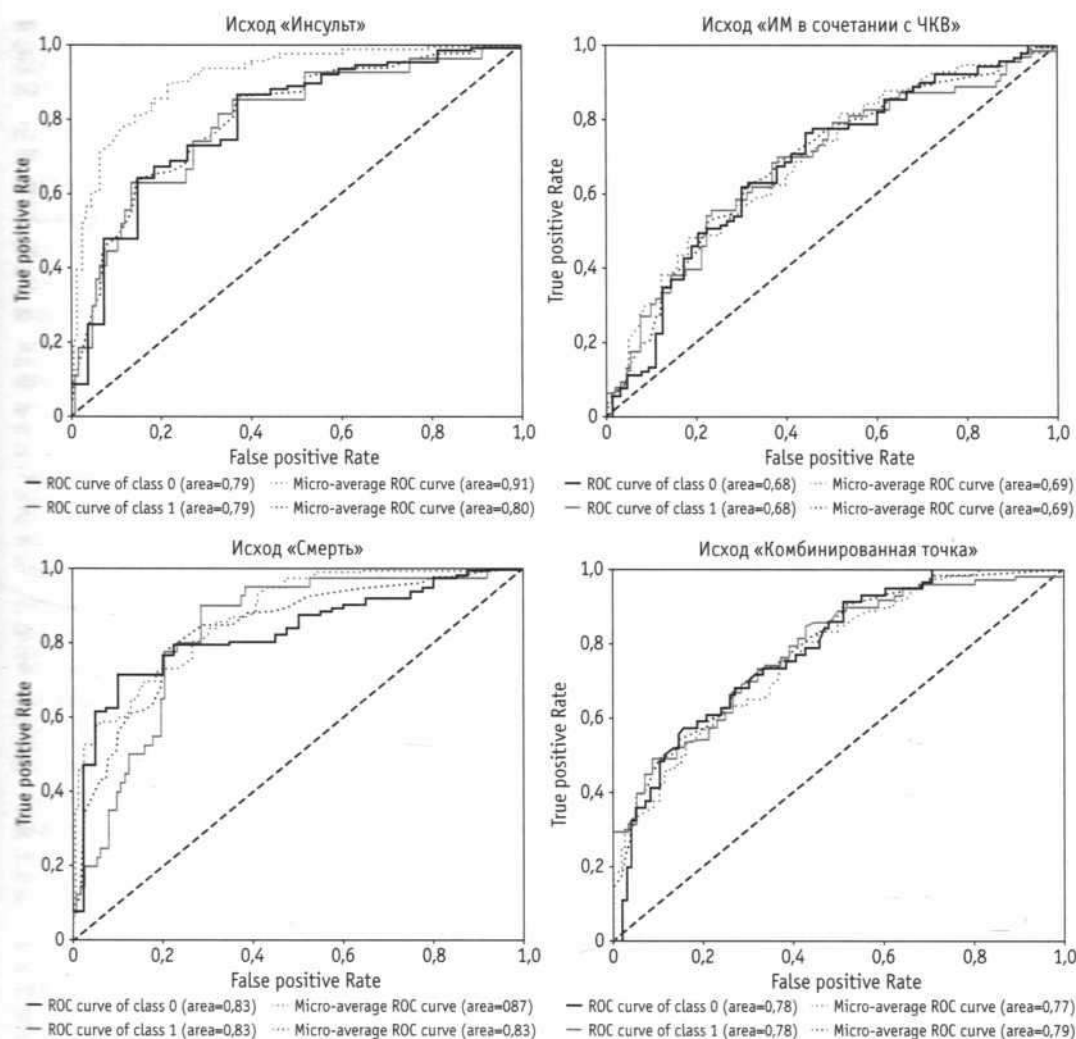


Рис. 2. Визуализация ROC-кривых и количественная характеристика площади под ROC-кривой для наиболее успешных вариантов ансамблирования при прогнозировании исследованных исходов

Fig. 2. Visualization of ROC-curves and quantitative characteristics of the area under the ROC-curve for the most successful ensemble options in predicting the studied outcomes

риска осложнений после КШ на основе машинного обучения, широко представлены в литературе. Настоящий анализ призван расширить взгляд на такой подход за счет включения ряда дополнительных аспектов, которые редко освещены в работах, а именно в виде:

- изучения наиболее ценных предикторов, на основе которых принимают решение эффективные алгоритмы машинного обучения как попытки повысить интерпретируемость работы моделей и снизить, таким образом, эффект «черного ящика»;
- изучения особенности концепции ансамблирования – объединения нескольких прогностических моделей, которая способна значительно повысить точность алгоритмов.

Важной особенностью доминирования логистических моделей в шкальных оценках послеоперационных рисков при кардиохирургических вмешательствах (EuroSCORE II, STS Score) является их высокая интерпретируемость. Логистическая регрессия представлена уравнением с набором коэффициентов, по значению которых возможно

наглядно выбрать наиболее ценные с прогностической точки зрения предикторы того или иного исхода [26]. Более того, данные коэффициенты могут быть преобразованы в количественный статистический показатель – отношение шансов (если он более 1, вероятность наступления какого-либо события в основной группе выше в определенное количество раз, чем в контрольной, и наоборот), понятный для интерпретации.

Алгоритмы машинного обучения зачастую представляют концепцию «черного ящика» [28], детали работы которого скрыты от пользователя или клинического специалиста, который вынужден слепо доверять результатам прогнозирования без возможности понять его основу [29]. Кроме того, ряд алгоритмов, прежде всего многослойные нейросети, комбинирует входные предикторы друг с другом, и зачастую такие комбинированные характеристики могут не иметь клинической и логической интерпретации, так как являются сложным произведением или суммой некоторых показателей. Однако для некоторых алгоритмов,

особенно построенных на деревьях решений, существуют средства повышения интерпретируемости, которые позволяют выделить и ранжировать предикторы по степени их вклада в итоговый результат прогностической модели [28]. Именно такие данные для наиболее эффективных моделей каждого из целевых исходов были продемонстрированы в настоящей работе.

Наиболее ценными предикторами, выделенными в результате анализа значимости, стали результаты предоперационного эхокардиографического исследования – измерение толщины межжелудочковой перегородки как критерия гипертрофии миокарда, и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) как характеристика функции миокарда. Стоит отметить, что ФВ уже используется при прогнозировании неблагоприятных событий в EuroSCORE II [2], а толщина межжелудочковой перегородки не включена в шкалы как самостоятельный критерий. При этом некоторые исследователи демонстрируют увеличение точности EuroSCORE II (прирост площади под ROC-кривой) при добавлении эхокардиографических характеристик состояния миокарда ЛЖ в эту шкалу [30], что потенциально может быть использовано в дальнейшем при создании более продвинутых и точных прогностических инструментов.

Другие предикторы (см. табл.4), которые были выделены в качестве значимых, не вносят достаточного вклада в прогноз, поэтому перспективы их использования в системах поддержки принятия решения стоит исследовать дополнительно. Примечательно, что авторы единственного схожего исследования оценки рисков после КШ [25] приводят в качестве наиболее значимого предиктора более экзотический показатель – уровень мочевины сыворотки на 4-й послеоперационный день. Однако предполагается, что такой подход выглядит менее обоснованным и неоднозначным с точки зрения патологической физиологии, чем использование более интерпретируемого для клинического специалиста показателя толщины межжелудочковой перегородки.

Другой освещаемый аспект в настоящем исследовании современного машинного обучения – это концепция ансамблирования наиболее эффективных машинных алгоритмов в единый блок, представленная еще в 2010 г. [31] и зарекомендовавшая себя как эффективный метод повышения точности прогностических моделей [32].

В настоящей работе при использовании ансамбля был ожидаемо получен существенный прирост по показателю площади под ROC-кривой: с 0,74–0,75 для одиночных алгоритмов до 0,77–0,91 – для данной техники. Однако стоит отметить, что такой подход теряет возможность быть интерпретируемым. Так, в настоящем исследовании в зависимости от прогнозируемого исхода каждый ансамбль состоял из 2–10 отдельных алгоритмов машинного обучения, каждый из которых, в свою очередь, ранжировал предикторы в собственном порядке, что не позволило выделить единый набор факторов, вносящих наибольший вклад в работу ансамбля.

Именно необходимость обеспечить максимальную точность с возможностью контроля и доступного понимания, на основании чего алгоритм принимает решения, является ключевым противоречием [28], не позволяющим машинному обучению вытеснить простые интерпретируемые модели по типу логистической регрессии из клинической практики. В проведенном исследовании данный эффект также имел место: при возможности получить высокую эффективность прогнозирования за счет ансамблирования терялась возможность оценить, какие предикторы вносили наибольший вклад в прогноз.

Заключение

Исследованные алгоритмы машинного обучения оценки 59 рутинно собранных пред-, интра- и ранних послеоперационных данных позволили достичь высокой прогностической точности возникновения 3 выбранных исходов КШ. Наиболее эффективные модели – ансамблирующие несколько подалгоритмов, преимущественно на основе комбинации деревьев решений, продемонстрировали наивысшую точность прогноза (0,77–0,91). Однако использование одиночных алгоритмов с более низкой, чем у ансамблей площадью под ROC-кривой, позволило выделить перспективный для продвинутых прогностических инструментов предиктор – толщину межжелудочковой перегородки, обладающую высокой значимостью для некоторых исходов. Подобные исследования, позволяющие идентифицировать модифицируемые факторы риска, могут стать первым шагом на пути к персонализированным клиническим вмешательствам для улучшения исходов КШ.

Литература

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В., Скопин А.И., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Москва: ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, 2019. 270 с.

2. Nashef S.A.M., Roques F., Sharples L.D., Nilsson J., Smith C., Goldstone A.R. et al. EuroSCORE II // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012. Vol. 41, N 4. P. 734–745. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>

3. O'Brien S.M., Feng L., He X., Xian Y., Jacobs J.P., Badhwar V. et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 adult cardiac surgery risk models: part 2 – statistical methods and results // *Ann. Thorac. Surg.* 2018. Vol. 105, N 5. P. 1419–1428. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.03.003>
4. Xie W., Li D., Shi Y., Yu N., Yan Y., Zhang Y. et al. Serum FGF21 levels predict the MACE in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass graft surgery // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. Vol. 9. Article ID 850517. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.850517>
5. Kalyoncuoglu M., Ozturk S., Sahin M. Does CHA2DS2-VASc score predict MACE in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting surgery? // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2019. Vol. 34, N 5. P. 542–549. DOI: <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0323>
6. Hung D.Q., Minh N.T., Vo H.-L., Hien N.S., Tuan N.Q. Impact of pre-, intra- and post-operative parameters on in-hospital mortality in patients undergoing emergency coronary artery bypass grafting: a scarce single-center experience in resource-scare setting // *Vasc. Health Risk Manag.* 2021. Vol. 17. P. 211–226. DOI: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S303726>
7. Shawon M.S.R., Odutola M., Falster M.O., Jorm L.R. Patient and hospital factors associated with 30-day readmissions after coronary artery bypass graft (CABG) surgery: a systematic review and meta-analysis // *J. Cardiothorac. Surg.* 2021. Vol. 16, N 1. P. 172. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01556-1>
8. Benvenuto J., Caine W., Evans R.S., Roberts C., Lappe D., Doty J. Predicting readmission risk shortly after admission for CABG surgery // *J. Card. Surg.* 2018. Vol. 33, N 4. P. 163–170. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocs.13565>
9. Gatti G., Rochon M., Raja S.G., Luzzati R., Dreas L., Pappalardo A. Predictive models of surgical site infections after coronary surgery: insights from a validation study on 7090 consecutive patients // *J. Hosp. Infect.* 2019. Vol. 102, N 3. P. 277–286. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.01.009>
10. Forte J.C., Wiering M.A., Bouma H.R., Geus F., Epele A.H. Predicting long-term mortality with first week post-operative data after Coronary Artery Bypass Grafting using Machine Learning models // *Proceedings of the 2nd Machine Learning for Healthcare Conference* / eds F. Doshi-Velez, J. Fackler, D. Kale, R. Ranganath, B. Wallace, J. Wiens, PMLR, 2017. P. 39–58.
11. Гельдер Б.И., Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю., Котельников В.Н., Кригер А.Б., Широкобов В.Г. Методы машинного обучения в прогнозировании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования // *Кардиология.* 2020. Т. 60, № 10. С. 38–46. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.1170>
12. Castela Forte J., Mungroop H.E., de Geus F., van der Grinten M.L., Bouma H.R., Pettilä V. et al. Ensemble machine learning prediction and variable importance analysis of 5-year mortality after cardiac valve and CABG operations // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 3467. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82403-0>
13. Hancock J.T., Khoshgoftaar T.M. CatBoost for big data: an interdisciplinary review // *J. Big Data.* 2020. Vol. 7, N 1. P. 94. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40537-020-00369-8>
14. Uddin S., Khan A., Hossain M.E., Moni M.A. Comparing different supervised machine learning algorithms for disease prediction // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2019. Vol. 19, N 1. P. 281. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12911-019-1004-8>
15. Ke G., Meng Q., Finley T., Wang T., Chen W., Ma W. et al. LightGBM: a highly efficient gradient boosting decision tree // *Advances in Neural Information Processing Systems 30 (NIPS 2017)*. 2017.
16. Díaz I., Hubbard A., Decker A., Cohen M. Variable importance and prediction methods for longitudinal problems with missing variables // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 3. Article ID e0120031. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120031>
17. Niimi N., Shiraishi Y., Sawano M., Ikemura N., Inohara T., Ueda I. et al. Machine learning models for prediction of adverse events after percutaneous coronary intervention // *Sci. Rep.*

References

1. Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Kudzoova Z.F., Pryanishnikov V.V., Skopin A.I., Yurlov I.A. Cardiovascular surgery. Diseases and congenital abnormalities of the circulatory system. Moscow: FGBU «NMITSSSKh im. A.N. Bakuleva» MZ RF. 2019: 270 p. (in Russian)

2022. Vol. 12, N 1. Article ID 6262. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10346-1>
18. Mathis M.R., Engoren M.C., Williams A.M., Biesterfeld B.E., Croteau A.J., Cai L. et al. Prediction of postoperative deterioration in cardiac surgery patients using electronic health record and physiologic waveform data // *Anesthesiology.* 2022. Vol. 137, N 5. P. 586–601. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004345>
19. Kim R.B., Alge O.P., Liu G., Biesterfeld B.E., Wakam G., Williams A.M. et al. Prediction of postoperative cardiac events in multiple surgical cohorts using a multimodal and integrative decision support system // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. Article ID 11347. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15496-w>
20. Petrosyan Y., Mesana T.G., Sun L.Y. Prediction of acute kidney injury risk after cardiac surgery: using a hybrid machine learning algorithm // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2022. Vol. 22, N 1. P. 137. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01859-w>
21. Xie W., Li D., Shi Y., Yu N., Yan Y., Zhang Y. et al. Serum FGF21 levels predict the MACE in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass graft surgery // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. Vol. 9. Article ID 850517. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.850517>
22. Alshakhs F., Alharthi H., Aslam N., Khan I.U., Elasheri M. Predicting postoperative length of stay for isolated coronary artery bypass graft patients using machine learning // *Int. J. Gen. Med.* 2020. Vol. 13. P. 751–762. DOI: <https://doi.org/10.2147/UGM.S250334>
23. Huang Y.-C., Li S.-J., Chen M., Lee T.-S., Chien Y.-N. Machine-learning techniques for feature selection and prediction of mortality in elderly CABG patients // *Healthcare.* 2021. Vol. 9, N 5. P. 547. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare9050547>
24. Mori M., Durant T.J.S., Huang C., Mortazavi B.J., Coppi A., Jean R.A. et al. Toward dynamic risk prediction of outcomes after coronary artery bypass graft: improving risk prediction with intraoperative events using gradient boosting // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2021. Vol. 14, N 6. Article ID e007363. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007363>
25. Castela Forte J., Mungroop H.E., de Geus F., van der Grinten M.L., Bouma H.R., Pettilä V. et al. Ensemble machine learning prediction and variable importance analysis of 5-year mortality after cardiac valve and CABG operations // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. Article ID 3467. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82403-0>
26. Sarker I.H. Machine learning: algorithms, real-world applications and research directions // *SN Comput. Sci.* 2021. Vol. 2, N 3. P. 160. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42979-021-00592-x>
27. Sen E., Seckiner S.U. The use of artificial neural networks to determine in-hospital mortality after coronary artery bypass surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2021. Vol. 35, N 8. P. 2432–2437. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.03.049>
28. Linardatos P., Papastefanopoulos V., Kotsiantis S. Explainable AI: a review of machine learning interpretability methods // *Entropy (Basel).* 2020. Vol. 23, N 1. P. 18. DOI: <https://doi.org/10.3390/e23010018>
29. Amann J., Vetter D., Blomberg S.N., Christensen H.C., Coffee M., Gerke S. et al. To explain or not to explain? Artificial intelligence explainability in clinical decision support systems // *PLoS Digit. Health.* 2022. Vol. 1, N 2. Article ID e0000016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000016>
30. Zhu P., Dai Y., Qiu J., Xu H., Liu J., Zhao Q. Prognostic implications of left ventricular geometry in coronary artery bypass grafting patients // *Quant. Imaging Med. Surg.* 2020. Vol. 10, N 12. P. 2274–2284. DOI: <https://doi.org/10.21037/qims-19-926>
31. Rokach L. Ensemble-based classifiers // *Artif. Intell. Rev.* 2010. Vol. 33, N 1–2. P. 1–39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10462-009-9124-7>
32. Ganaie M.A., Hu M., Malik A.K., Tanveer M., Suganthan P.N. Ensemble deep learning: a review // *Eng. Appl. Artif. Intell.* 2022. Vol. 115. Article ID 105151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.engappai.2022.105151>

2. Nashef S.A.M., Roques F., Sharples L.D., Nilsson J., Smith C., Goldstone A.R., et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41 (4): 734–45. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>
3. O'Brien S.M., Feng L., He X., Xian Y., Jacobs J.P., Badhwar V. et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 adult cardiac

- surgery risk models: part 2 – statistical methods and results. *Ann Thorac Surg*. 2018; 105 (5): 1419–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.03.003>
4. Xie W., Li D., Shi Y., Yu N., Yan Y., Zhang Y., et al. Serum FGF21 levels predict the MACE in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass graft surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 850527. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.850517>
 5. Kalyoncuoglu M., Ozturk S., Sahin M. Does CHA2DS2-VASc score predict MACE in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting surgery? *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019; 34 (5): 542–9. DOI: <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0323>
 6. Hung D.Q., Minh N.T., Vo H.-L., Hien N.S., Tuan N.Q. Impact of pre-, intra- and post-operative parameters on in-hospital mortality in patients undergoing emergency coronary artery bypass grafting: a scarce single-center experience in resource-scare setting. *Vasc Health Risk Manag*. 2021; 17: 211–26. DOI: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S303726>
 7. Shawon M.S.R., Odutola M., Falster M.O., Jorm L.R. Patient and hospital factors associated with 30-day readmissions after coronary artery bypass graft (CABG) surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2021; 16 (1): 172. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01556-1>
 8. Benuzzillo J., Caine W., Evans R.S., Roberts C., Lappe D., Doty J. Predicting readmission risk shortly after admission for CABG surgery. *J Card Surg*. 2018; 33 (4): 163–70. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocs.13565>
 9. Gatti G., Rochon M., Raja S.G., Luzzati R., Dreas L., Pappalardo A. Predictive models of surgical site infections after coronary surgery: insights from a validation study on 7090 consecutive patients. *J Hosp Infect*. 2019; 102 (3): 277–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.01.009>
 10. Forte J.C., Wiering M.A., Bourma H.R., Geus F., Epeima A.H. Predicting long-term mortality with first week post-operative data after Coronary Artery Bypass Grafting using Machine Learning models. In: F. Doshi-Velez, J. Fackler, D. Kale, R. Ranganath, B. Wallace, J. Wiers (eds). *Proceedings of the 2nd Machine Learning for Healthcare Conference*. PMLR, 2017: 39–58.
 11. Gel'tser B.I., Shakhgel'dyan K.I., Rublev V.Yu., Kotelnikov V.N., Kriger A.B., Shirobokov V.G. Machine learning methods in predicting hospital deaths in patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2020; 60 (10): 38–46. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1170> (in Russian)
 12. Castela Forte J., Mungroop H.E., de Geus F., van der Grinten M.L., Bourma H.R., Pettilä V., et al. Ensemble machine learning prediction and variable importance analysis of 5-year mortality after cardiac valve and CABG operations. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 3467. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82403-0>
 13. Hancock J.T., Khoshgoftaar T.M. CatBoost for big data: an interdisciplinary review. *J Big Data*. 2020; 7 (1): 94. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40537-020-00369-8>
 14. Uddin S., Khan A., Hossain M.E., Moni M.A. Comparing different supervised machine learning algorithms for disease prediction. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019; 19 (1): 281. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12911-019-1004-8>
 15. Ke G., Meng Q., Finley T., Wang T., Chen W., Ma W., et al. LightGBM: a highly efficient gradient boosting decision tree. In: *Advances in Neural Information Processing Systems 30 (NIPS 2017)*. 2017.
 16. Diaz I., Hubbard A., Decker A., Cohen M. Variable importance and prediction methods for longitudinal problems with missing variables. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120031. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120031>
 17. Niimi N., Shiraiishi Y., Sawano M., Ikemura N., Inohara T., Ueda I., et al. Machine learning models for prediction of adverse events after percutaneous coronary intervention. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 6262. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10346-1>
 18. Mathis M.R., Engoren M.C., Williams A.M., Biesterfeld B.E., Croteau A.J., Cai L., et al. Prediction of postoperative deterioration in cardiac surgery patients using electronic health record and physiologic waveform data. *Anesthesiology*. 2022; 137 (5): 586–601. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004345>
 19. Kim R.B., Alge O.P., Liu G., Biesterfeld B.E., Wakam G., Williams A.M., et al. Prediction of postoperative cardiac events in multiple surgical cohorts using a multimodal and integrative decision support system. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 11347. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15496-w>
 20. Petrosyan Y., Mesana T.G., Sun L.Y. Prediction of acute kidney injury risk after cardiac surgery: using a hybrid machine learning algorithm. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022; 22 (1): 137. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01859-w>
 21. Xie W., Li D., Shi Y., Yu N., Yan Y., Zhang Y., et al. Serum FGF21 levels predict the MACE in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass graft surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 850517. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.850517>
 22. Alshakhs F., Alharthi H., Aslam N., Khan I.U., Elasheri M. Predicting postoperative length of stay for isolated coronary artery bypass graft patients using machine learning. *Int J Gen Med*. 2020; 13: 751–62. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S250334>
 23. Huang Y.-C., Li S.-J., Chen M., Lee T.-S., Chien Y.-N. Machine-learning techniques for feature selection and prediction of mortality in elderly CABG patients. *Healthcare*. 2021; 9 (5): 547. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare9050547>
 24. Mori M., Durant T.J.S., Huang C., Mortazavi B.J., Coppi A., Jean R.A., et al. Toward dynamic risk prediction of outcomes after coronary artery bypass graft: improving risk prediction with intraoperative events using gradient boosting. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021; 14 (6): e007363. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007363>
 25. Castela Forte J., Mungroop H.E., de Geus F., van der Grinten M.L., Bourma H.R., Pettilä V., et al. Ensemble machine learning prediction and variable importance analysis of 5-year mortality after cardiac valve and CABG operations. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 3467. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82403-0>
 26. Sarker I.H. Machine learning: algorithms, real-world applications and research directions. *SN Comput Sci*. 2021; 2 (3): 160. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42979-021-00592-x>
 27. Sen E., Seckiner S.U. The use of artificial neural networks to determine in-hospital mortality after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35 (8): 2432–7. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.03.049>
 28. Linardatos P., Papastefanopoulos V., Kotsiantis S. Explainable AI: a review of machine learning interpretability methods. *Entropy (Basel)*. 2020; 23 (1): 18. DOI: <https://doi.org/10.3390/e23010018>
 29. Amann J., Vetter D., Blomberg S.N., Christensen H.C., Coffee M., Gerke S., et al. To explain or not to explain? Artificial intelligence explainability in clinical decision support systems. *PLoS Digit Health*. 2022; 1 (2): e0000016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000016>
 30. Zhu P., Dai Y., Qiu J., Xu H., Liu J., Zhao Q. Prognostic implications of left ventricular geometry in coronary artery bypass grafting patients. *Quant Imaging Med Surg*. 2020; 10 (12): 2274–84. DOI: <https://doi.org/10.21037/qims-19-926>
 31. Rokach L. Ensemble-based classifiers. *Artif Intell Rev*. 2010; 33 (1–2): 1–39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10462-009-9124-7>
 32. Ganaie M.A., Hu M., Malik A.K., Tanveer M., Suganthan P.N. Ensemble deep learning: a review. *Eng Appl Artif Intell*. 2022; 115: 105151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.engappai.2022.105151>

Роль магнитно-резонансной томографии сердца в диагностике проаритмогенного пролапса митрального клапана

Мершина Е.А.¹, Рыжкова Е.В.^{1,2}, Чумакова О.С.³, Мясников Р.П.², Синицын В.Е.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119234, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Российская Федерация

Пролапс митрального клапана (ПМК) – часто встречающееся в популяции поражение митрального клапана. Редкими осложнениями ПМК являются развитие жизнеугрожающих аритмий и внезапная сердечная смерть. Выявление пациентов с ПМК, попадающих в группу риска жизнеугрожающих аритмий, имеет важное клиническое значение.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время широко применяется в диагностике заболеваний миокарда, так как позволяет не только оценить анатомию и функцию сердца, но и обеспечивает неинвазивную характеристику состояния миокарда. На примере клинических случаев из практики будут продемонстрированы возможности МРТ сердца в диагностике и оценке риска осложнений при ПМК.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мершина Е.А., Рыжкова Е.В., Чумакова О.С., Мясников Р.П., Синицын В.Е. Роль магнитно-резонансной томографии сердца в диагностике проаритмогенного пролапса митрального клапана // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 29–37. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-29-37>

Статья поступила в редакцию 04.07.2023. Принята в печать 09.08.2023.

The role of magnetic resonance imaging of the heart in the diagnosis of proarrhythmogenic mitral valve prolapse

Merzhina E.A.¹, Ryzhkova E.V.^{1,2}, Chumakova O.S.³, Myasnikov R.P.², Sinitsyn V.E.¹

¹ Lomonosov Moscow State University, 119234, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, 101990, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Administration of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

Mitral valve prolapse is one of the most common valvular disease in general population. Rare complications of mitral valve prolapse are malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Identification of specific subsets of individuals with mitral valve prolapse and arrhythmic risk is clinically relevant.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Рыжкова Евгения Викторовна – ассистент кафедры лучевой диагностики факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; младший научный сотрудник отделения клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)
E-mail: evgenia_ryzhkova@list.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3629-0591>

Ключевые слова:

пролапс митрального клапана; дизъюнкция митрального клапана; аритмии; внезапная сердечная смерть; магнитно-резонансная томография сердца; картирование миокарда

CORRESPONDENCE

Evgeniya V. Ryzhkova – Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Junior Researcher, Department of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
E-mail: evgenia_ryzhkova@list.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3629-0591>

Keywords:

mitral valve prolapse;
mitral annular disjunction;
arrhythmias; sudden cardiac
death; cardiovascular
magnetic resonance;
myocardium mapping

Nowadays cardiovascular magnetic resonance is widely used in routine practice due to its possibilities to estimate the heart anatomy and function and noninvasively characterize myocardium. In this report we demonstrate how cardiovascular magnetic resonance can be employed stratification of sudden cardiac death in several cases of mitral valve prolapse.

Funding. This study was supported by research project of the Lomonosov Moscow State University.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Merzhina E.A., Ryzhkova E.V., Chumakova O.S., Myasnikov R.P., Sinitsyn V.E. The role of magnetic resonance imaging of the heart in the diagnosis of proarrhythmogenic mitral valve prolapse. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 29–37. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-29-37> (in Russian)

Received 04.07.2023. Accepted 09.08.2023.

Пролапс митрального клапана (ПМК) является одним из самых распространенных клапанных поражений сердца. Частота встречаемости в общей популяции составляет, по разным оценкам, от 1 до 3% [1, 2]. В большинстве случаев в отсутствие тяжелой митральной регургитации ПМК имеет благоприятный прогноз. Однако среди пациентов с ПМК с частотой 0,14% случаев в год развивается внезапная сердечная смерть (ВСС) [3]. Учитывая высокую распространенность ПМК в популяции, важное клиническое значение имеет выявление пациентов, относящихся к группе риска развития ВСС [4].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время широко применяется в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и является «золотым стандартом» в оценке не только размеров и функции сердца, но и в неинвазивной характеристике изменений миокарда. В 2022 г. впервые международной коллаборацией специалистов по нарушениям ритма, клапанным порокам и визуализации сердца был предложен алгоритм стратификации риска ВСС у пациентов с ПМК [5], в котором ключевое место занимает МРТ с оценкой наличия дисъюнкции митрального клапана (ДМК) и состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) в сегментах, прилежащих к митральному клапану (МК).

На примере клинических случаев из практики мы хотели бы продемонстрировать возможности МРТ сердца в оценке риска аритмогенных осложнений у пациентов с ПМК.

Все исследования были выполнены на томографе SIEMENS Healthineers MAGNETOM VIDA с напряженностью магнитного поля 3 Тл (Германия) по стандартному протоколу с проведением контрастирования гадолиний-содержащим препаратом. Для более детальной оценки состояния миокарда до введения контрастного препарата было проведено нативное T1- и T2-картирование миокарда по 16 сегментам ЛЖ. Также оценивался показатель фракции внеклеточного объема (ECV).

Клиническое наблюдение 1

Пациентка, 37 лет, была направлена на МРТ сердца для дообследования в связи с болями в грудной клетке и повышением уровня тропонина. Признаков стенотического поражения коронарных артерий, тромбоэмболии легочной артерии по данным предыдущих исследований не получено. На электрокардиограмме (ЭКГ) покоя регистрировались нарушения процесса реполяризации желудочков в нижних и боковых отведениях (рис. 1А). По данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) было выявлено пролабирование обеих створок МК с ДМК и умеренной митральной регургитацией (II степени). При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру нарушений ритма и проводимости сердца, ишемической динамики сегмента ST зарегистрировано не было. Для исключения миокардита пациентка была направлена на МРТ сердца. В ходе исследования подтверждено пролабирование обеих створок МК без гемодинамически значимой регургитации. Также отмечалась ДМК до 9 мм из 3-камерной проекции (рис. 1Б). В кинорежиме отмечалась гипермобильность базального сегмента заднебоковой стенки ЛЖ (в англоязычной литературе обозначаемая как curling). При T1- и T2-картировании отмечалось изолированное повышение времен T1- и T2-релаксации в базальном и среднем сегментах нижней и заднебоковой стенок ЛЖ. Значение времени релаксации T1 было повышено до 1344 мс (рис. 1Г), времени T2 – до 53 мс (рис. 1Д). Среднее значение показателя ECV в 16 сегментах миокарда ЛЖ было повышено до $0,38 \pm 0,04$. При отсроченном контрастировании выявлено интрамиокардиальное накопление контраста в базальном заднебоковом сегменте (рис. 1В).

Клиническое наблюдение 2

Пациентка, 68 лет, направлена на МРТ сердца в связи с желудочковой экстрасистолой для исключения миокардита. По данным ЭхоКГ было диагностировано дегенеративное поражение МК –

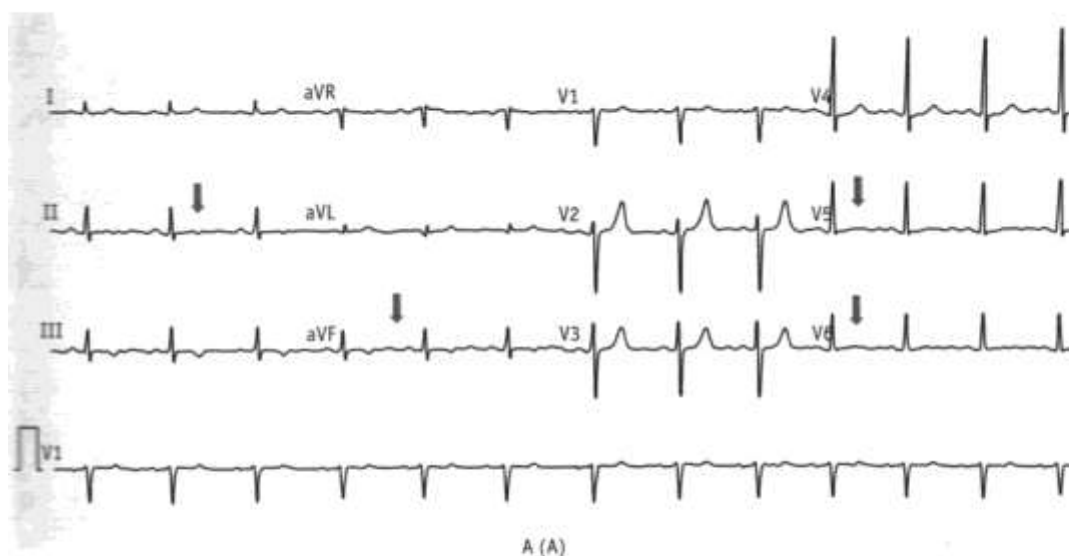
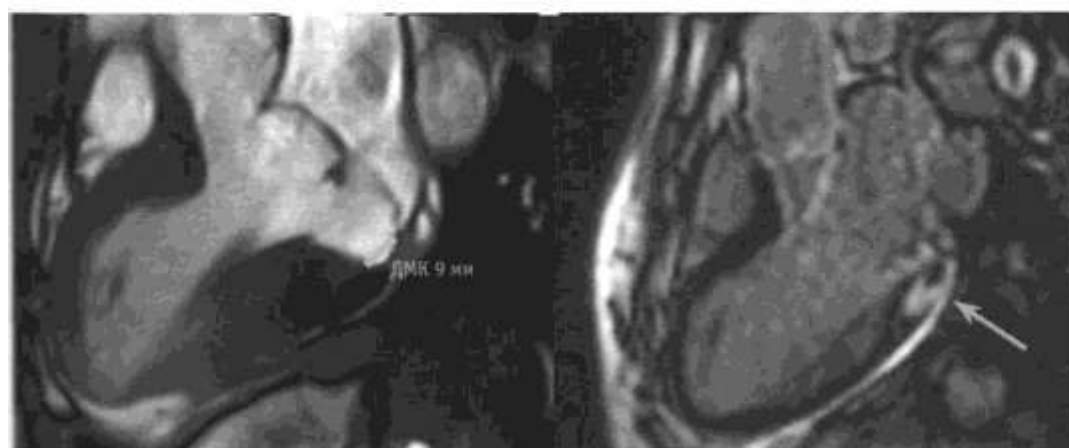
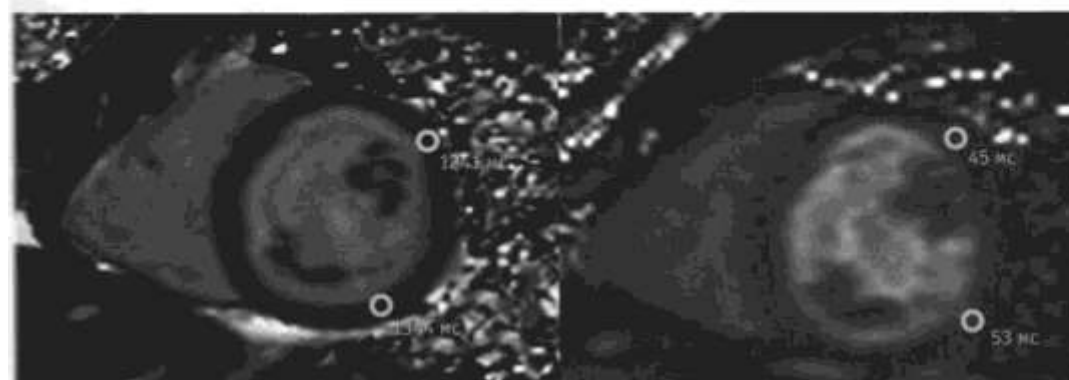


Рис. 1. Данные 12-канальной ЭКГ (А) и МРТ сердца (Б–Д): А – инверсия зубцов Т до 1 мм в отведениях II, aVF, сглаженность зубцов Т в I, aVL, V₄–V₆ отведениях; Б – 3-камерная проекция левого желудочка (ЛЖ) при МРТ в кино-режиме демонстрирует ДМК до 9 мм; В – интрамиокардиальное накопление контрастного препарата в миокарде базального сегмента заднебоковой стенки ЛЖ в отсроченную фазу (отмечено стрелкой); Г – повышение времени T1-релаксации при нативном T1-картировании в базальном сегменте заднебоковой стенки ЛЖ; Д – повышение времени T2-релаксации при нативном T2-картировании в базальном сегменте заднебоковой стенки ЛЖ



Б (В)

В (С)



Г (Д)

Д (Е)

Fig. 1. 12-lead ECG (A) and CMR (B–E): A – T-wave inversion in II, aVF, T-wave flattening in I, aVL, V₄–V₆ leads; B – Cine CMR image showing MAD 9 mm in LV 3-chamber view; C – Intramyocardial LGE of basal inferolateral segment of LV (arrow); D – native T1-mapping showing increased T1 value in basal inferolateral segment of LV; E – native T2-mapping showing increased T2 value in basal inferolateral segment of LV

CMR – cardiovascular magnetic resonance;
ECG – electrocardiogram;
LGE – late-gadolinium enhancement;
LV – left ventricle;
MAD – mitral annular disjunction

ПМК и умеренная митральная регургитация (II–III степени). По результатам МРТ камеры сердца не расширены, сократимость ЛЖ удовлетворительная. Подтверждено пролабирование обеих створок МК с формированием умеренной митральной регургитации и ДМК до 11 мм (рис. 2А). Отмечалось утолщение базального сегмента заднебоковой стенки ЛЖ до 13–14 мм (рис. 2Б) и гипермобильность данного сегмента (curling). Створки МК утолщены

до 3 мм. При T1- и T2- картировании обращало на себя внимание повышение времен релаксации T1 и T2 в базальном сегменте заднебоковой стенки ЛЖ (время T1-релаксации повышено до 1312 мс, T2 – до 55 мс). При отсроченном контрастировании определялось интрамиокардиальное накопление контраста в базальных нижнем и заднебоковом сегментах ЛЖ. Среднее значение ECV в 16 сегментах ЛЖ было повышено и составило $0,37 \pm 0,08$.

Рис. 2. МРТ сердца.

2-камерная проекция
ЛЖ (длинная ось),
кинорежим:

А – ДМК до 11 мм;

Б – утолщение базального
сегмента заднебоковой
стенки ЛЖ до 13–14 мм

Fig. 2. Cine CMR

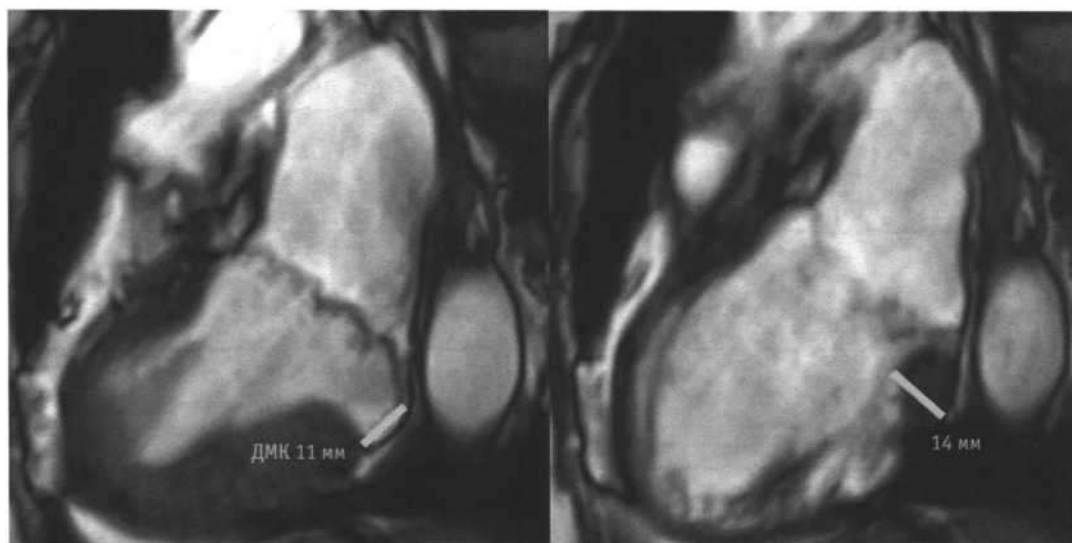
2-chamber view,

LV long axis:

А – MAD up to 11 mm;

Б – thickening of LV basal
inferolateral segment
up to 13–14 mm

CMR – cardiovascular
magnetic resonance;
LV – left ventricle;
MAD – mitral annular
disjunction



А (А)

Б (В)

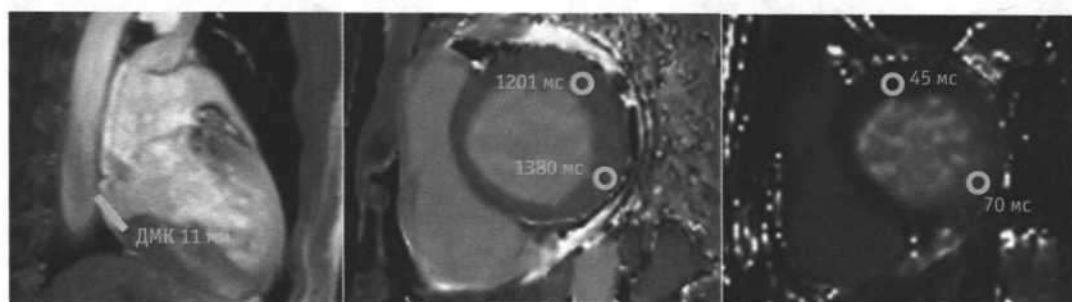
Клиническое наблюдение 3

Пациентка, 34 года, была направлена на МРТ сердца в связи с частой экстрасистолой и подозрением на миокардит. По данным ЭхоКГ были выявлены ПМК и умеренная митральная регургитация (II степени). По данным МРТ сердца выявлено пролабирование обеих створок МК без гемодинамически значимой митральной регургитации, ДМК до 11 мм (рис. 3А), небольшое расширение полости ЛЖ (индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ 112 мл/м²). При картировании в базальном нижнем и заднебоковом сегментах отмечалось повышение времени релаксации T1 до 1380 мс (рис. 3Б) и T2 до 70 мс (рис. 3В). При отсроченном контрастировании отмечалось слабо выраженное интармиокардиальное и субэпикардиальное нако-

пление контрастного препарата в базальных сегментах нижней и заднебоковой стенок ЛЖ. Среднее значение параметра ECV в 16 сегментах ЛЖ было повышено до 0,36±0,04.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка, 30 лет, обратилась к кардиологу с жалобами на чувство «кома за грудиной», возникающее при быстрой ходьбе, общую слабость, эпизоды сердцебиений и болей в левой половине грудной клетки без связи с нагрузкой. При проведении ЭКГ в покое было выявлено нарушение процесса реполяризации желудочков в нижних и боковых отведениях (рис. 4А). При проведении ЭхоКГ отмечено миксоматозное утолщение до 7 мм



А (А)

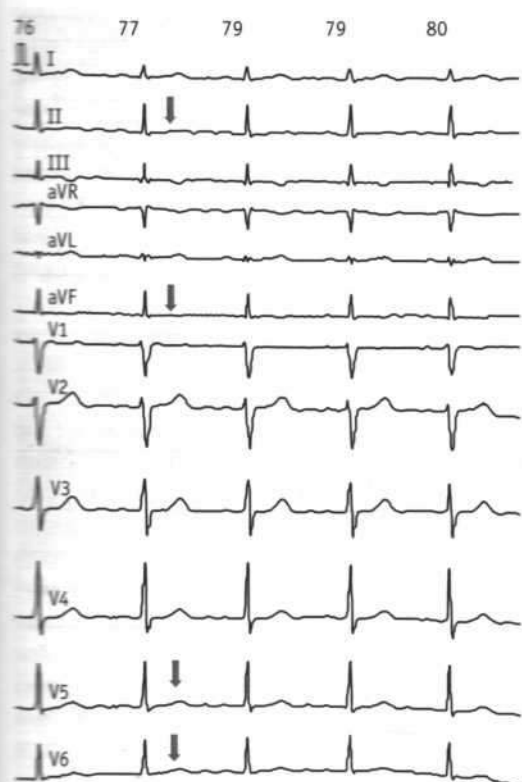
Б (В)

В (С)

Рис. 3. МРТ сердца с контрастированием: А – 2-камерная проекция ЛЖ, кинорежим, ДМК до 11 мм; Б – нативное T1-картирование, повышение времени T1-релаксации в базальном сегменте заднебоковой стенки левого желудочка (ЛЖ); В – T2-картирование, повышение времени T2-релаксации в базальном сегменте заднебоковой стенки ЛЖ

Fig. 3. CMR: A – cine CMR image showing MAD up to 11 mm in LV 3-chamber view; B – native T1-mapping showing increased T1 value in basal inferolateral segment of LV; C – native T2-mapping showing increased T2 value in basal inferolateral segment of LV

CMR – cardiovascular magnetic resonance; LV – left ventricle; MAD – mitral annular disjunction



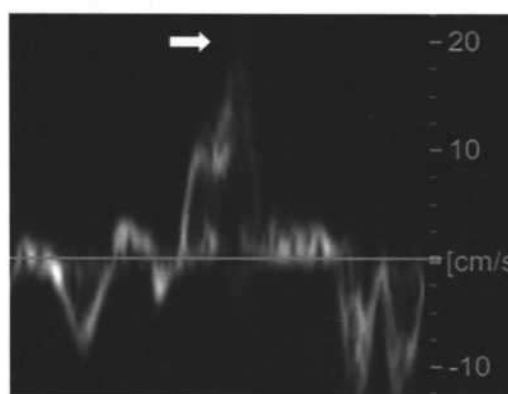
А (А)



Б (В)



В (С)



Г (Д)



Д (Е)

Рис. 4. Данные 12-канальной ЭКГ (А), трансторакальной ЭхоКГ (Б–Г) и МРТ сердца (Д): А – сглаженность зубцов Т в II, aVF, V₅–V₆ отведениях; Б, В – утолщение до 7 мм и пролабирование обеих створок МК с ДМК (отмечено стрелками); Г – тканевый доплер движения кольца МК: высокоскоростной позднесистолический дополнительный пик – пик Пикельхаубе (отмечен стрелкой); Д – 3-камерная проекция ЛЖ при МРТ в кинорежиме демонстрирует ДМК до 13 мм

Fig. 4. 12-lead ECG (A), TTE (B, C, D) and CMR (E): A – T-wave flattening in II, aVF, V₅–V₆ leads; B, C – mitral valve cusps thickening up to 7 mm and MVP with MAD (arrows); D – spike during mid-systole to late-systole of the lateral mitral annulus using Doppler – Pickelhaube sign (arrow); E – cine CMR image showing MAD up to 13 mm in LV 3-chamber view

CMR – cardiovascular magnetic resonance; ECG – electrocardiogram; LGE – late-gadolinium enhancement; LV – left ventricle; MAD – mitral annular disjunction; MVP – mitral valve prolapse; TTE – transthoracic echocardiography

(рис. 4Б) и пролабирование обеих створок МК в полость левого предсердия, ДМК на 13 мм (рис. 4В). При тканевой доплерографии движения кольца МК в латеральной позиции во второй половине систолы определялся высокоскоростной пик, называемый пиком Пикельхаубе (рис. 4Г). По данным суточного мониторинга ЭКГ были выявлены преходящая атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени, синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) >90 в минуту более 10 ч. Пациентка была направлена на МРТ с целью оценки наличия и выраженности фиброза миокарда ЛЖ.

При проведении МРТ сердца был подтвержден ПМК с наличием дизъюнкции до 13 мм (рис. 4Д). Однако признаков контрастирования миокарда в отсроченную фазу, а также повышения времени релаксации T₁ (1214 мс) и T₂ (42 мс) в базальном нижнем и заднебоковом сегментах миокарда ЛЖ при нативном картировании не выявлено. Среднее значение параметра ECV в 16 сегментах ЛЖ не было повышено, составило 0,30±0,01. Таким образом, данных за наличие отека или фиброза миокарда не получено.

В таблице представлены другие клинические случаи пациентов с ПМК в сочетании с дизъюнкцией из нашей практики.

Клинические случаи проаритмогенного пролапса митрального клапана

Пациент	Анамнез	Данные МРТ		
		состояние МК	камеры сердца	LGE
Мужчина, 43 года	Беспокоили эпизоды сердцебиения. При суточном мониторинге ЭКГ: на фоне синусового ритма 555 полиморфных желудочковых экстрасистол	Створки МК утолщены до 3 мм, пролабируют в полость ЛП на 9–11 мм. ДМК до 13–14 мм. Митральная регургитация III степени (объем регургитации 51 мл, фракция регургитации 40%)	Расширение левых отделов: КДР ЛЖ 67 мм, КДО ЛЖ 126 мл/м ² ; ЛП 44 мм. Правые отделы сердца не расширены. ФВ ЛЖ 53%	Диффузное трансмуральное контрастирование боковой стенки, под задней створкой МК
Мужчина, 21 год	Жалобы на перебои в работе сердца	Створки МК утолщены до 3 мм, пролабируют в полость ЛП на 9 мм. ДМК до 10 мм. Митральная регургитация II степени	Расширение левых отделов: ЛП 51 мм, КДР ЛЖ 63 мм, индексированный КДО ЛЖ 114 мл/м ² . Правые отделы не расширены. ФВ ЛЖ 59%	Не выявлено
Мужчина, 46 лет	По данным суточного мониторинга ЭКГ: частая желудочковая экстрасистолия (9512 за 24 ч), неустойчивая ЖТ, с ЧСЖ 180 в минуту. БПНПГ	Створки МК утолщены до 2 мм, пролабируют в полость ЛП на 8 мм. ДМК 7 мм. Митральная регургитация II–III степени (эксцентрично направленные потоки регургитации)	Увеличение линейных размеров левых камер, объемные характеристики – в пределах нормы. КДР ЛЖ 62 мм, индексированный КДО ЛЖ 86 мл/м ² , ЛП 52 мм. Правые отделы не расширены. ФВ ЛЖ 50%	Не выявлено
Женщина, 49 лет	Беспокоила одышка. При суточном мониторинге ЭКГ: частая желудочковая экстрасистолия	Створки МК утолщены, удлинены, пролабируют в ЛП на 8–10 мм. ДМК 12 мм. Митральная регургитация III степени	Расширение левых отделов: ЛП 67 мм; КДР ЛЖ 62 мм, КДО ЛЖ 121 мл/м ² . Правые отделы не расширены. ФВ ЛЖ 72%	Не выявлено
Мужчина, 66 лет	Беспокоила одышка. В анамнезе: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, желудочковая экстрасистолия. По данным ЭхоКГ: отрыв хорд задней створки МК	Створки МК утолщены до 3–4 мм, пролабируют в ЛП на 11 мм. ДМК 4–5 мм. Тяжелая митральная регургитация IV степени (резко эксцентрично направленный поток объемом 120 мл, фракция регургитации 61%)	Расширение левых отделов: ЛП 70 мм, КДР ЛЖ 72 мм, КДО ЛЖ 147 мл/м ² . Правые отделы сердца не расширены. ФВ ЛЖ 67%	Не выявлено

Примечание. LGE (late gadolinium enhancement) – отсроченное контрастирование миокарда гадолиний-содержащим препаратом; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛП – левое предсердие; ЖТ – желудочковая тахикардия.

Обсуждение

ПМК представляет собой смещение одной или обеих створок МК в полость левого предсердия во время систолы желудочков. Существует несколько классификаций ПМК. Так, по этиологии выделяют первичный и вторичный пролапс. Первичный ПМК является самостоятельным генетически детерминированным заболеванием [6]. На сегодняшний день благодаря полногеномным исследованиям выявлено уже 14 геномных локусов и генов-кандидатов, ассоциированных с ПМК [7]. В случае вторичного

ПМК поражение МК является одним из проявлений либо синдрома заболеваний соединительной ткани (например, синдромы Марфана, Элерса–Данло и т.д.), либо ишемической дисфункции папиллярных мышц вследствие коронарного атеросклероза, либо следствием уменьшения размеров ЛЖ и кольца МК (например, при гипертрофической кардиомиопатии, тромбозомболии легочной артерии, дегидратации или воронкообразной грудной клетке) [8–10]. В патоморфологической классификации ПМК выделяют болезнь Барлоу, при которой створки мик-

соматозно изменены, часто диффузно утолщены и чрезмерно подвижны, и фиброэластический дефицит [11], характеризующийся сегментарным истончением и пролабированием створок МК вследствие недостатка в них коллагена и эластина. В нашей работе мы собрали клинические примеры первичного ПМК с морфологией створок, соответствующей болезни Барлоу, так как именно у таких пациентов риск развития желудочковых аритмий выше.

В большинстве случаев ПМК первично диагностируется при проведении трансторакальной ЭхоКГ. В парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в конце систолы регистрируется смещение одной или обеих створок МК в полость левого предсердия на 2 мм и более от плоскости митрального кольца. Оценка пролабирования створок МК из апикальных 4- и 2-камерных позиций может привести к гипердиагностике ПМК [12]. В случае выявления ПМК следует особо обращать внимание на длину и толщину створок МК (из парастернальной проекции по длинной оси, в середине диастолы), а также оценивать наличие ДМК. Измерение ДМК следует проводить в середине систолы в парастернальной проекции по длинной оси ЛЖ (см. рис. 4Б, В).

Примерно у 30% пациентов с ПМК выявляется ДМК [13], а в когорте миксоматозного ПМК дисъюнкция присутствует у каждого второго пациента [5]. ДМК представляет собой разделение кольца МК и базального сегмента заднебоковой стенки ЛЖ вследствие аномального прикрепления задней створки МК к стенке ЛП вместо стандартного прикрепления к базальному сегменту заднебоковой стенки ЛЖ. Происходит формирование пространства, представленного соединительной тканью, между задней створкой МК и базальным сегментом заднебоковой стенки ЛЖ. ДМК сопровождается гипермобильностью базального сегмента заднебоковой стенки ЛЖ в систолу (curling). Этот феномен находит отражение на тканевой доплерографии движения кольца МК в латеральной позиции, где во второй половине систолы определяется высокоскоростной пик, называемый пиком Пикельхаубе (рис. 4Г), так как он напоминает по форме остроконечный шлем, который носили в XIX и XX вв. русские, германские и английские военные, пожарные и полицейские [14].

Повышенный интерес к сочетанию ПМК и ДМК обусловлен накоплением данных о риске желудочковых нарушений ритма сердца и ВСС у таких пациентов [15, 16]. Все представленные нами пациенты имели сочетание ПМК и ДМК с гипермобильностью базального сегмента задней стенки ЛЖ (curling), что относит их к группе повышенного риска ВСС. МРТ имеет преимущество перед ЭхоКГ в выявлении ДМК, поэтому при выявлении на ЭхоКГ синдрома

Барлоу направление на МРТ сердца позволит выявить (или исключить) такой проаритмогенный фактор, как ДМК.

МРТ сердца позволяет не только выявить пролабирующие створки МК и ДМК, но и неинвазивно оценить наличие интерстициального фиброза при параметрическом картировании и/или очаговых фибротических изменений миокарда при отсроченном контрастировании гадолиний-содержащими препаратами. В настоящее время установлена связь между развитием жизнеугрожающих аритмий при ПМК с наличием ДМК, фиброзом папиллярных мышц и заднебоковой стенки в базальном и среднем сегментах, а также наличием интерстициального фиброза миокарда ЛЖ [17–21].

Помимо роли фибротических изменений миокарда в развитии жизнеугрожающих аритмий, в настоящее время выдвигаются гипотезы о влиянии на развитие аритмий и воспалительных процессов в миокарде с последующим развитием фиброза. По данным недавних исследований, у 50% пациентов с идиопатической кардиомиопатией и желудочковыми нарушениями ритма при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) были выявлены признаки продолжающегося очагового воспалительного процесса в миокарде [22]. У пациентов с ПМК, осложненным развитием значимой митральной регургитации, вне зависимости от наличия симптомов в ходе ПЭТ также был обнаружен очаговый воспалительный процесс, который соответствовал зонам фиброза по данным МРТ сердца [23].

При отсроченном контрастировании у 3 из 9 продемонстрированных нами пациентов (в 33% случаев) отмечалось накопление контрастного препарата в базальном сегменте заднебоковой стенки ЛЖ, что свидетельствовало о наличии заместительного фиброза миокарда. Стоит обратить внимание, что при проведении T1- и T2-картирования отмечалось также повышение времен релаксации T1 и T2 в этих сегментах, что может указывать на наличие отека миокарда. Полученные результаты позволяют предположить наличие очагового неспецифического воспалительного процесса в миокарде базального сегмента заднебоковой стенки ЛЖ с дальнейшим развитием заместительного фиброза. Принимая во внимание, что данные изменения были ограничены преимущественно базальным сегментом заднебоковой стенки ЛЖ, нельзя исключить связь этих изменений с ДМК и гипермобильностью базального заднебокового сегмента. Кроме того, было выявлено повышение значения ECV, что указывает на развитие диффузного интерстициального фиброза миокарда ЛЖ.

Согласно накопленным к настоящему моменту данным, утолщение створок МК, наличие ДМК и признаки фиброза миокарда, определяемые по

накоплению контрастного препарата в отсроченную фазу при проведении МРТ сердца, представляют собой МР-факторы риска жизнеугрожающих аритмий и ВСС у пациентов с ПМК [16, 24].

Таким образом, описанные нами пациенты попадают в группу риска развития жизнеугрожающих аритмий.

ПМК часто сопровождается первичной митральной регургитацией, однако в большинстве случаев регургитация является гемодинамически незначимой. Среди описанных нами пациентов только у 1 (11%) пациента была тяжелая митральная регургитация (IV степени). У остальных 8 (89%) пациентов диагностирована легкая (I степени) или умеренная (II–III степени) митральная регургитация. В группе пациентов с ПМК и тяжелой митральной регургитацией, вне зависимости от морфологии клапана отмечается повышенная смертность, включая ВСС, по сравнению с общей популяцией. Риск ВСС выше у пациентов с тяжелой симптоматикой, предсердными нарушениями ритма и сниженной систолической функцией ЛЖ [25, 26].

На данный момент строгих рекомендаций по тактике ведения такой группы пациентов нет. Несмотря на связь желудочковой экстрасистолы и смертности, в настоящее время нет данных о том, что только медикаментозная терапия может снизить риск ВСС [27]. Таким образом, медикаментозное лечение является преимущественно симптоматическим. Необходимость установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) должна оцениваться во всех случаях. Общепринятые показания для установки ИКД с целью первичной и вторичной профилактики ВСС [28] должны применяться и в отношении пациентов с ПМК. Радиочастотная абляция в случае частой желудочковой экстрасистолы может рассматриваться у пациентов с симптомами, рефрактерными к проводимой медикаментозной терапии, при непереносимости лекарственных препаратов, а также если пациент предпочитает абляцию длительной лекарственной терапии. Данные о хирургическом лечении

аритмогенного ПМК противоречивы и ограничены небольшим количеством описанных клинических случаев [5].

На сегодняшний день хирургическое лечение при ПМК рекомендовано симптомным пациентам с тяжелой первичной митральной регургитацией, когда потенциальная эффективность вмешательства превышает возможные риски. Кроме того, стоит отметить, что фракция выброса ЛЖ менее 60%, конечно-систолический размер ЛЖ более 40 мм, расширение ЛП (объем более 60 мл/м² или диаметр более 50 мм), повышение систолического давления в легочной артерии более 50 мм рт.ст. и наличие фибрилляции предсердий являются факторами риска неблагоприятного исхода при тяжелой первичной митральной регургитации и могут быть рассмотрены как показания для хирургического вмешательства вне зависимости от наличия симптомов [29].

Учитывая отсутствие синкопальных состояний в анамнезе и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, по данным проведенных исследований, сохраняющую сократимость желудочков, большинству описанных нами пациентов было рекомендовано наблюдение кардиолога, контроль суточного мониторирования ЭКГ и ЭхоКГ 1 раз в год, прием β -блокаторов в случае частой экстрасистолы. Пациенту с подтвержденной тяжелой митральной регургитацией, помимо медикаментозной терапии, также было рекомендовано проведение хирургического вмешательства на МК.

Заключение

ПМК является одним из самых распространенных клапанных поражений и в большинстве случаев имеет доброкачественное течение. Редким, но опасным осложнением ПМК являются жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма и внезапная сердечная смерть. На основании клинических случаев из практики мы продемонстрировали возможности МРТ сердца в оценке риска ВСС у пациентов с ПМК.

Литература

1. Freed L.A., Levy D., Levine R.A., et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 1–7.
2. Devereux R.B., Jones E.C., Roman M.J. et al. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the strong heart study // *Am. J. Med.* 2001. Vol. 111. P. 679–685.
3. Nalliah C.J., Mahajan R., Elliott A.D. et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis // *Heart.* 2019. Vol. 105. P. 144–151.
4. Шкорохов О.Е., Быкова Н.А. Проллапс митрального клапана и внезапная сердечная смерть: кто в группе риска? // *Актуальность внутренней медицины.* 2016. Т. 6. № 3. С. 25–29.
5. Sabbag A., Essayagh B., Barrera J.D.R. et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society // *Europace.* 2022. Vol. 24. N 12. P. 1981–2003.
6. Bains S., Tester D.J., Asirvatham S.J. et al. A novel truncating variant in FLNC-encoded filamin C may serve as a proarrhythmic genetic substrate for arrhythmogenic bileaflet mitral valve prolapse syndrome // *Mayo Clin. Proc.* 2019. Vol. 94. N 5. P. 906–913. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.11.028> Epub 2019 Mar 29.
7. Roselli C., Yu M., Nauffal V. et al. Genome-wide association study reveals novel genetic loci: a new polygenic risk score for mitral valve prolapse // *Eur. Heart J.* 2022. Vol. 43. N 17. P. 1668–1680.
8. Малева Э.Г., Реева С.В., Земцовский Э.В. Проллапс митрального клапана // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2016. № 1. С. 39–47.
9. Toomer K.A., Yu M., Fulmer D. et al. Primary cilia defects causing mitral valve prolapse // *Sci. Transl. Med.* 2019. Vol. 11. N 493. Article ID eaax0290.
10. Bains S., Tester D.J., Asirvatham S.J., Noseworthy P.A. et al. A Novel truncating variant in FLNC-encoded filamin C may serve as

a proarrhythmic genetic substrate for arrhythmogenic bileaflet mitral valve prolapse syndrome // *Mayo Clin. Proc.* 2019. Vol. 94. P. 906-913.

11. Barlow J.B., Pocock W.A., Marchand P., Denny M. The significance of late systolic murmurs // *Am. Heart J.* 1963. Vol. 66. P. 443-452.

12. Zoghbi W.A., Adams D., Bonow R.O. et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017. Vol. 30, N 4. P. 303-371.

13. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40. P. 1298-1304.

14. Muthukumar L., Rahman F., Jan M.F. et al. The Pickelhaube sign: novel echocardiographic risk marker for malignant mitral valve prolapse syndrome // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2017. Vol. 10, N 9. P. 1078-1080.

15. Bennett S., Thamman R., Griffiths T. et al. Mitral annular disjunction: a systematic review of the literature // *Echocardiography.* 2019. Vol. 36, N 8. P. 1549-1558.

16. Essayagh B., Sabbag A., Antoine C. et al. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 76, N 6. P. 637-649.

17. Perazzolo M.M., Basso C., De Lazzari M. et al. Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2016. Vol. 9, N 8. Article ID e005030.

18. Carmo P., Andrade M.J., Aguiar C., Rodrigues R., Gouveia R., Silva J.A. Mitral annular disjunction in myxomatous mitral valve disease: a relevant abnormality recognizable by transthoracic echocardiography // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2010. Vol. 8. P. 53.

19. Deigaard L.A., Skjelsvik E.T., Lie O.H. et al. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 72, N 14. P. 1600-1609.

20. Delling F.N., Aung S., Vittinghoff E. et al. Antemortem and post-mortem characteristics of lethal mitral valve prolapse among all

countywide sudden deaths // *JACC Clin. Electrophysiol.* 2021. Vol. 7, N 8. P. 1025-1034.

21. Посохов И.Н. Митральная регургитация и гибкий митральный клапан в практике терапевта // *Клинический вестник ФМБЦ имени А.И. Бурназяна* 2022. № 1. С. 45-56.

22. Tung R., Bauer B., Schelbert H., Lynch J.P. 3rd, Auerbach M. et al. Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: the potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis // *Heart Rhythm.* 2015. Vol. 12, N 12. P. 2488-2498.

23. Miller M.A., Adams D.H., Pandis D. et al. Hybrid positron emission tomography/magnetic resonance imaging in arrhythmic mitral valve prolapse // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5, N 9. P. 1000-1005.

24. Perazzolo Marra M., Basso C., De Lazzari M., Rizzo S. et al. Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2016. Vol. 9, N 8. Article ID e005030.

25. Grigioni F., Enriquez-Sarano M., Ling L. et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. Vol. 34. P. 2078-2085.

26. Antoine C., Benfari G., Michelena H.I. et al. Clinical outcome of degenerative mitral regurgitation: critical importance of echocardiographic quantitative assessment in routine practice // *Circulation.* 2018. Vol. 138. P. 1317-1326.

27. Singh S.N., Fletcher R.D., Fisher S.G. et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 77-82.

28. Ревшвили А.Ш., Неминущий Н.М., Баталов Р.Е. и др. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи // *Вестник аритмологии.* 2017. № 89. С. 2-104.

29. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F. et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease // *Eur. Heart J.* 2022. Vol. 43, N 7. P. 561-632.

References

1. Freed L.A., Levy D., Levine R.A., et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1-7.

2. Devereux R.B., Jones E.C., Roman M.J., et al. Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the strong heart study. *Am J Med.* 2001; 111: 679-85.

3. Nalliah C.J., Mahajan R., Elliott A.D., et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019; 105: 144-51.

4. Shirobokikh O.E., Bylova N.A. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: who is at risk? *Arkhiv vnutrenney meditsiny [Archives of Internal Medicine]*. 2016; 6 (3): 25-9. (in Russian)

5. Sabbag A., Essayagh B., Barrera J.D.R., et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society. *Europace.* 2022; 24 (12): 1981-2003.

6. Bains S., Tester D.J., Asirvatham S.J., et al. A novel truncating variant in FLNC-encoded filamin C may serve as a proarrhythmic genetic substrate for arrhythmogenic bileaflet mitral valve prolapse syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94 (5): 906-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.11.028> Epub 2019 Mar 29.

7. Roselli C., Yu M., Nauffal V., et al. Genome-wide association study reveals novel genetic loci: a new polygenic risk score for mitral valve prolapse. *Eur Heart J.* 2022; 43 (17): 1668-80.

8. Malev E.G., Reeva S.V., Zemtsovsky E.V. Mitral valve prolapse. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Cardiology: News, Opinions, Training]*. 2016; (1): 39-47. (in Russian)

9. Toomer K.A., Yu M., Fulmer D., et al. Primary cilia defects causing mitral valve prolapse. *Sci Transl Med.* 2019; 11 (493): eaax0290.

10. Bains S., Tester D.J., Asirvatham S.J., Noseworthy P.A., et al. A novel truncating variant in FLNC-encoded filamin C may serve as a proarrhythmic genetic substrate for arrhythmogenic bileaflet mitral valve prolapse syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94: 906-13.

11. Barlow J.B., Pocock W.A., Marchand P., Denny M. The significance of late systolic murmurs. *Am Heart J.* 1963; 66: 443-52.

12. Zoghbi W.A., Adams D., Bonow R.O., et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017; 30 (4): 303-71.

13. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D., et al. Mitral valve prolapse in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1298-304.

14. Muthukumar L., Rahman F., Jan M.F., et al. The Pickelhaube sign: novel echocardiographic risk marker for malignant mitral valve prolapse syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017; 10 (9): 1078-80.

15. Bennett S., Thamman R., Griffiths T., et al. Mitral annular disjunction: a systematic review of the literature. *Echocardiography.* 2019; 36 (8): 1549-58.

16. Essayagh B., Sabbag A., Antoine C., et al. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76 (6): 637-49.

17. Perazzolo M.M., Basso C., De Lazzari M., et al. Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016; 9 (8): e005030.

18. Carmo P., Andrade M.J., Aguiar C., Rodrigues R., Gouveia R., Silva J.A. Mitral annular disjunction in myxomatous mitral valve disease: a relevant abnormality recognizable by transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010; 8: 53.

19. Deigaard L.A., Skjelsvik E.T., Lie O.H., et al. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72 (14): 1600-9.

20. Delling F.N., Aung S., Vittinghoff E., et al. Antemortem and post-mortem characteristics of lethal mitral valve prolapse among all countywide sudden deaths. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021; 7 (8): 1025-34.

21. Posokhov I.N. Mitral regurgitation and flexible mitral valve in the practice of a therapist. *Klinicheskiy vestnik FMBTs imeni A.I. Burnazyana [Clinical Bulletin of the FMBT named after A.I. Burnazyana]*. 2022; (1): 45-56. (in Russian).

22. Tung R., Bauer B., Schelbert H., Lynch J.P. 3rd, Auerbach M., et al. Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: the potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm.* 2015; 12 (12): 2488-98.

23. Miller M.A., Adams D.H., Pandis D., et al. Hybrid positron emission tomography/magnetic resonance imaging in arrhythmic mitral valve prolapse. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (9): 1000-5.

24. Perazzolo Marra M., Basso C., De Lazzari M., Rizzo S., et al. Morphofunctional abnormalities of mitral annulus and arrhythmic mitral valve prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016; 9 (8): e005030.

25. Grigioni F., Enriquez-Sarano M., Ling L., et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 2078-85.

26. Antoine C., Benfari G., Michelena H.I., et al. Clinical outcome of degenerative mitral regurgitation: critical importance of echocardiographic quantitative assessment in routine practice. *Circulation.* 2018; 138: 1317-26.

27. Singh S.N., Fletcher R.D., Fisher S.G., et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1995; 333: 77-82.

28. Revishvili A.Sh., Nemynushchiy N.M., Batalov R.E., et al. All-Russian clinical guidelines for managing the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. *Vestnik aritmologii [Bulletin of Arrhythmology]*. 2017; (89): 2-104. (in Russian)

29. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022; 43 (7): 561-632.

Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после операций на сердце

Белов Д.В., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, г. Челябинск, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Белов Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, врач – сердечно-сосудистый хирург, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России (Челябинск, Российская Федерация)
E-mail: belof20@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4985-9716>

Ключевые слова:

острая мезентериальная ишемия; биохимические маркеры; кишечная форма белка, связывающего жирные кислоты; липополисахарид-связывающий белок; эндотелин-1; D-лактамы

Актуальность. Острая мезентериальная ишемия в кардиохирургии при относительно редкой встречаемости сопровождается высокой летальностью, достигающей 90%.

Цель – провести анализ диагностической ценности (специфичности и чувствительности) кишечной формы белка, связывающего жирные кислоты, липополисахарид-связывающего белка, эндотелин-1, D-лактамы в диагностике острой мезентериальной ишемии после операций на сердце.

Материал и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование потенциальных биомаркеров острой мезентериальной ишемии у 77 пациентов в возрасте от 40 до 94 лет [54 мужчины (72,9%) и 23 женщины (27,0%)] на базе ФГБУ ФЦССХ Минздрава России (г. Челябинск) и медицинских организаций Челябинской области с 2021 по 2022 г.

Результаты. При парезе кишечника единственным статистически значимым предиктором на 1-е сутки был липополисахарид-связывающий белок, его пороговое значение составило 44,7 нг/мл. При развитии деструктивных изменений максимальную диагностическую эффективность продемонстрировали D-лактамы и кишечная форма белка, связывающего жирные кислоты, увеличение концентрации которых свыше 0,54 ммоль/л и 720 пг/мл соответственно указывает на риск развития острой мезентериальной ишемии с некрозом кишки с хорошей чувствительностью.

Заключение. Определение пороговых значений кишечной формы белка, связывающего жирные кислоты, и концентрации D-лактамы, можно рекомендовать в качестве скринингового теста в лабораторной диагностике при острой мезентериальной ишемии, а также для ее исключения.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20016, <https://rscf.ru/project/22-25-20016>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Белов Д.В., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р. Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после операций на сердце // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 38–47. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-38-47>

Статья поступила в редакцию 05.04.2023. Принята в печать 01.08.2023.

Serological markers of acute mesenteric ischemia after cardiac surgery

Belov D.V., Abramovskikh O.S., Fokin A.A., Sumerkina V.A., Pykhova L.R.

South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Russian Federation

CORRESPONDENCE

Dmitry V. Belov – MD, Cardiovascular Surgeon, Associate Professor, Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Chelyabinsk, Russian Federation)
E-mail: belof20@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4985-9716>

Background. Acute mesenteric ischemia in cardiac surgery, with a relatively rare occurrence, is accompanied by high mortality, reaching 90%.

Aim. We set the task to analyze the diagnostic value (specificity and sensitivity) of Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP), lipopolysaccharide-binding protein (LBP), endothelin-1, D-lactam in the diagnosis of acute mesenteric ischemia after heart surgery.

Material and methods. A prospective randomized study of potential biomarkers of acute mesenteric ischemia was carried out in 77 patients aged 40 to 94 years [54 men (72.9%) and 23 women (27.0%)] on the basis of the Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk) and medical organizations of the Chelyabinsk Region from 2021 to 2022.

Results. In intestinal paresis, the only statistically significant predictor on the 1st day was LBP with the threshold value of 44.7 ng/mL. With the development of destructive changes, the maximum diagnostic effectiveness was demonstrated by D-lactam and the intestinal form of fatty acid binding protein, an increase in the concentration of which above 0.54 mmol/L and 720 pg/mL, respectively, indicates the risk of developing acute mesenteric ischemia with intestinal necrosis.

Conclusion. Determination of the threshold values of I-FABP and D-lactam concentration can be recommended as a screening test in the laboratory diagnosis of acute mesenteric ischemia.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-25-20016, <https://rscf.ru/project/22-25-20016>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Belov D.V., Abramovskikh O.S., Fokin A.A., Sumerkina V.A., Pykhova L.R. Serological markers of acute mesenteric ischemia after cardiac surgery. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023; 11 (3): 38–47. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-38-47> (in Russian)

Received 05.04.2023. Accepted 01.08.2023.

Keywords:

acute mesenteric ischemia; biochemical markers; intestinal fatty acid-binding protein; lipopolysaccharide-binding protein; endothelin-1; D-lactam

Поздняя диагностика острой мезентериальной ишемии (ОМИ) является одной из основных причин высокой летальности у пациентов, перенесших открытые операции на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК). Вследствие неспецифической клинической картины и особенностей послеоперационного периода заболевание часто диагностируется поздно, когда уже развиваются необратимые изменения стенки кишки. Отсутствие четких клинических, ультразвуковых, лабораторных критериев диагностики ОМИ требует научного поиска патогномоничных биохимических маркеров ранней диагностики.

Целью нашего исследования было изучение диагностической ценности (специфичности и чувствительности) кишечной формы белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), липополисахарид-связывающего белка (LBP), эндотелина-1, D-лактама в диагностике ОМИ.

Материал и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование потенциальных биомаркеров острой мезентериальной ишемии у 77 пациентов в возрасте от 40 до 94 лет [54 (72,9%) мужчины и 23 (27,0%) женщины] на базе ФГБУ ФЦССХ Минздрава России (г. Челябинск) и медицинских организаций Челябинской области с 2021 по 2022 г. Все пациенты, подвергнутые научным исследованиям, дали на это письменное добровольное информированное согласие.

Больные были разделены на 3 группы.

1-я группа: пациенты с некрозом кишки на фоне острой мезентериальной ишемии, подтвержденным

во время операции или лапароскопии. Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, наличие некроза тонкой или толстой кишки в результате эмболии либо тромбоза мезентериальных артерий. Критериями исключения были возраст младше 18 лет, некроз тонкой или толстой кишки в результате странгуляционной либо обтурационной кишечной непроходимости.

2-я группа: пациенты с развившимся парезом кишечника после операций на сердце в условиях ИК. Критерии включения: возраст старше 18 лет, операции с ИК, развитие пареза кишечника, подтвержденного клинически и данными инструментальных исследований, отсутствие некротических изменений кишки. Критериями исключения являлись возраст младше 18 лет, наличие деструктивных изменений органов брюшной полости.

3-я группа. Пациенты после операций на сердце в условиях ИК без осложнений. В данной группе проводилось определение маркеров на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода. Критерии включения: возраст старше 18 лет, операции с ИК, отсутствие осложнений со стороны органов брюшной полости. Критериями исключения являлись возраст младше 18 лет, развитие осложнений со стороны органов брюшной полости.

Исследование выполнено на автоматическом биохимическом иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 (США). Использованы тест-системы Эндотелин-1 R&D systems, кат номер DET100, LBP HycultBiotech, кат номер НК 315-02, I-FABP HycultBiotech, кат номер НК 406-01, D-лактама (ТУ ВУ 391360704.001-2014). Особенностью биохимических данных было наличие цензурированных наблюдений типа «менее чем» и типа «более чем» для

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	Некроз кишки (n=28)	Парез кишечника (n=39)	Группа сравнения (n=10)	Значимость различий*
	1	2	3	
Возраст, годы				
Минимум–максимум	40–94	45–73	50–76	$H_{(2)}=10,62$ $p=0,005$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,084$ $p_{2-3}=0,650$
Среднее (95% ДИ)	70,7 (65,9; 75,2)	62,1 (59,9; 64,2)	62,9 (56,5; 69,2)	
Медиана (Q_3-Q_1)	73 (62–81)	64 (58–67)	52 (50–63)	
Половая структура				
Мужчины	13/46,4% (14,9; 26,0)	36/92,3% (14,9; 26,0)	5/50,0% (14,9; 26,0)	$\chi^2_{(1)}=18,60$; $p<0,001$
Женщины	15/53,6% (35,5; 70,9)	3/7,7% (2,2; 19,1)	5/50,0% (14,9; 26,0)	

Примечание. * – H-критерий Краскела–Уоллиса с апостериорными сравнениями по Данну. Здесь в табл. 2–4: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

показателя I-FABP. Сравнение групп с такими данными ранговыми методами обычно не вызывает сложностей; в нашем случае оно было проведено по критерию Краскела–Уоллиса – ранговому аналогу однофакторного дисперсионного анализа. Расчет показателей описательной статистики, особенно среднего значения с 95% доверительным интервалом (ДИ), более проблематичен, предложено несколько методов для этого (метод максимального правдоподобия, регрессия на порядковой статистике – ROS метод, робастный метод Хелсела и др.). Нами был использован непараметрический метод Каплана–Майера, который

традиционно используется в анализе выживаемости и может быть модифицирован для случаев типа «менее чем». При этом значения менее 25 и более 6000 пг/мл обрабатывались как цензурированные соответственно слева и справа наблюдения. Оценки этим методом с 95% ДИ бутстрэпом (метод процентилей, $n=9999$) были выполнены в пакете EnvStats для программно-статистической среды R.

Результаты

Группы различались статистически значимо по возрасту: пациенты с некрозом кишки были старше

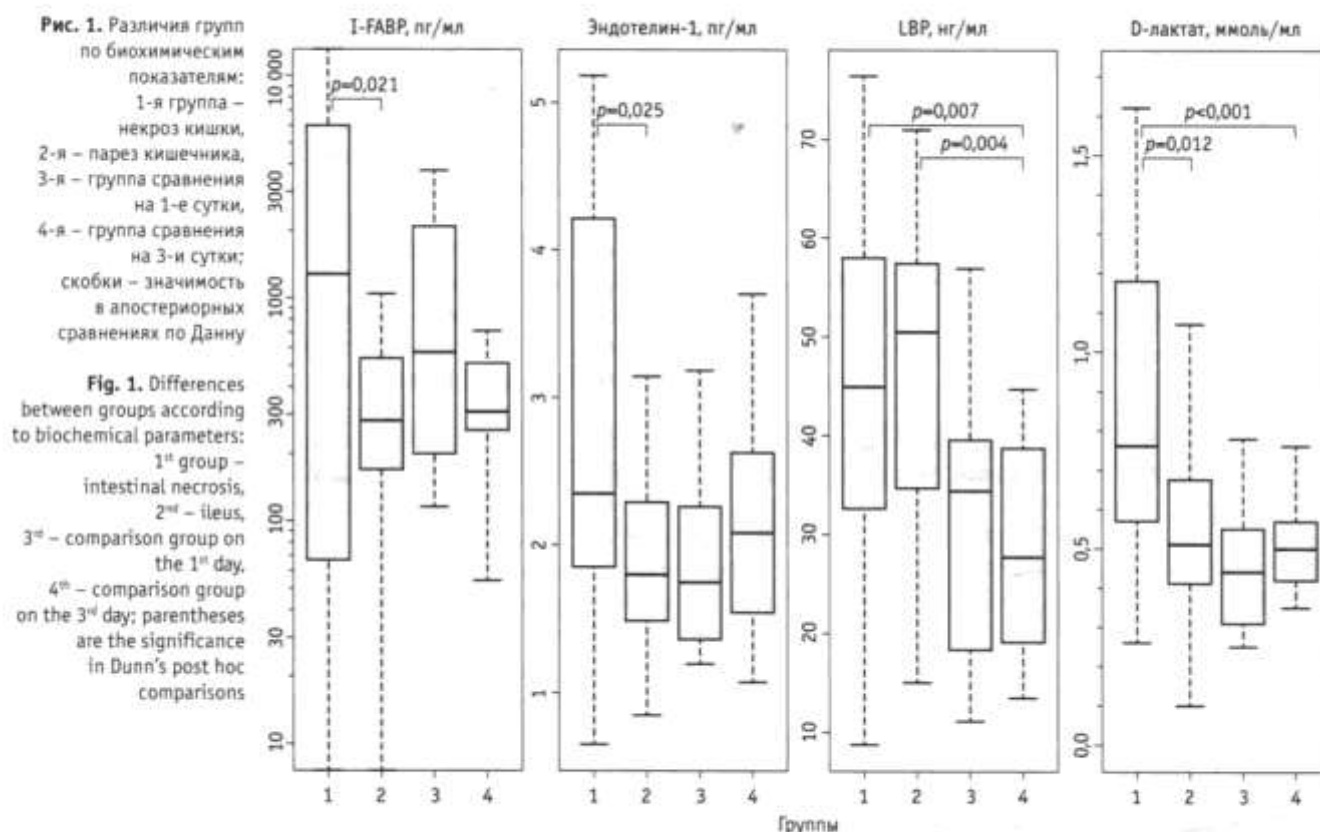


Таблица 2. Показатели времени искусственного кровообращения и пережатия аорты

Показатель	Парез кишечника (n=39)	Группа сравнения (n=10)	Значимость различий
Срок возникновения, сут			
Минимум–максимум	1–42	–	–
Среднее (95% ДИ)	3,6 (2,4; 5,8)		
Медиана (Q ₁ –Q ₃)	2 (2–3)		
Время искусственного кровообращения, мин			
Минимум–максимум	36–272	50–145	U=147,0; p=0,238
Среднее (95% ДИ)	106,0 (87,4; 126,1)	75,3 (58,4; 95,1)	
Медиана (Q ₁ –Q ₃)	83 (54–148)	58,5 (52,5–99,5)	
Время пережатия аорты, мин			
Минимум–максимум	18–177	24–74	U=152,5; p=0,297
Среднее (95% ДИ)	65,3 (51,8; 79,9)	42,4 (32,8; 53,4)	
Медиана (Q ₁ –Q ₃)	49 (30–90)	35,5 (29,5–60,8)	

остальных приблизительно на 8 лет. В половой структуре также имелись различия. Анализ согласованных стандартизованных остатков Хабержана AR показал, что они заключались в меньшей встречаемости мужчин в группе с некрозом кишки ($AR=-3,44$; $p=0,001$) и обратной ситуации в группе с парезом кишечника ($AR=4,31$; $p<0,001$) (табл. 1).

В группе с некрозом кишки преобладали пациенты с деструктивными изменениями в тонкой кишке – 17 случаев из 28 (60,7%), реже наблюдалась деструкция толстой кишки (4 пациента, 14,3%)

и сочетанное поражение тонкой и толстой кишки (7 пациентов, 25%). Примерно в равном соотношении некроз имел сегментарное (15 пациентов, 53,6%) и тотальное (13 пациентов, 46,4%) распространение. При этом сегментарное распространение чаще наблюдалось в тонкой кишке (11 пациентов, 73,3%) и редко – в толстой (4 пациента, 26,7%). Тотальное распространение отмечалось в тонкой кишке (6 пациентов, 46,2%) и в сочетанном некрозе той и другой кишки (7 пациентов, 53,8%), но не встречалось в толстой

Таблица 3. Биохимические показатели пациентов

Показатель	Некроз кишки (n=28)	Парез кишечника (n=39)	Группа сравнения (n=10)		Значи- мость различий*
	1	2	1-е сутки	3-и сутки	
I-FABP, пг/мл					
Минимально–максимально	<25–>6000	<25–3080	116–3754	54–712	$H_{(2)}=5,39$ $p=0,068$ $p_{1-2}=0,021$ $p_{1-4}=0,264$ $p_{2-4}=0,653$
Среднее (95% ДИ)	2387 (1473; 3380)	496 (306; 704)	1213 (471; 2070)	356 (250; 468)	
Медиана (Q_1 – Q_3)	1277 (46–6000)	282 (168–564)	572 (181–2396)	309 (251–518)	
Эндоотелин-1, пг/мл					
Минимально–максимально	0,65–16,8	0,85–5,43	1,19–3,18	1,07–3,70	$H_{(2)}=5,23$ $p=0,073$ $p_{1-2}=0,025$ $p_{1-4}=0,195$ $p_{2-4}=0,826$
Среднее (95% ДИ)	3,87 (2,56; 5,50)	2,16 (1,84; 2,53)	1,92 (1,56; 2,33)	2,10 (1,64; 2,60)	
Медиана (Q_1 – Q_3)	2,35 (1,83–4,22)	1,79 (1,47–2,35)	1,75 (1,36–2,37)	2,08 (1,44–2,64)	
LBP, нг/мл					
Минимально–максимально	8,7–76,4	15,0–71,0	11,0–56,9	13,5–44,7	$H_{(2)}=9,03$ $p=0,011$ $p_{1-2}=0,883$ $p_{1-4}=0,007$ $p_{2-4}=0,004$
Среднее (95% ДИ)	45,2 (38,8; 51,40)	45,4 (40,2; 50,5)	31,2 (22,8; 39,9)	29,4 (22,6; 36,2)	
Медиана (Q_1 – Q_3)	45,0 (31,5–58,5)	50,4 (30,2–57,9)	34,5 (17,7–40,9)	27,7 (19,0–40,1)	
D-лактат, ммоль/л					
Минимально–максимально	0,26–1,62	0,10–1,07	0,25–0,78	0,35–0,81	$H_{(2)}=13,03$ $p=0,001$ $p_{1-2}=0,012$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,811$
Среднее (95% ДИ)	0,84 (0,71; 0,98)	0,55 (0,48; 0,62)	0,45 (0,36; 0,56)	0,53 (0,44; 0,62)	
Медиана (Q_1 – Q_3)	0,76 (0,57–1,23)	0,51 (0,41–0,71)	0,44 (0,30–0,57)	0,50 (0,41–0,62)	

Примечание. * – H-критерий Краскела–Уоллиса с апостериорными сравнениями по Данну рассчитан для 3 групп: некроз, парез и группа сравнения на 3-и сутки.

Таблица 4. Результаты ROC-анализа для выбора порогового значения биохимических маркеров перехода из группы без абдоминальных осложнений на 1-е и 3-и сутки после операции в группу пареза кишечника

Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	Пороговое значение	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Оценка значимости*
<i>1-е сутки после операции</i>				
I-FABP, нг/мл				
0,671 (0,522; 0,798)	≤506	74,4 (57,9; 86,9)	60,0 (26,4; 87,6)	$z=1,66$; $p=0,096$
Эндотелин-1, пг/мл				
0,535 (0,387; 0,678)	>1,54	71,8 (55,1; 85,0)	50,0 (18,9; 81,1)	$z=0,34$; $p=0,734$
LBP, нг/мл				
0,759 (0,616; 0,869)	>39,5	71,8 (55,1; 85,0)	80,0 (44,4; 96,9)	$z=3,43$; $p<0,001$
D-лактат, ммоль/л				
0,629 (0,480; 0,763)	>0,32	89,7 (75,8; 97,1)	40,0 (12,4; 73,6)	$z=1,38$; $p=0,168$
<i>3-и сутки после операции</i>				
I-FABP, нг/мл				
0,563 (0,414; 0,704)	≤232	48,7 (32,4; 65,2)	90,0 (55,5; 98,3)	$z=0,60$; $p=0,549$
Эндотелин-1, пг/мл				
0,528 (0,380; 0,672)	≤2,35	76,9 (60,7; 88,8)	50,0 (18,9; 81,1)	$z=0,27$; $p=0,787$
LBP, нг/мл				
0,797 (0,658; 0,899)	>44,7	61,5 (44,6; 76,6)	100 (69,0; 100,0)	$z=3,89$; $p<0,001$
D-лактат, ммоль/л				
0,514 (0,367; 0,659)	>0,57	33,3 (19,1; 50,2)	80,0 (44,4; 96,9)	$z=0,14$; $p=0,891$

Примечание. * – z -Критерий для оценки статистической значимости превышения площади под ROC-кривой величиной 0,5.

кишке. Эти особенности были статистически значимыми: $\chi^2_{(2)}=12,39$; в рандомизационном тесте Монте-Карло $p_{mc}<0,001$.

Время ИК и пережатия аорты было несколько выше в группе с парезом кишечника, однако эти различия не были статистически значимыми (табл. 2).

Сравнения групп по биохимическим показателям представлены в табл. 3, на рис. 1.

По первым 2 показателям выборки статистически значимо не различались на 5% уровне, однако p -значения были малы, что позволило провести множественные апостериорные сравнения с критерием Данна в рамках omnibus-критерия Краскела-Уоллиса. Они обнаружили значимые попарные различия в обоих случаях.

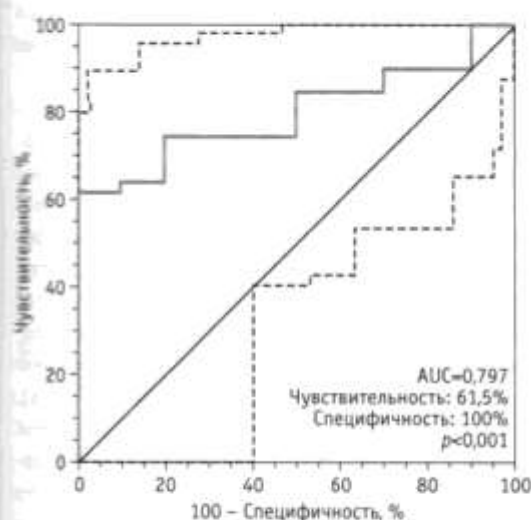
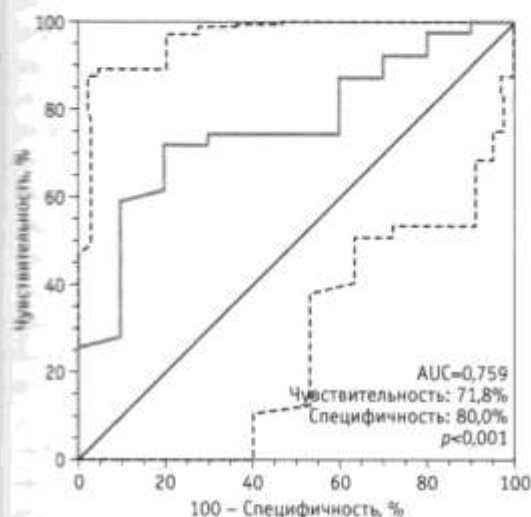
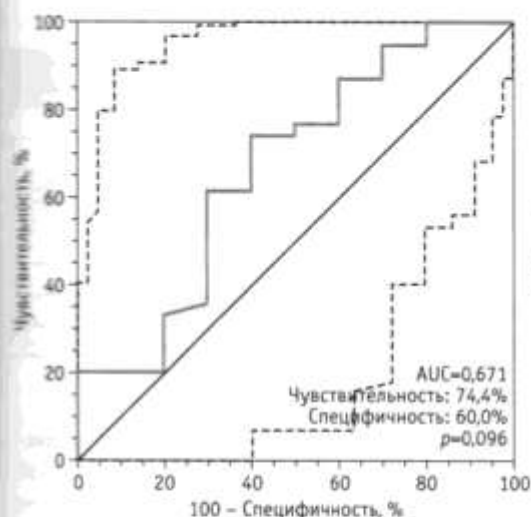
Обращает на себя внимание большой разброс значений в группе пациентов с некротическими изменениями. Это хорошо видно по коробу межквартильного размаха на рис. 1, который для всех 4 биохимических показателей был шире именно в группе с деструктивными изменениями. Полагаем, что это связано с разной степенью протяженности некроза и длительности его существования.

Для поиска порогового значения при развитии пареза кишечника был использован ROC-анализ с расчетом площади под характеристической кривой, или ROC-кривой (Area under curve, AUC). При этом для оценки риска развития парезов в качестве группы сравнения использовалась собственно группа сравнения с данными, полученными на 1-е и 3-и сутки после операции. Поскольку мы рассматривали развитие деструкции кишки как

следующую за парезом кишечника стадию тяжести нарушений перфузии ее стенки, для оценки риска некротических изменений в качестве группы сравнения выступала группа пациентов с парезом кишечника (табл. 4, рис. 2).

Из представленных данных видно, что единственным статистически значимым предиктором на 1-е сутки был LBP; для этого показателя отмечена самая большая площадь под характеристической кривой – 0,759, что находится в границах 0,7–0,8 и говорит о «хорошем» качестве предиктора. Для выбора оптимального порога отсечения был использован критерий Юдена, который предполагает равную ценность для диагностики как чувствительности, так и специфичности. На левой части рис. 2 он соответствует максимальной высоте от ROC-кривой (серая ломаная линия) до диагональной линии отсутствия прогностической ценности показателя. В данном случае его значение составило 0,52 (52%), что соответствовало пороговому значению 39,5 нг/мл. При использовании последнего для диагностики, значения чувствительности и специфичности составили соответственно 71,8 и 80,0%. В правой части рис. 2 представлена точечная диаграмма, наглядно показывающая распределение пациентов обеих групп (каждая точка соответствует 1 пациенту) относительно линии порогового значения.

Нельзя исключать, что и связывающий жирные кислоты белок I-FABP может быть диагностически ценным показателем. На это указывает приближающееся к 0,7 значение площади под ROC-кривой



(AUC=0,671) с относительно небольшим p -значением для нулевой гипотезы отличия этой площади от 0,5 ($0,05 < p < 0,10$). Оптимальным порогом отсечения для этого показателя была концентрация менее 506 нг/мл.

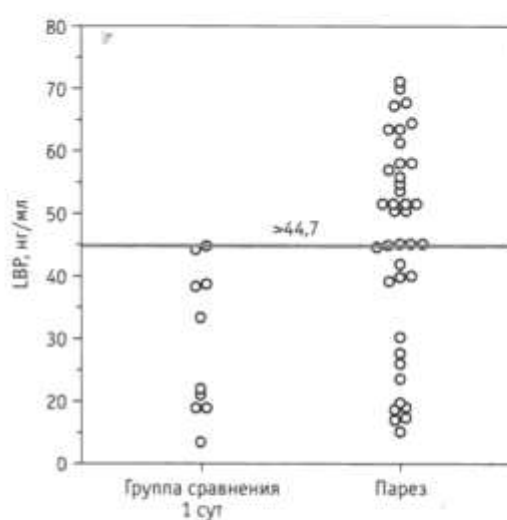
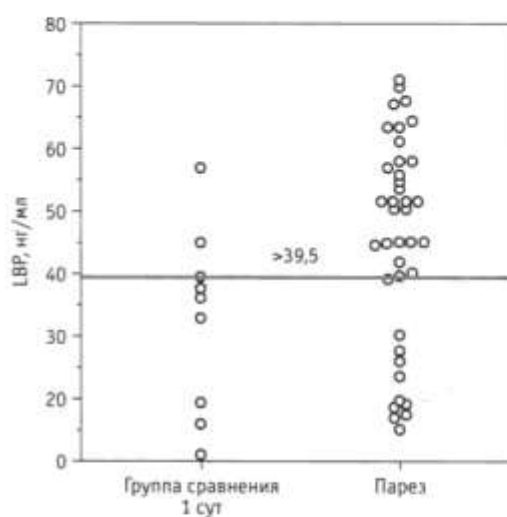
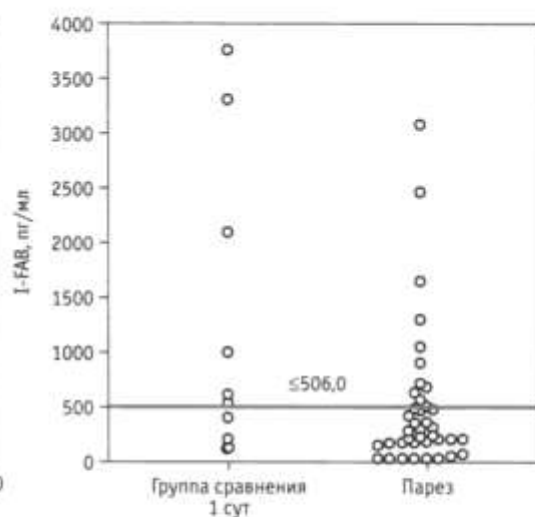


Рис. 2. Биохимические маркеры перехода пациентов из группы без абдоминальных осложнений в группу с парезом кишечника по результатам ROC-анализа

Fig. 2. Biochemical markers of the transition of patients from the group without abdominal complications to the group with ileus according to the results of ROC analysis

На 3-и сутки после операции единственным значимым предиктором также был LBP. В данном случае площадь под ROC-кривой составила 0,797 или округленно 0,8 единицы, что говорит об «очень хорошем» качестве предиктора. Оптимальное по-

Таблица 5. Результаты ROC-анализа для выбора порогового значения биохимических маркеров при развитии некроза кишки

Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	Пороговое значение	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Оценка значимости
<i>I-FABP, нг/мл</i>				
0,660 (0,534; 0,777)	>720	60,7 (40,6; 78,5)	84,6 (69,5; 94,1)	$z=2,33$; $p=0,020$
<i>Эндотелин-1, пг/мл</i>				
0,659 (0,533; 0,771)	>2,04	71,4 (51,3; 86,7)	61,5 (44,6; 76,6)	$z=2,32$; $p=0,020$
<i>LBP, нг/мл</i>				
0,511 (0,386; 0,639)	≤49,3	60,7 (40,6; 78,5)	51,3 (34,8; 67,6)	$z=0,16$; $p=0,874$
<i>D-лактат, ммоль/л</i>				
0,739 (0,617; 0,839)	>0,54	78,6 (59,0; 91,7)	64,1 (47,2; 78,8)	$z=3,72$; $p<0,001$

пороговое значение мало отличалось от значения на 1-е сутки (39,5 нг/мл) и составило 44,7 нг/мл. Из данных табл. 4 видно, что качество модели в данном случае увеличилось за счет достижения 100% специфичности, тогда как чувствительность снизилась с 71,8 до 61,5%. Все 3 потенциально ценных биохимических маркера риска развития пареза представлены на диаграммах (см. рис. 2).

В целом следует заключить, что концентрация LBP в плазме крови является достаточно надежным маркером развития пареза кишечника. При этом в качестве значения, указывающего на увеличение этого риска, является концентрация более 39,5 нг/мл.

Предикторы риска некроза кишки. Аналогичные расчеты были проведены для оценки риска перехода пациентов из категории с парезом кишечника в категорию с некрозом (табл. 5, рис. 3).

Полученные результаты указывают на диагностическую ценность сразу 3 показателей: концентраций I-FABP, эндотелина-1 и D-лактама. Максимальную диагностическую эффективность с хорошей чувствительностью продемонстрировал D-лактат, увеличение концентрации которого свыше 0,54 ммоль/л указывает на риск развития некроза.

Таким образом, результаты проведенного исследования указали на перспективность использования показателя LBP для обнаружения риска пареза кишечника и D-лактама для выявления риска некроза. Максимальную диагностическую эффективность с хорошей чувствительностью продемонстрировал D-лактат, увеличение концентрации которого свыше 0,54 ммоль/л указывает на риск развития некроза. Показатель I-FABP проявил себя потенциально полезным в обоих случаях: для пареза – менее 506 нг/мл, а для некроза – более 720 нг/мл.

Обсуждение

ОМИ после операций на сердце остается тяжелым осложнением с высокой летальностью. Ранняя диагностика ОМИ требует высокой степени насто-

роженности при любых патологических проявлениях со стороны органов брюшной полости. В ряде случаев только развитие пареза кишечника может являться первым проявлением ОМИ, особенно у пациентов на фоне применения анальгетиков, продленной искусственной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации. С другой стороны, причинами нарушения моторики кишечника после операций на сердце, помимо снижения перфузии, могут являться применение препаратов, угнетающих перистальтику, нарушение электролитного состава крови и иннервации кишечника. Из применяемых методов диагностики мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием брыжеечных сосудов, обладающая высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет подтвердить диагноз, определить локализацию поражения мезентериальных сосудов, а также оценить степень ишемического повреждения кишки [1]. Тем не менее отбор пациентов, требующих проведения МСКТ, остается проблемой из-за нечеткой клинической картины и отсутствия биомаркеров ОМИ.

Используемые лабораторные методы диагностики ОМИ, такие как подсчет количества лейкоцитов, определение D-димера, будут изменены в связи с проведенным оперативным вмешательством [2]. Уровень L-лактата в системном кровотоке из-за активного метаболизма в печени долгое время остается в норме. Таким образом, системный лактат-ацидоз является поздним явлением, который часто указывает на некроз кишечника и начало полиорганной недостаточности [3]. В идеале биомаркер ОМИ должен обладать высокой специфичностью к тканям кишечника, а внутриклеточное содержание изучаемых биомаркеров в его стенке – присутствовать в достаточном количестве и не разрушаться при прохождении через печень. Выбранные нами для исследования маркеры в полной мере обладают данными свойствами. Однако в различных исследованиях описаны противоречивые результаты их роли в диагностике ОМИ.

Ишемические расстройства стенки кишки приводят к взаимодействию находящихся в ее просвете

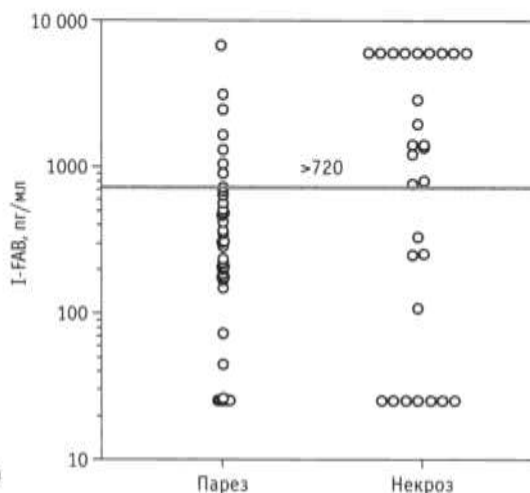
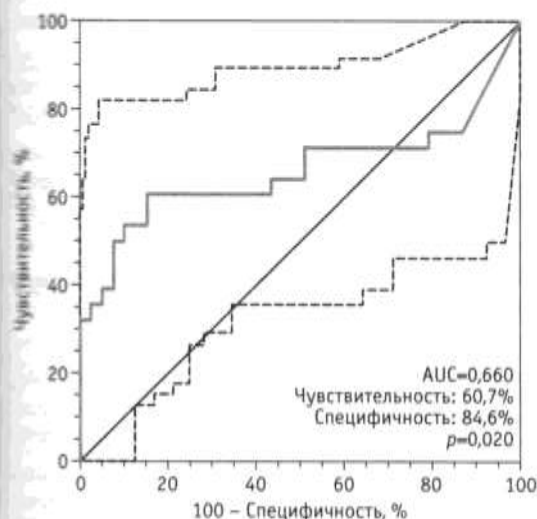
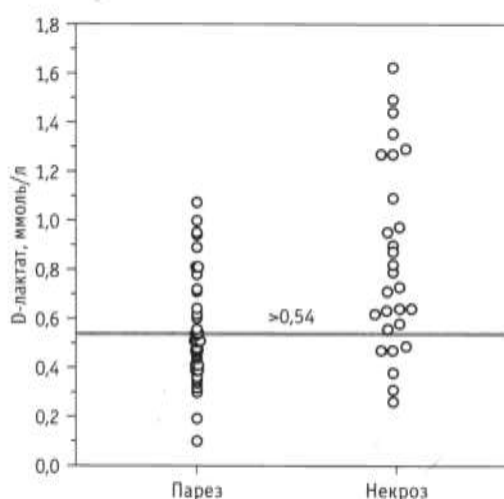
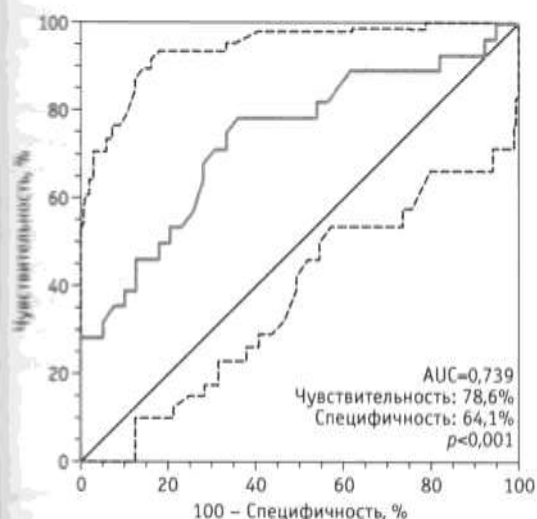
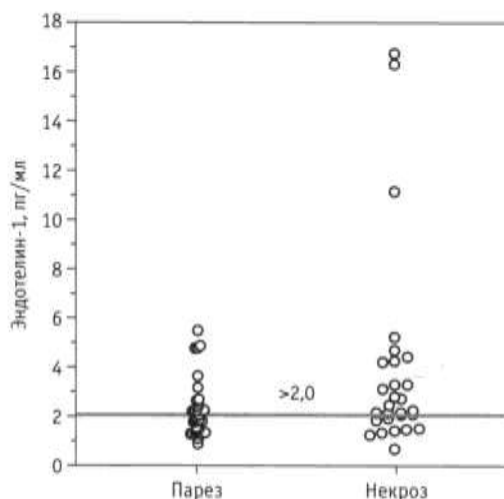
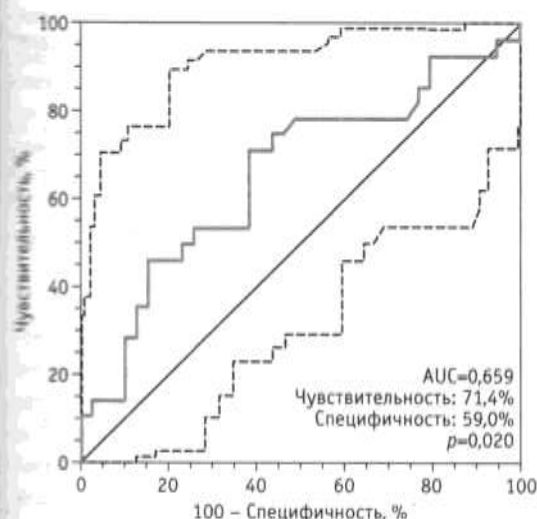


Рис. 3. Биохимические маркеры перехода пациентов из группы с парезом кишечника в группу с некрозом по результатам ROC-анализа

Fig. 3. Biochemical markers of the transition of patients from the group with ileus to the group with necrosis according to the results of ROC analysis



микроорганизмов и бактериальных антигенов с иммунной системой слизистой и подслизистой оболочек, вызывая нарушение эпителиального барьера, что приводит к проникновению в кровоток бактериального эндотоксина, продуктов деградации энте-

роцитов и активированных иммунных клеток, вызывая синдром системного воспалительного ответа.

В связи с этим в разные этапы разрушения кишки будет изменяться концентрация различных маркеров. Так, при повреждении кишечного

барьера возможно увеличение транслокации бактерий из просвета кишки. В результате можно ожидать увеличения D-лактама и LBP.

D-лактамы, второй стереоизомер лактата, является в основном продуктом жизнедеятельности бактерий кишечника, человеческими клетками производится в небольшом количестве. При ишемическом повреждении кишечной стенки и ее избыточной проницаемости концентрация D-лактама повышается как в портальном, так и в системном циркуляторном русле [4]. Продукция D-лактама в организме человека находится на очень низком уровне, его концентрация в сыворотке крови измеряется микромолями на литр, в то время как концентрация левовращающего изомера (L-лактат) – миллимолями на литр. Значительное повышение D-лактама в стерильных жидкостях организма говорит об общей или локальной бактериальной инфекции или об абсорбции из мест, загрязненных большим количеством бактериальных патогенов. Статистически значимое его увеличение при нарушении мезентериального кровотока свидетельствует о разрушении кишечного слизистого барьера и повышенной транслокации бактерий [5].

LBP – белок, связывающий липополисахариды (ЛПС), синтезируется в печени и энтероцитах. Его образование усиливается во время острофазного отклика [6]. Этот белок прочно связывается с ЛПС, катализирует мономеризацию ЛПС и перенос его на CD14-рецептор мононуклеарных фагоцитов, увеличивая чувствительность этих клеток к данному фактору патогенности в 100–1000 раз. Более того, LBP способен усиливать ответ CD14-негативных клеток путем ускорения связывания ЛПС с растворимым CD14. LBP катализирует взаимодействие ЛПС и липопротеинов, что позволяет эффективно нейтрализовать их биологическую активность. Было показано, что LBP предотвращает развитие у мышей септического шока, вызванного ЛПС грамотрицательных бактерий. Содержание LBP в сыворотке значительно возрастает при травмах, системном воспалительном синдроме, сепсисе [7].

При некрозе слизистой оболочки кишечной стенки отмечено повышение кишечной формы белка, связывающий жирные кислоты. Он представляет собой цитозольный белок, участвующий

в поглощении и внутриклеточном транспорте жирных кислот. I-FABP специфически локализован в эпителиальных клетках тонкого кишечника. В норме I-FABP в сыворотке не определяется. При повреждении клеток FABP из-за своих небольших размеров быстро выходит из поврежденных клеток, что приводит к возрастанию его концентрации в крови и моче. I-FABP является значимым биохимическим маркером повреждения интестинальных клеток *in vivo* и *in vitro* [8].

Эндотелин-1 – белок, состоящий из 21 аминокислотного остатка, представляет собой пептидную молекулу, наиболее известную своим мощным вазоконстрикторным действием. Эндотелин-1 повышен при разных формах шока и высвобождается вследствие гипоксии, действия катехоламинов и активации коагуляционного каскада. В стенке кишечника рецепторы ET-1 обнаруживаются преимущественно в слизистой оболочке. Считается, что эндотелин-1 играет ключевую роль в вазоконстрикторном ответе мезентериальных сосудов и может быть предложен как один из факторов, которые в наибольшей степени способствуют повреждению органов при ишемии-реперфузии [9].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что во время пареза кишечника оптимальное пороговое значение LBP составило 44,7 нг/мл, I-FABP – менее 506 пг/мл. При развитии некротических изменений максимальную диагностическую эффективность с хорошей чувствительностью продемонстрировали D-лактамы и I-FABP, увеличение концентрации которых выше 0,54 ммоль/л и 720 пг/мл соответственно указывает на риск развития ОМИ.

Определение пороговых значений I-FABP и концентрации D-лактама можно рекомендовать в качестве скринингового теста в лабораторной диагностике ОМИ, а также для ее исключения.

Требуются дальнейшие исследования изучения влияния искусственного кровообращения, других заболеваний на изменения концентрации биомаркеров, а также оценка корреляции их значений с тяжестью и протяженностью поражения кишечника.

Литература

1. Baia M., Catena F., Kashuk J., Kashuk J., De Simone B., Gomes C.A. et al. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery // *World J. Emerg. Surg.* 2022. Vol. 17, N 1. P. 54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13017-022-00443-x>
2. Montagnana M., Danese E., Lippl G. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations // *Ann. Transl. Med.* 2018. Vol. 6, N 17. P. 341. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.07.22>
3. Nuzzo A., Maggiori L., Ronot M., Becq A., Plessier A., Gault N. et al. Predictive factors of intestinal necrosis in acute

mesenteric ischemia: prospective study from an intestinal stroke center // *Am. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 112. P. 597–605. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.38>

- 4. Treskes N., Persoon A.M., van Zanten A.R.H. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis // *Intern. Emerg. Med.* 2017. Vol. 12, N 6. P. 821–836. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1668-y>
- 5. Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии // *Российский медицин-*

оней журнал. 2019. Т. 25, № 5-6. С. 316-323. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-316-323>

6. Lebrun L.J., Lenaerts K., Kiers D., Pais de Barros J.-P., Le Guern N., Plesnik J., et al. Enteroendocrine L cells sense LPS after gut barrier injury to enhance GLP-1 secretion // *Cell Rep.* 2017. Vol. 21. P. 1160-1168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.008>
7. Lebrun L.J., Grober J. Could glucagon-like peptide-1 be a potential biomarker of early-stage intestinal ischemia? // *Biochimie.* 2019. Vol. 159. P. 107-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.11.009>

References

1. Bala M., Catena F., Kashuk J., Kashuk J., De Simone B., Gomes C.A., et al. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg.* 2022; 17 (1): 54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13017-022-00443-x>
2. Montagnana M., Danese E., Lippi G. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations. *Ann Transl Med.* 2018; 6 (17): 341. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.07.22>
3. Nuzzo A., Maggiori L., Ronot M., Becq A., Plessier A., Gault N., et al. Predictive factors of intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia: prospective study from an intestinal stroke center. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 597-605. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.38>
4. Treskes N., Persoon A.M., van Zanten A.R.H. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2017; 12 (6): 821-36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1668-y>
5. Belov D.V., Garbuzenko D.V., Lukin O.P., Anufrieva S.S. The role of laboratory methods in the complex diagnosis of

acute mesenteric ischemia. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal].* 2019; 25 (5-6): 316-23. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-316-323> (in Russian)

6. Lebrun L.J., Lenaerts K., Kiers D., Pais de Barros J.-P., Le Guern N., Plesnik J., et al. Enteroendocrine L cells sense LPS after gut barrier injury to enhance GLP-1 secretion. *Cell Rep.* 2017; 21: 1160-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.008>
7. Lebrun L.J., Grober J. Could glucagon-like peptide-1 be a potential biomarker of early-stage intestinal ischemia? *Biochimie.* 2019; 159: 107-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.11.009>
8. Peoc'h K., Nuzzo A., Guedj K., Paugam C., Corcos O. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2018. Vol. 56, N 3. P. 373-385. DOI: <https://doi.org/10.1515/ccim-2017-0291>
9. Al-Diery H., Phillips A., Evennett N., Pandanaboyana S., Gilham M., Windsor J.A. The pathogenesis of nonocclusive mesenteric ischemia: implications for research and clinical practice // *J. Intensive Care Med.* 2019. Vol. 34, N 10. P. 771-781. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885066618788827>

acute mesenteric ischemia. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal].* 2019; 25 (5-6): 316-23. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-316-323> (in Russian)

6. Lebrun L.J., Lenaerts K., Kiers D., Pais de Barros J.-P., Le Guern N., Plesnik J., et al. Enteroendocrine L cells sense LPS after gut barrier injury to enhance GLP-1 secretion. *Cell Rep.* 2017; 21: 1160-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.008>
7. Lebrun L.J., Grober J. Could glucagon-like peptide-1 be a potential biomarker of early-stage intestinal ischemia? *Biochimie.* 2019; 159: 107-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.11.009>
8. Peoc'h K., Nuzzo A., Guedj K., Paugam C., Corcos O. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far. *Clin Chem Lab Med.* 2018; 56 (3): 373-85. DOI: <https://doi.org/10.1515/ccim-2017-0291>
9. Al-Diery H., Phillips A., Evennett N., Pandanaboyana S., Gilham M., Windsor J.A. The pathogenesis of nonocclusive mesenteric ischemia: implications for research and clinical practice. *J Intensive Care Med.* 2019; 34 (10): 771-81. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885066618788827>

Дифференцированный подход к удалению инфицированных электродов у пациентов с сердечно-имплантированными электронными устройствами

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Шаматовский

Александр Николаевич –

врач – сердечно-сосудистый

хирург ГБУЗ НО

«СККБ им. акад. Б.А. Королева»;

соискатель кафедры

рентгенэндоваскулярной

диагностики и лечения

ФДПО ФГБОУ ВО «ПМУ»

Минздрава России (Нижний

Новгород, Российская Федерация)

E-mail: ashmatolskiy@mail.ru

[https://orcid.org/0000-0003-2453-](https://orcid.org/0000-0003-2453-9257)

9257

Ключевые слова:

трансвенозная

экстракция электродов;

инфекционный

эндокардит;

имплантированное

в сердце устройство;

эндокардиальные

электроды; инфекция ложа

электрода; искусственное

кровообращение

Гамзаев А.Б.^{1,2}, Шаматовский А.Н.^{1,2}, Рязанов М.В.^{1,2}, Жильцов Д.Д.¹,
Вайкин В.Е.^{1,2}, Большухин Г.В.^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева», 603136, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603000, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Актуальность. Установка имплантированных электронных устройств (СИЭУ) в настоящее время является методикой лечения сердечно-сосудистых заболеваний, представляя единственный вариант сохранения жизни пациента. Однако всегда остается риск развития осложнений, связанных с имплантируемыми эндокардиальными электродами. Инфицирование системы электрокардиостимуляции – абсолютное показание к удалению антиаритмической системы. Несмотря на развитие эндоваскулярной технологии трансвенозной экстракции эндокардиальной системы, доказывающей свою безопасность и эффективность, роль операций на открытом сердце остается значительной.

Цель – разработка научно обоснованного дифференцированного подхода к выбору тактики удаления инфицированных электродов имплантированных в сердце устройств.

Материал и методы. Ретроспективное исследование проводилось на базе ГБУЗ НО «СККБ им. акад. Б.А. Королева» (г. Нижний Новгород). В исследование включены 99 пациентов (средний возраст $61 \pm 2,3$ года) с инфекционными осложнениями, ассоциированными с СИЭУ, которым выполнялась операция трансвенозной экстракции электродов (ТЭЭ) и удаление электродов в условиях искусственного кровообращения в период от 7 до 30 дней после имплантации электрокардиостимулятора. У 62 пациентов была выполнена операция ТЭЭ (1-я группа больных). Инфекционный эндокардит (ИЭ) с сердечно-имплантированными электронными устройствами наблюдался у 37 пациентов, которым выполнялись операции в условиях искусственного кровообращения (2-я группа больных). Оценивались дифференцированный подход и оптимальный срок для клинически эффективного удаления инфицированной системы.

Результаты. Из 96 пациентов, выписанных из клиники, удалось проследить судьбу 79 (82,3%) человек. Они не предъявляли существенных жалоб и относились к I–II функциональному классу (ФК) по NYHA. В отдаленные сроки после операции погибли 3 пациента, отдаленная летальность в общей группе составила 3,13%. Причиной смерти явились тромбоэмболия легочной артерии ($n=1$), острый переднеперегородочный инфаркт миокарда ($n=1$), продолжение приема пациентом наркотических препаратов и передозировка наркотиков ($n=1$).

Заключение. Основным фактором риска развития ИЭ у пациентов с СИЭУ является длительность инфекционного процесса. Чем выше длительность, тем выше риск. Ранняя ТЭЭ является основным методом профилактики развития ИЭ. ТЭЭ в течение 1 мес с момента диагностики инфекционного осложнения при возрасте электрода меньше 15 лет является эффективным и безопасным вмешательством.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гамзаев А.Б., Шаматовский А.Н., Рязанов М.В., Жильцов Д.Д., Вайкин В.Е., Большухин Г.В. Дифференцированный подход к удалению инфицированных электродов у пациентов с сердечно-имплантированными электронными устройствами // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 48–56. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-48-56>

Статья поступила в редакцию 08.02.2023. Принята в печать 01.08.2023.

Differentiated approach to the removal of infected electrodes in patients with cardiopulmonary implanted electronic devices

Gamzayev A.B.^{1,2}, Shamato'skiy A.N.^{1,2}, Ryazanov M.V.^{1,2}, Zhil'tsov D.D.¹, Vaykin V.Ye.^{1,2}, Bol'shukhin G.V.^{1,2}

¹Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Koroleva, 603136, Nizhny Novgorod, Russian Federation

²Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 603000, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Background. Cardiac implanted electronic devices are currently a method of treating cardiovascular diseases, representing the only option to save the patient's life. However, there is always a risk of complications associated with implantable endocardial electrodes. Infection of the electrocardiostimulation system is an absolute indication for the removal of the antiarrhythmic system. Despite the development of endovascular technology of transvenous extraction of the endocardial system, which proves its safety and effectiveness, the role of open heart surgery remains significant. **Aim.** Development of a scientifically based differentiated approach to the choice of tactics for removing infected electrodes implanted in the heart of devices.

Material and methods. The retrospective study was conducted on the basis of "Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev" (Nizhny Novgorod). The study included 99 patients (mean age 61 ± 2.3 years) with infectious complications associated with a cardiopulmonary implanted electronic device, which underwent transvenous electrode extraction and electrode removal in conditions of artificial circulation in the period from 7 to 30 days after implantation of an electrocardiostimulator. Transvenous electrode extraction was performed in 62 patients (group 1). Infectious endocarditis of the device implanted in the heart was observed in 37 patients who underwent operations under conditions of artificial circulation (group 2). The differentiated approach and optimal time for clinically effective removal of the infected system were evaluated.

Results. Of the 96 patients discharged from the clinic, it was possible to trace the fate of 79 (82.3%) people. They do not make significant complaints and belonged to the I–II functional class according to NYHA. 3 patients died in the long-term postoperative period, the long-term mortality in the general group was 3.13%. The cause of death was: pulmonary embolism ($n=1$), acute antero-septal myocardial infarction ($n=1$), continued use of narcotic drugs by the patient and death from drug overdose ($n=1$).

Conclusion. The main risk factor for the development of infectious endocarditis in patients with cardiac implanted electronic devices is the duration of the infectious process. The longer the duration, the higher the risk. Early transvenous electrode extraction is the main method of preventing the development of infectious endocarditis. Transvenous extraction of the electrode during a month from the moment of diagnosis of an infectious complication when the electrode is less than 15 years old is an effective and safe intervention.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Gamzayev A.B., Shamato'skiy A.N., Ryazanov M.V., Zhil'tsov D.D., Vaykin V.Ye., Bol'shukhin G.V. Differentiated approach to the removal of infected electrodes in patients with cardiopulmonary implanted electronic devices. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 48–56. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-48-56> (in Russian)

Received 08.02.2023. Accepted 01.08.2023.

CORRESPONDENCE

Aleksandr N. Shamato'skiy –
Cardiovascular Surgeon, Specialized
Cardiosurgical Clinical Hospital;
Applicant of the Department
of X-ray Endovascular Diagnosis
and Treatment, Privolzhsky Research
Medical University, Ministry
of Health of the Russian Federation
(Nizhny Novgorod, Russian
Federation)
E-mail: ashamatolskiy@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2453-9257>

Keywords:

transvenous extraction
of electrodes; infectious
endocarditis; implanted
device in the heart;
endocardial electrodes;
infection of the electrode
bed; artificial blood
circulation

Список сокращений

АИК – аппарат искусственного кровообращения
 ИК – искусственное кровообращение
 ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор
 ИЭ – инфекционный эндокардит
 ИЗИСУ – инфекционный эндокардит, связанный с имплантированным в сердце устройством

СИЗУ – сердечно-имплантированное электронное устройство
 СН – сердечная недостаточность
 ТК – трехстворчатый клапан
 ТЭЭ – трансвенозная экстракция электрода
 ЭКС – электрокардиостимулятор

Инфекция имплантированных в сердце устройств (ИСУ) – тяжелое осложнение, связанное с высокой смертностью [1]. Растущая частота установки ИСУ сама по себе соответствует росту доли больных старшего возраста с большим числом сопутствующих заболеваний, что ведет к высокой частоте инфицирования ИСУ и растущей встречаемости инфекционного эндокардита (ИЭ) [2]. Частота инфекции постоянного водителя ритма разнится в различных исследованиях [3, 4]. Популяционное исследование показывает частоту инфекции ИСУ на уровне 1,9 на 1000 устройство-лет и более высокую вероятность инфекции для имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в сравнении с постоянными водителями ритма [5]. Как диагноз, так и терапевтическая стратегия особенно сложны у этих пациентов [6].

Различают локальную инфекцию устройства и ИЭ, связанный с ИСУ (ИЗИСУ). Локальная инфекция – ограниченная ложе самого устройства, клинически предполагается при наличии признаков местного воспаления в ложе антиаритмического устройства [7]. ИЗИСУ определяется как инфекция, распространяющаяся по электродам, створкам клапанов или поверхности эндокарда. Однако дифференцировать локальную инфекцию устройства и ИЗИСУ зачастую достаточно сложно [8].

В случае определенного ИЗИСУ проведение лишь медикаментозной терапии ассоциируется с более высокой смертностью и риском рецидива заболевания [1, 4, 9]. По этой причине рекомендуется удаление ИСУ во всех случаях подтвержденного ИЗИСУ и должно рассматриваться, если ИЗИСУ только предполагается в случае скрытой инфекции без какого-либо ясного источника, кроме самого устройства. Полное удаление системы – рекомендованный способ лечения для пациентов с установленным ИЗИСУ [4, 9, 10]. Принимая во внимание риск открытой операции [11], трансвенозная экстракция электрода (ТЭЭ) кажется более предпочтительным методом. Важно удалить все компоненты устройства, чтобы предотвратить повторение инфекции [12, 13]. В ведущих центрах смертность во время процедуры составляет 0,1–0,6% [10, 14].

Долгосрочная смертность варьирует между подгруппами, но уровни выше при системных инфекциях [15]. Трансвенозная экстракция также сопровождается определенным риском, сложность операции зависит от возраста электрода, а также его вида электродов и особенностей. Дефибрилляционные электроды ИКД тяжелее удалить, чем левожелудочковые электроды, имплантированные через коронарный синус, которые обычно удаляются мануальной тракцией [16–18]. Трансвенозная экстракция должна выполняться только в центрах, выполняющих достаточное число таких процедур, чтобы быть готовыми использовать хирургическое вмешательство в случае экстренной торако- или стернотомии [10, 19].

Эмболия легочных артерий как результат отрыва вегетаций во время экстракции возникает часто, особенно если вегетации имеют большие размеры [8, 20]. Но эти эпизоды часто бессимптомны, и трансвенозная экстракция остается рекомендуемым методом даже в случаях вегетаций более 2 см [1, 9, 20], так как общие риски выше при хирургическом удалении [8, 11]. Некоторые авторы рекомендуют хирургию пациентам с вегетациями более 2 см [21]. Тем не менее при отсутствии дополнительных данных решение о трансвенозной экстракции или хирургическом удалении электродов с вегетациями больше 2 см должно быть строго индивидуальным. Другим показанием для операции по удалению электрода является необходимость замены клапана или его реконструкция в связи с ИЭ либо пациентам, у которых устройство не удаляется после попыток трансвенозной экстракции. Следует отметить, что летальность при хирургическом удалении электродов высока у этой группы нередко пожилых пациентов с множеством сопутствующей патологии [11].

Таким образом, противоречивость результатов предыдущих исследований побудила нас к разработке обоснованного дифференцированного подхода к лечению данной группы больных.

Цель исследования – разработка научно обоснованного дифференцированного подхода к выбору тактики удаления инфицированных электродов имплантированных в сердце устройств.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	1-я группа (62 больных)	2-я группа (37 больных)
Средний возраст, годы	66,7±3,4	61,8±4,2
Мужчины	46 (74,19%)	23 (62,16%)
Женщины	16 (25,8%)	14 (37,83%)
Число операций	От 1 до 6	От 1 до 7
Ранее имплантированное устройство		
- ЭКС	54 (87,1%)	36 (97,3%)
- ИКД	2 (3,2%)	1 (2,7%)
- CRT-D	1 (1,6%)	0 (0%)
- CRT-P	5 (8,1%)	0 (0%)
Характер инфекционного поражения ИСУ		
- местная инфекция	62 (100%)	27 (72,9%)
- эрозия кожи	51 (82,2%)	24 (64,9%)
- вегетации	3 (4,8%)	34 (91,9%)
- сепсис	0 (%)	37 (100%)
Продолжительность инфекции до удаления электродов	От 7 дней до 5 лет Средняя 1,73 года (634 дня)	От 1 до 9 лет Средняя 3,00 года (1095 дней)
Инфицированный электрод		
- стимуляционный	58 (93,55%)	37 (100%)
- дефибрилляционный	4 (6,45%)	0 (0%)
Число удаленных электродов (среднее)	От 1 до 3 (2,92)	От 1 до 5 (2,40)
Полное удаление электродов	59 (95,2%)	37 (100%)
Возраст удаляемого электрода, годы	От 1 до 22. Средний 9,23	От 1 до 25. Средний 9,23 года
Реимплантация нового устройства	58 (93,5%)	27 (73,0%)

Здесь и в табл. 3: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Материал и методы

В исследование были включены 99 пациентов, у которых были диагностированы инфекционные осложнения, ассоциированные с сердечно-имплантированными электронными устройствами (СИЗУ), получавших хирургическое лечение на базе ГБУЗ НО «СККБ им. акад. Б.А. Королева» (г. Нижний Новгород).

62 больным была выполнена операция транскатетерной экстракции электродов (ТЭЭ), и они составили 1-ю группу больных. Инфекционный эндокардит ИСУ наблюдался у 37 пациентов, которым выполнялись операции в условиях искусственного кровообращения (ИК), они составили 2-ю группу больных.

Клиническая характеристика больных обеих групп представлена в табл. 1.

У больных 1-й группы в связи с инфицированием сердечно-имплантируемых устройств, была выполнена операция ТЭЭ. Показаниями для данного вида вмешательства служили:

- 1) электрод-ассоциированные свищи в области ложа электрокардиостимулятора (ЭКС) в течение 1 мес с момента диагностики инфекционного осложнения;
- 2) формирующиеся пролежни ложа антиаритмического устройства, возраст электродов которых составлял менее 15 лет.

Во время выполнения ТЭЭ всем пациентам проводилась контрастная флебография для верификации стеноза/окклюзии подключичной/плечеголовной вены. Для проведения ТЭЭ применялись следующие методы: простая тракция на основном стилете; тракция с использованием запирающего стилета; с помощью телескопического или механического ротационного дилататора. Характер выполненных вмешательств у пациентов 1-й группы представлен в табл. 2.

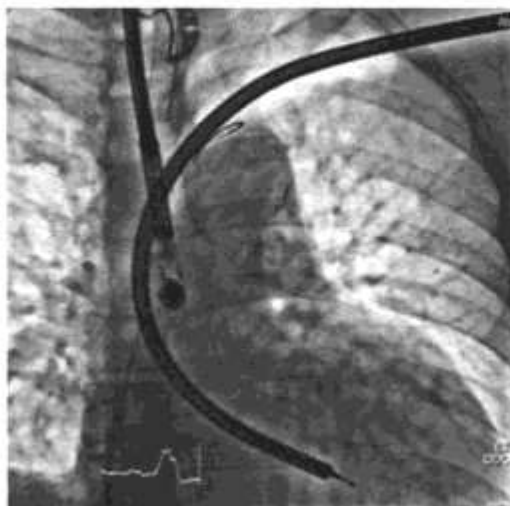
Техника стандартной ТЭЭ. Операции выполнял в гибридной операционной сердечно-сосудистый хирург под тотальной внутривенной анестезией с искусственной вентиляцией легких. Осуществ-

Таблица 2. Характеристика выполненных вмешательств у пациентов 1-й группы

Способ выполнения	Число удаленных электродов
Общее количество эндокардиальных электродов	79 (100%)
Простая тракция на основном стилете	5 (6,32%)
Тракция с использованием запирающего стилета	6 (7,59%)
С помощью телескопического дилататора	3 (3,79%)
С помощью механического ротационного дилататора	62 (78,48%)
Полностью удалить не удалось	3 (3,79%)

Рис. 1. Обзорная рентгенограмма удаления электрода из полости правого желудочка

Fig. 1. Overview radiograph of the removal of the electrode from the cavity of the right ventricle



лялся инвазивный мониторинг артериального давления через лучевую или бедренную артерию. Устанавливали уретральный катетер. Для постоянной визуализации полости перикарда и камер сердца во время операции использовали чреспищеводную или внутрисердечную эхокардиографию.

По необходимости бедренные вены катетеризировали 2–4 интродьюсерами 6–12 Fr. Эти интродьюсеры использовали для инфузии растворов, временной кардиостимуляции, для внутрисердечного ультразвукового датчика, для проводника баллона Bridge в случае высокого риска повреждения верхней полой вены и ретриверов для трансфеморальной экстракции.

Операционное поле обрабатывали для стерности. Рентгенологически уточняли особенности расположения и места фиксации кончиков электродов. В случае пролежней ложа корпусом ЭКС или при наличии свищей иссекали дефект кожи, монополярным коагулятором выделяли ЭКС и электроды из рубцовой ткани. Отделяемое из ложа и свищей сеяли на питательную среду для идентификации возбудителя и определения чувствительности флоры к антибиотикам. Инфицированную фиброзную капсулу ложа удаляли с помощью коа-

гулятора. Электроды в области входа в подключичную/подмышечную/латеральную вену плеча при необходимости выделяли через отдельный разрез и освобождали от фиброзной ткани. Удаляли фиксирующие муфты. В случае электродов с активной фиксацией вкручивали фиксирующую спираль. После отсечения конекторной части электродов в них под контролем рентгеноскопии до кончика заводили запирающие стiletы LLDEZ или LLD2 (Spectranetics, США), блокировали электрод этим устройством. Дополнительно фиксировали электрод лигатурой. Электроды удаляли ротационными дилаторами TightRail 11Fr или 13Fr (Spectranetics, США). При неэффективности устройства TightRail или в случае обрезанных электродов ТЭЗ выполняли бедренным доступом ловушками Needle's Eye (COOK, США) или EnSnare (Merit, США).

На рис. 1 представлен момент экстракции электрода из правого желудочка сердца.

У больных 2-й группы с ИЭ ИСУ в связи с инфицированием сердечно-имплантируемого электронного устройства были выполнены операции в условиях ИК.

Показаниями для проведения оперативных вмешательств в условиях ИК являлись:

- 1) электрод-ассоциированный ИЭ;
- 2) возраст электродов старше 15 лет;
- 3) вегетации на электродах более 2 см;
- 4) нарушение функции трехстворчатого клапана с прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН).

Большая категория пациентов с ИЭ ИСУ поступала в тяжелом состоянии с симптоматикой инфекционно-токсического шока, признаками СН. Показатель тяжести полиорганной недостаточности по шкале SOFA составил 2,03 балла. Во всех случаях ИЭ ИСУ проводилось удаление стимулирующей системы сердца с полным устранением внутрисердечного очага инфекции и реимплантацией СИЗУ. Показаниями для коррекции трехстворчатого клапана (ТК) в ходе операции явились: 1) выраженное поражение ТК, приводящее к прогрессирующей сердечной недостаточности; 2) ИЭ, вызванный гри-

Таблица 3. Операции, выполненные в условиях искусственного кровообращения

Характер операции	Количество больных
Шовная пластика по Де Вера	37 (100%)
Шовная пластика по Бойду с пластикой сохраненных створок	14 (37,8%)
Триангулярная резекция одной из створок с транслокацией и/или протезированием хорд	5 (13,5%)
Пластика створок дополненная швной аннулопластикой ТК по Де Вера	5 (13,5%)
Модифицированная методика бicuspidализации	4 (10,8%)
Удаление инфицированного тромба правого предсердия	3 (8,1%)
Иссечение абсцесса стенки правого предсердия	4 (10,8%)
Удаление вегетации с электрода и ТК без замены системы ЭКС с одновременным протезированием аортального клапана	1 (2,7%)
Триангулярная резекция передней створки ТК с транслокацией хорд, пластика по Де Вера, удаление системы ЭКС с одновременным удалением миксомы левого предсердия	1 (2,7%)

бами или другими высокоустойчивыми к антибиотикотерапии микроорганизмами; 3) ИЭ нативного клапана при наличии подвижных вегетаций более 20 мм и рецидивирующих легочных эмболий.

Характер выполненных операций в условиях ИК представлен в табл. 3.

Техника оперативного вмешательства. Доступ к ТК выполнялся по общепринятой методике: после выполненной срединной стернотомии и Т-образного рассечения перикарда подключали аппарат искусственного кровообращения (АИК) с помощью канюляции аорты и изолированной канюляции верхней и нижней полой вены. После начала ИК производили через правопредсердный разрез. Остановку сердечной деятельности и защиту миокарда во время проведения основного этапа операции достигали путем фармакохолодовой кардиopleгии с использованием кардиopleгического раствора Кустодиол (из расчета 1500 мл на 60 мин пережатия аорты). В большинстве случаев раствор вводили в корень аорты. Среднее время пережатия аорты составило $57,4 \pm 6,2$ мин, продолжительность ИК – $71,5 \pm 7,6$ мин. У 15 пациентов коррекция клапанной патологии выполнялась на работающем сердце в условиях параллельного ИК ($39,4 \pm 7,4$ мин).

Часть основного этапа операции представлена на рис. 2.

С целью выработки дифференцированного подхода к выбору метода хирургического лечения инфицированных электродов ИСУ нами была проведена сравнительная оценка характера послеоперационных осложнений, госпитальной летальности, а также функционального состояния сердца в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

Результаты

В 1-й группе в госпитальном периоде погибли 2 больных, госпитальная летальность составила 3,22%. Причины смерти первого больного – геморрагический шок и развившаяся острая сердечная недостаточность (ОСН). Массивная кровопотеря явилась следствием перфорации правого желудочка в ходе вмешательства. Несмотря на выполнение экстренного хирургического вмешательства – стернотомии и ушивание раны правого желудочка сердца, развилась ОСН, которая привела к смерти пациента на 2-е сутки после вмешательства.

Причиной смерти второго больного было повреждение (около 2 см) правого предсердия с переходом на нижнюю полую вену в месте фиксации петли электрода. Была выполнена экстренная стернотомия, проведено ушивание разрыва стенки предсердия. Смерть пациента наступила вследствие геморрагического шока.



Рис. 2. Удаление эндокардиального электрода с массивными вегетациями

Fig. 2. Removal of the endocardial electrode with massive vegetations

Во 2-й группе в госпитальном периоде погиб 1 больной, госпитальная летальность составила 2,70%. Причиной смерти явилось профузное легочное кровотечение, развившееся на 10-е послеоперационные сутки. На аутопсии выявлена обширная зона пневмонии с распадом легочной ткани.

Характер послеоперационных осложнений представлен в табл. 4.

В раннем послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы осложнений не наблюдалось, гемодинамические показатели были в норме. Рана заживала первичным натяжением. Пациенты были выписаны из стационара на 3–5-е сутки. У 3 пациентов 2-й группы развился синдром полиорганной недостаточности; у 2 – тампонада сердца, которая в одном случае потребовала выполнения рестернотомии; в другом случае развилось послеоперационное кровотечение, которое удалось купировать консервативно, и в третьем случае – серозный медиастенит, потребовавший выполнения рестернотомии с остеосинтезом грудины.

Оценка эффективности функции ТК после выполненной пластической коррекции в раннем послеоперационном периоде во 2-й группе пациентов была выполнена методом трансторакальной эхокардиографии. Результаты показали, что регургитация на клапане I степени была отмечена у 8 (21,6%) больных, I–II степени – у 3 (8,1%); у 26 (70,3%) больных регургитации на клапане не выявлено. Пиковый градиент на реконструированном ТК в послеоперационном периоде составил $6,2 \pm 1,7$ мм рт.ст., средний – $2,8 \pm 0,75$ мм рт.ст. Размеры фиброзного кольца ТК после коррекции составили в среднем $30,8 \pm 2,5$ (от 28 до 35) мм. Снизились показатели расчетного давления в правом желудочке с $44,0 \pm 8,4$ до $32,0 \pm 7,3$ мм рт.ст. ($p \leq 0,05$).

Таблица 4. Послеоперационные осложнения у больных

Характер осложнения	1 группа (число/%)	2 группа (число/%)
Синдром полиорганной недостаточности	0 (0)	3 (8,1)
Тампонада сердца	2 (3,22)	2 (5,4)
Послеоперационное кровотечение	0 (0)	1 (2,7)
Серозный медиастинит	0 (0)	1 (2,7)
Окклюзия венозного доступа	1 (1,61)	0 (0)
Перфорация правого желудочка	1 (1,61)	0 (0)
Перфорация правого предсердия с переходом на верхнюю полую вену	1 (1,61)	0 (0)
Общее число осложнений	5 (8,06)	7 (18,9%)

Из 96 пациентов, выписанных из клиники, удалось проследить судьбу 79, что составило 82,3%. Все пациенты не предъявляли существенных жалоб и относились к I–II ФК по NYHA. В отдаленные сроки после операции погибли 3 пациента, отдаленная летальность в общей группе составила 3,13%. Причиной смерти явились: в одном случае – тромбозом легочной артерии, во втором – острый переднеперегородочный инфаркт миокарда, в третьем случае пациент продолжил прием наркотических препаратов и погиб от передозировки наркотиков.

Обсуждение

В исследовании J.Z. Lee и соавт. (2022), основанном на результатах выполнения ТЭЭ у 12 999 пациентов по поводу инфекционных осложнений, ассоциированных с имплантацией ИСУ, показано, что отсроченное выполнение ТЭЭ в данной группе пациентов было связано с повышенной внутрибольничной смертностью (до 8,3% по сравнению с группой раннего выполнения ТЭЭ – 3,5%), более высоким числом осложнений и продолжительностью пребывания в стационаре [22].

Эти данные аналогичны результатам, опубликованным в одноцентровых исследованиях [23–25]. В одноцентровом исследовании, включавшем 233 пациента, отсроченная ТЭЭ была связана с увеличением госпитальной летальности до 12% [23]. Кроме того, была зарегистрирована повышенная смертность через 1 год после ТЭЭ у пациентов, перенесших отсроченное удаление по сравнению с теми, кто перенес более раннюю процедуру. Другое ретроспективное исследование, включавшее 416 пациентов, также показало, что отсроченное выполнение ТЭЭ ассоциировалось с 3-кратным увеличением годовой смертности [23]. В исследовании 52 пациентов с инфекцией устройства ТЭЭ проводили в течение 3 дней после госпитализации, что ассоциировалось с более низкой внутрибольничной смертностью [24]. Данные исследования LExISop показали, что госпитальная летальность увеличивается с 0,3% у неинфицированных пациентов до 3% у инфицированных пациентов [25].

Полученные нами данные выполнения ТЭЭ у 67 больных по поводу инфекционных осложнений, ассоциированных с имплантацией ИСУ, выявили госпитальную летальность в 3,22% случаев, что соответствует данным, приводимым большинством исследователей. Учитывая, что сроки выполнения ТЭЭ от момента начала инфекции составляли от 7 дней до 5 лет (средняя – 1,73 года или 634 дня), а это, по данным большинства авторов, относится к отсроченным вмешательствам, результаты можно признать вполне удовлетворительными. Кроме этого, отдаленная госпитальная летальность составила 3,13%, что также можно признать хорошим результатом проведенного лечения.

Хотя в современных руководствах рекомендуется более раннее и полное удаление инфицированного устройства у пациентов [26], присутствует определенная нерешительность в отношении ранней ТЭЭ в пользу первоначальных испытаний противомикробной терапии. Несмотря на то что ТЭЭ может привести к процедурным осложнениям, летальному исходу, консервативная терапия только с антибиотиками значимо связана с увеличением летальности [27]. Потребуются дальнейшие исследования для изучения причин, по которым, несмотря на рекомендацию класса I выполнения ТЭЭ для лечения девайс-инфекций, до сих пор существует практика первоначального проведения антибактериальной терапии у некоторых пациентов.

Первое сообщение в России об оперативном лечении больного электродным эндокардитом с удалением электродов принадлежит Ю.Л. Шевченко и соавт. [28]. Позднее А.П. Медведев и соавт. [29] сообщили об оперативном лечении уже 22 больных с ЭКС-индуцированным ИЗ с послеоперационной летальностью 4,5%.

Данные, приводимые в исследовании М.В. Рязанова и соавт. (2019), свидетельствуют, что при наличии крупных вегетаций и/или поражения трикуспидального клапана, а также при необходимости коррекции сочетанной патологии следует выполнять открытые операции [30]. Все операции на ТК необходимо проводить только в условиях ИК. На основании проведенных исследований делается

Вывод, что, несмотря на серьезные разрушения внутрисердечных структур в условиях активного электрод-индуцированного ИЭ, возможна адекватная коррекция различных повреждений сердца, позволяющих улучшить результаты лечения этой группы тяжелых, в прошлом обреченных больных. Выбор объема операции при электрод-индуцированном ИЭ зависит от локализации и распространенности инфекционного процесса.

В анализируемом нами материале операции с ИК были выполнены у 37 пациентов, госпитальная летальность составила 2,70%, общее число послеоперационных осложнений составляло 18,9%, что также следует признать удовлетворительным результатом лечения этой крайне тяжелой группы больных.

Литература

1. Rundstrom H., Kennergren C., Andersson R. et al. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg // *Scand. J. Infect. Dis.* 2004. Vol. 36, N 9. P. 674-679. DOI: <https://doi.org/10.1080/09565400410022611>
2. Greenspon A.J., Patel J.D., Lau E. et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008 // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58, N 10. P. 1001-1006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.033>
3. Baddour L.M., Epstein A.E., Erickson C.C. et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2010. Vol. 121, N 3. P. 458-477. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192665>
4. Baddour L.M., Bettmann M.A., Boiger A.F. et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections // *Circulation*. 2003. Vol. 108, N 26. P. 2015-2031. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000082021.57771.47>
5. Usilan D.Z., Sohail M.R., St Sauver J.L. et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167, N 7. P. 669-675. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.7.669>
6. Nof E., Epstein L.M. Complications of cardiac implants: handling device infections // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, N 3. P. 229-236. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs352>
7. Sohail M.R., Usilan D.Z., Khan A.H. et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49, N 18. P. 1851-1859. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.072>
8. Klug D., Balde M., Pavin D. et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study // *Circulation*. 2007. Vol. 116, N 12. P. 1349-1355. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678664>
9. Sohail M.R., Usilan D.Z., Khan A.H. et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection // *Mayo Clin. Proc.* 2008. Vol. 83, N 1. P. 46-53. DOI: <https://doi.org/10.4065/83.1.46>
10. Wilkoff B.L., Love C.J., Byrd C.L. et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA) // *Heart Rhythm*. 2009. Vol. 6, N 7. P. 1085-1104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.05.020>
11. del Rio A., Anguera I., Miro J.M. et al. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrolead extraction on outcome // *Chest*. 2003. Vol. 124, N 4. P. 1451-1459. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.124.4.1451>
12. Sohail M.R., Usilan D.Z., Khan A.H. et al. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection // *Clin. Infect. Dis.* 2007. Vol. 45, N 2. P. 166-173. DOI: <https://doi.org/10.1086/518889>
13. Pichlmair M., Knigina L., Kutschka I. et al. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 142, N 6. P. 1482-1490. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtc.2010.11.059>
14. Grammes J.A., Schulze C.M., Al Batineh M. et al. Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55, N 9. P. 886-894. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.034>

Заключение

При выборе метода лечения пациентов с инфекцией имплантированных в сердце устройств необходимо проведение дифференцированного подхода. При наличии электрод-ассоциированных свищей в области ложа ЭКС в течение 1 мес с момента диагностики инфекционного осложнения, а также начинающихся пролежней ложа антиаритмического устройства, возраст электродов которых составляет менее 15 лет, показано выполнение трансвенозной экстракции электродов. При наличии электрод-ассоциированного ИЭ, возраста электродов более 15 лет, наличии вегетаций на электродах более 2 см и нарушении функции трехстворчатого клапана с прогрессирующей СН показано выполнение операций в условиях ИК.

15. Maytin M., Jones S.O., Epstein L.M. Long-term mortality after transvenous lead extraction // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012. Vol. 5, N 2. P. 252-257. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.965277>
16. Di Cori A., Bongioni M.G., Zucchi G. et al. Transvenous extraction performance of expanded polytetrafluoroethylene covered ICD leads in comparison to traditional ICD leads in humans // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2010. Vol. 33, N 11. P. 1376-1381. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02679.x>
17. Di Cori A., Bongioni M.G., Zucchi G. et al. Large, single-center experience in transvenous coronary sinus lead extraction: procedural outcomes and predictors for mechanical dilatation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012. Vol. 35, N 2. P. 215-222. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03273.x>
18. Maytin M., Carrillo R.G., Baidano P. et al. Multicenter experience with transvenous lead extraction of active fixation coronary sinus leads // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012. Vol. 35, N 6. P. 641-647. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03353.x>
19. Deharo J.C., Bongioni M.G., Rozkovec A. et al. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper // *Europace*. 2012. Vol. 14, N 1. P. 124-134. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eur338>
20. Meier-Ewert H.K., Gray M.E., John R.M. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction // *Am. Heart J.* 2003. Vol. 146, N 2. P. 339-344. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00188-1](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00188-1)
21. Ruttman E., Hangler H.B., Kilo J. et al. Transvenous pacemaker lead removal is safe and effective even in large vegetations: an analysis of 53 cases of pacemaker lead endocarditis // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2006. Vol. 29, N 3. P. 231-236. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00328.x>
22. Lee J.Z., Majumdar M., Kumar A. et al. Impact of timing of transvenous lead removal on outcomes in infected cardiac implantable electronic devices // *Heart Rhythm*. 2022. Vol. 19, N 5. P. 768-775. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.12.023>
23. Lin A.Y., Saul T., Aldeas O.M. et al. Early versus delayed lead extraction in patients with infected cardiovascular implantable electronic devices // *JACC Clin. Electrophysiol.* 2021. Vol. 7, N 6. P. 755-763. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.003>
24. Viganio F., O'Donoghue S., Eldadah Z. et al. Effect of early diagnosis and treatment with percutaneous lead extraction on survival in patients with cardiac device infections // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 109, N 10. P. 1466-1471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.360>
25. Wazni O., Epstein L.M., Carrillo R.G. et al. Lead extraction in the contemporary setting: the LExiCon study: an observational retrospective study of consecutive laser lead extractions // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55, N 6. P. 579-586. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.070>
26. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Wilkoff B.L. et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction // *Heart Rhythm*. 2017. Vol. 14, N 12. P. 503-551. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.001>
27. Le K.Y., Sohail M.R., Friedman P.A. et al. Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections // *Heart Rhythm*. 2011. Vol. 8, N 11. P. 1678-1685. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.05.015>
28. Шевченко Ю.А., Стрелкин А.В., Попов А.В., Ивашкин В.Т., Бохерия О.А., Драпкина О.М. и др. Клиническое наблюдение течения электрода инфекционного эндокардита // *Клиническая медицина*. 2005. № 5. С. 66-68.

29. Медведев А.П., Косогов А.Я., Лазарев В.Н., Немирова С.В., Лашманов Д.И., Айвазян С.А. Сложная реконструктивная операция на ТК при инфекционном эндокардите и электроном сепсисе // Бюллетень НЦССХ имени А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2009. № 5. С. 72-73.

30. Рязанов М.В., Медведев А.П., Жимцов Д.Д., Большукин Г.В., Пичугин В.В., Бринкин Ю.Д. и др. Современная стратегия комплексного лечения электрод-индуцированного инфекционного эндокардита // Анналы аритмологии. 2019. Т. 16. № 2. С. 64-70. DOI: <https://doi.org/10.15275/annaritm.2019.2.1>

References

- Rundstrom H., Kennergren C., Andersson R., et al. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36 (9): 674-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365540410022611>
- Greenspon A.J., Patel J.D., Lau E., et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58 (10): 1001-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.033>
- Baddour L.M., Epstein A.E., Erickson C.C., et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121 (3): 458-77. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192665>
- Baddour L.M., Bettmann M.A., Bolger A.F., et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation*. 2003; 108 (16): 2015-31. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000093201.57771.47>
- Usian D.Z., Sohail M.R., St Sauver J.L., et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (7): 669-75. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.7.669>
- Nof E., Epstein L.M. Complications of cardiac implants: handling device infections. *Eur Heart J*. 2013; 34 (3): 229-36. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs352>
- Sohail M.R., Usian D.Z., Khan A.H., et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (18): 1851-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.072>
- Klug D., Balde M., Pavin D., et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation*. 2007; 116 (12): 1349-55. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678664>
- Sohail M.R., Usian D.Z., Khan A.H., et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83 (1): 46-53. DOI: <https://doi.org/10.4065/83.1.46>
- Wilcock B.L., Love C.J., Byrd C.L., et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm*. 2009; 6 (7): 1085-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.05.020>
- del Rio A., Anguera I., Miro J.M., et al. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest*. 2003; 124 (4): 1451-9. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.124.4.1451>
- Sohail M.R., Usian D.Z., Khan A.H., et al. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (2): 166-73. DOI: <https://doi.org/10.1086/518889>
- Pichlmaier M., Knigina L., Kutschka I., et al. Complete remission as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142 (6): 1482-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.11.059>
- Grammes J.A., Schulze C.M., Al Bataineh M., et al. Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (9): 886-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.034>
- Maytin M., Jones S.O., Epstein L.M. Long-term mortality after transvenous lead extraction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5 (2): 252-7. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.965277>
- Di Cori A., Bongioni M.G., Zucchelli G., et al. Transvenous extraction performance of expanded polytetrafluoroethylene covered ICD leads in comparison to traditional ICD leads in humans. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33 (11): 1376-81. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02679.x>
- Di Cori A., Bongioni M.G., Zucchelli G., et al. Large, single-center experience in transvenous coronary sinus lead extraction: procedural outcomes and predictors for mechanical dilatation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35 (2): 215-22. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03273.x>
- Maytin M., Carrillo R.G., Baltodano P., et al. Multicenter experience with transvenous lead extraction of active fixation coronary sinus leads. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35 (6): 641-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03353.x>
- Deharo J.C., Bongioni M.G., Rozkovec A., et al. Pathways for training and accreditation for transvenous lead extraction: a European Heart Rhythm Association position paper. *Europace*. 2012; 14 (1): 124-34. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/eur338>
- Meier-Ewert H.K., Gray M.E., John R.M. Endocardial pacemaker or defibrillator lead with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J*. 2003; 146 (2): 339-44. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00188-1](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00188-1)
- Ruttmann E., Hangler H.B., Kilo J., et al. Transvenous pacemaker lead removal is safe and effective even in large vegetations: an analysis of 53 cases of pacemaker lead endocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; 29 (3): 231-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00328.x>
- Lee J.Z., Majumdar M., Kumar A., et al. Impact of timing of transvenous lead removal on outcomes in infected cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2022; 19 (5): 768-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.12.023>
- Lin A.Y., Saul T., Alkass O.M., et al. Early versus delayed lead extraction in patients with infected cardiovascular implantable electronic devices. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021; 7 (6): 755-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.003>
- Viganego F., O'Donoghue S., Eidadah Z., et al. Effect of early diagnosis and treatment with percutaneous lead extraction on survival in patients with cardiac device infections. *Am J Cardiol*. 2012; 109 (10): 1466-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.360>
- Wazni O., Epstein L.M., Carrillo R.G., et al. Lead extraction in the contemporary setting: the LExiCon study: an observational retrospective study of consecutive laser lead extractions. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (6): 579-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.070>
- Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Wilcock B.L., et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm*. 2017; 14 (12): 503-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.09.001>
- Le K.Y., Sohail M.R., Friedman P.A., et al. Impact of timing of device removal on mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Heart Rhythm*. 2011; 8 (11): 1678-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.05.015>
- Shevchenko Yu.L., Stonogin A.V., Popov L.V., et al. Clinical observation of the course of electrode infective endocarditis. *Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]*. 2005; (5): 66-8. (in Russian)
- Medvedev A.P., Kosonogov A.Ya., Lazarev V.N., et al. Complicated reconstructive surgery on the TC in infective endocarditis and electrode sepsis. *Byulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya [Bulletin of the Scientific Center of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev RAMS. Cardiovascular Diseases]*. 2009; (5): 72-3. (in Russian)
- Ryazanov M.V., Medvedev A.P., Zhil'tsov D.D., et al. Modern strategy of complex treatment of electrode-induced infective endocarditis. *Annaly aritmologii [Annals of Arrhythmology]*. 2019. 16 (2): 64-70. DOI: <https://doi.org/10.15275/annaritm.2019.2.1> (in Russian)

Клинические и нейрофизиологические результаты транскатетерной имплантации аортального клапана

Тарасова И.В., Тарасов Р.С., Сырова И.Д., Соснина А.С., Куприянова Д.С., Колесников А.Ю., Трубникова О.А., Ганюков В.И.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Тарасова Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии НИИ КПССЗ (Кемерово, Российская Федерация)
E-mail: iriz78@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6391-0170>

Ключевые слова:

транскатетерная имплантация аортального клапана; нейрофизиологический статус; послеоперационная когнитивная дисфункция; электроэнцефалография

Цель – изучение клинических и нейрофизиологических показателей пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана (ТИАК).

Материал и методы. В настоящее исследование, согласно критериям включения, вошли 30 пациентов (из них 26 женщин), медиана возраста 75 лет. Помимо стандартного клинического обследования, всем пациентам за 1–2 дня до вмешательства и на 5–7-е сутки после ТИАК проводилось нейрофизиологическое обследование с использованием Монреальской шкалы когнитивной дисфункции (MoCA), расширенного нейропсихологического тестирования и цифровой электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Результаты. При проведении ТИАК в 10% случаев ($n=3$) в аортальную позицию имплантировался транскатетерный баллон-расширяемый клапан (Sapien XT), тогда как у 90% пациентов использовались самораскрывающиеся протезы (Acurate, EvolutR, Portico). Большинство пациентов ($n=29$) оперировались с использованием локальной анестезии (1 случай – общая анестезия с искусственной вентиляцией легких). Длительность госпитального периода и нахождения пациентов в отделении реанимации не превысили 10 и 2 дней соответственно. На протяжении периода наблюдения в госпитальном периоде ТИАК не отмечено неблагоприятных кардиоваскулярных событий. В 3 случаях (10%) в госпитальном периоде ТИАК потребовалась имплантация постоянного электрокардиостимулятора в связи с развитием значимых нарушений атриовентрикулярной проводимости. Расширенное нейропсихологическое тестирование позволило выявить послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД) в 80% случаев ($n=24$). Ухудшение исполнительных функций наблюдалось у 26 (87%) пациентов, комбинация снижения исполнительных функций и кратковременной памяти – у 18 (60%). По данным ЭЭГ пациенты демонстрировали признаки корковой дисфункции после проведения ТИАК с увеличением показателей тета (4–8 Гц) и низкочастотной альфа-активности (8–10 Гц) по сравнению с предоперационным уровнем.

Заключение. В настоящем исследовании, несмотря на удовлетворительные клинические результаты процедуры ТИАК, выявлена высокая частота ПОКД с преимущественным ухудшением исполнительных функций и кратковременной памяти, а также проявления корковой дисфункции в виде увеличения медленноволновой ЭЭГ-активности. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения особенностей работы мозга под воздействием факторов, сопровождающих ТИАК, и повышения ее безопасности для когнитивного функционирования пациентов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках поискового научного исследования «Эндоваскулярные, гибридные, экстракорпоральные технологии профилактики и лечения патологии сердца и сосудов в кардиохирургии» № 0419-2023-0002.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тарасова И.В., Тарасов Р.С., Сырова И.Д., Соснина А.С., Куприянова Д.С., Колесников А.Ю., Трубникова О.А., Ганюков В.И. Клинические и нейрофизиологические результаты транскатетерной имплантации аортального клапана // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 57–67. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-57-67>

Статья поступила в редакцию 10.05.2022. Принята в печать 01.08.2023.

Clinical and neurophysiological results of transcatheter aortic valve implantation

CORRESPONDENCE

Irina V. Tarasova – MD, Leading
Researcher, Laboratory of
Neurovascular Pathology,
Department of Clinical Cardiology,
Research Institute for Complex
Issues of Cardiovascular Diseases
(Kemerovo, Russian Federation)
E-mail: iriz78@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6391-0170>

Keywords:

transcatheter aortic
valve implantation;
neurophysiological
status; postoperative
cognitive dysfunction;
electroencephalography

Tarasova I.V., Tarasov R.S., Syrova I.D., Sosnina A.S., Kupriyanova D.S., Kolesnikov A.Yu.,
Trubnikova O.A., Ganyukov V.I.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002, Kemerovo, Russian Federation

Aim – to evaluate the clinical and neurophysiological parameters of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

Material and methods. The present study included 30 patients (26 of them women), according to the inclusion criteria, median age was 75 years. Additionally, to the standard clinical examination, all patients underwent a neurophysiological examination using with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), extended neuropsychological testing, and digital electroencephalography (EEG) 1–2 days before the and at 5–7 days after TAVI.

Results. A balloon-expandable type of transcatheter valve (Sapien XT) was implanted in the aortic position in 10% of cases ($n=3$), while self-expanding valve (Acurate, EvolutR, Portico) were used in 90% of TAVI patients. Almost all patients ($n=29$) underwent surgery under local anaesthesia (1 case – general anaesthesia with mechanical ventilation). The duration of the hospital period and the intensive care stay in patients did not exceed 10 and 2 days, respectively. There were no adverse cardiovascular events during the in-hospital period of TAVI. In three cases (10%) during the hospitalization period of TAVI, implantation of a permanent pacemaker was required as a result of the development of significant atrioventricular conduction disorders. Extended neuropsychological testing revealed postoperative cognitive dysfunction (POCD) in 80% of cases ($n=24$). Deterioration of executive functions was observed in 26 (87%) patients. A combination of decreased executive functions and short-term memory – in 18 (60%). According to EEG data, patients showed signs of cortical dysfunction after TAVI with an increase in theta (4–8 Hz) and low-frequency alpha activity (8–10 Hz) compared with the preoperative level.

Conclusion. Despite the satisfactory clinical outcomes of the TAVI procedure, a high incidence of POCD was revealed with a predominant deterioration in executive functions and short-term memory, as well as manifestations of cortical dysfunction in the form of an increase in slow-wave EEG activity. The obtained data point to the need for further study of the brain functioning under the influence of factors accompanying TAVI and increasing its safety for the cognitive functioning of patients.

Funding. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as part of the exploratory research study “Endovascular, hybrid, extracorporeal technologies for the prevention and treatment of heart and vascular pathology in cardiac surgery” No. 0419-2023-0002.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Tarasova I.V., Tarasov R.S., Syrova I.D., Sosnina A.S., Kupriyanova D.S., Kolesnikov A.Yu., Trubnikova O.A., Ganyukov V.I. Clinical and neurophysiological outcomes of transcatheter aortic valve implantation. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 57–67. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-57-67> (in Russian)

Received 10.05.2023. **Accepted** 01.08.2023.

Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) как малоинвазивное вмешательство на клапанах сердца имеет ряд преимуществ у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском по сравнению с открытой хирургией [1]. По результатам анализа, выполненного в США по итогам 2021 г., ТИАК в коррекции дегенеративного аортального стеноза выбиралось для 88%

пациентов, тогда как лишь у 12% больных выполнялась кардиохирургическая операция с применением искусственного кровообращения (ИК) [2–4].

Вместе с тем при ТИАК наблюдается высокая частота эмболии сосудов головного мозга [5–7]. Помимо эмболии сосудов головного мозга, церебральная гипоперфузия, вызванная сверхчастой стимуляцией желудочков при баллонной вальвуло-

пластике, и в ряде случаев при установке клапана (180–200 в минуту) может способствовать ишемии клеток мозга или усугублять уже существующую когнитивную дисфункцию. Сверхчастая желудочковая стимуляция во время дилатации клапана и имплантации нового аортального клапана приводит к значительной гипотензии церебрального перфузионного давления, но влияние продолжительности и степени такой гипоперфузии мозга на его повреждение пока неясно.

Известно, что пациенты, идущие на транскатетерные вмешательства, имеют более тяжелую коморбидность, более старший возраст и исходно сниженный когнитивный статус [8–10]. Высокая коморбидность таких пациентов создает дополнительные предпосылки для развития периперационного мозгового повреждения. Хроническая фибрилляция предсердий, заболевания периферических сосудов и перенесенные инсульты являются предикторами неблагоприятных цереброваскулярных событий и в отдаленном периоде ТИАК.

Неврологическая дисфункция после ТИАК имеет различные клинические проявления. Наиболее критические осложнения – это острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и диффузное повреждение нейронов: делирий раннего послеоперационного периода и послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) [7, 11].

ПОКД – это нарушения способности к обучению и памяти, расстройства внимания и других когнитивных функций, возникающие после проведения операций и общей анестезии по сравнению с исходным дооперационным уровнем [12, 13]. Неврологические проявления осложняют течение послеоперационного периода, увеличивают продолжительность пребывания пациента в стационаре, затрудняют восстановительный процесс, а зачастую и способность к возврату трудовой деятельности, что увеличивает финансовую нагрузку системы государственного здравоохранения [13, 14].

Более широкое внедрение в клиническую практику процедуры ТИАК и ее динамическое развитие с применением систем противоземболической защиты требует обновления и уточнения риска развития неврологических событий и их последствий. Между тем безопасность и эффективность проводимого вмешательства для состояния мозговых функций можно оценить с помощью современных нейрофизиологических методов, таких как цифровая многоканальная электроэнцефалография (ЭЭГ), и расширенного нейропсихологического тестирования. Локализация и степень выраженности изменений электрической активности головного мозга, как и структура нарушений в когнитивных доменах у пациентов с ТИАК, может выявить наиболее уязвимые к периперационному повреждению регионы коры мозга.

Таким образом, изучение периперационного мозгового повреждения, ассоциированного с ТИАК, представляется перспективным направлением как в разработке новых подходов к профилактике когнитивных нарушений, так и для расширения представлений о механизмах функционирования головного мозга в норме и при патологии.

Цель настоящего исследования – изучение клинических и нейрофизиологических показателей пациентов, перенесших ТИАК.

Материал и методы

Сбор данных проводился с декабря 2021 г. по февраль 2023 г., за этот период времени в НИИ КПССЗ было проведено 61 ТИАК. В соответствии с критериями включения и исключения были отобраны 30 пациентов, поступивших в клинику для выполнения плановой процедуры ТИАК. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Дизайн исследования получил одобрение локального этического комитета НИИ КПССЗ. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Критерии для включения в исследование: решение мультидисциплинарного консилиума о транскатетерной коррекции дегенеративного аортального стеноза, возраст до 85 лет, добровольное информированное согласие пациента.

Критерии исключения:

- 1) наличие неврологических (опухоль головного мозга, тяжелые травмы головы, эпилепсия) или психиатрических расстройств, которые могут вызывать когнитивный дефицит и/или патологические изменения мозговой активности;
- 2) сумма баллов по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA) <18;
- 3) пациенты с выраженной депрессивной симптоматикой ≤ 20 баллов по шкале BDI-II;
- 4) наличие тяжелой коморбидной патологии (выраженная почечная и печеночная недостаточность, онкопатология, ограничивающая ожидаемую продолжительность жизни менее 12 мес, токсичные и инфекционные заболевания);
- 5) злоупотребление алкоголем или психотропными препаратами;
- 6) отказ пациента от начала или продолжения исследования.

В до- и послеоперационном периоде пациенты получали терапию, соответствующую общим принципам лечения клапанной патологии [15].

Клинико-демографические данные пациентов представлены в табл. 1. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 75 лет,

Таблица 1. Предоперационные клиничко-демографические характеристики пациентов

Характеристика			Пациенты (n=30)
Возраст, годы, Me [Q25; Q75]			75 [71; 79]
Пол, n (%)	Женщины		26 (87)
	Мужчины		4 (13)
Сопутствующая патология, n (%)	Ишемическая болезнь сердца		24 (80)
	Ранее проведенная реваскуляризация миокарда	ЧКВ*	14 (47)
		КШ**	4 (13)
	Значимые поражения коронарных артерий (стеноз ≥70%)		9 (30)
	Мультифокальный атеросклероз***		15 (50)
	Сахарный диабет 2-го типа		10 (33)
	ОНМК в анамнезе		7 (23)
	Постоянный электрокардиостимулятор		1 (3)
Онкопатология		5 (17)	
Хроническая сердечная недостаточность (ФК NYHA), n (%)	II		13 (43)
	III		16 (54)
	IV		1 (3)
Сердечная астма, n (%)			3 (10)
Асцит, n (%)			0 (0)
Хроническая болезнь почек, n (%)	1		2 (7)
	2		8 (27)
	3a		9 (30)
	3b		9 (30)
	4		2 (6)
	5		0 (0)
Хирургический риск по шкале EuroScore II, Me [Q25; Q75]			3 [2; 5,5]
Данные эхокардиографии	Фракция выброса левого желудочка, %, Me [Q25; Q75]		64 [61; 68]
	Площадь открытия аортального клапана, см², Me [Q25; Q75]		0,6 [0,5; 0,7]
	Максимальная скорость на аортальном клапане, см/с, Me [Q25; Q75]		456 [426; 491]
	Градиент давления, мм рт.ст., Me [Q25; Q75]	Максимальный	84 [73; 95]
		Средний	50,5 [44; 58]
	Регургитация других клапанов, ≥II степени, n (%)	Митральный клапан	21 (70)
		Трикуспидальный клапан	15 (50)
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст., Me [Q25; Q75]			37 [29; 50]
Данные когнитивного и психоэмоционального скрининга	MoCA, баллы, Me [Q25; Q75]		24 [21; 25]
	Когнитивные расстройства, n (%)	Нет	6 (20)
		Умеренное	13 (43)
		Тяжелое	11 (37)
	Опросник Бек-II, баллы, Me [Q25; Q75]		4 [3; 8]
	Опросник Спилбергера-Ханина, баллы, Me [Q25; Q75]	Личностная тревожность	46,5 [42; 53]
Ситуативная тревожность		21,5 [18; 28]	

Примечание. * – чрескожное коронарное вмешательство; ** – коронарное шунтирование; *** – поражение двух артериальных сосудистых бассейнов (коронарного, брахицефального, артерий нижних конечностей) и более со степенью стеноза $\geq 50\%$.

доминировали больные женского пола (87%). Из общего количества пациентов (n=30) в 26 случаях дегенеративному аортальному стенозу сопутствовала ишемическая болезнь сердца (ИБС) с наличием окклюзионно-стенотических поражений коронарных артерий, по поводу чего 18 пациентов (60% общего количества случаев) перенесли реваскуляризацию миокарда. Каждый 4-й пациент (23%) имел резидуальные явления, перенесенного в прошлом ОНМК, каждый 3-й (33%) страдал сахарным диабетом, в половине случаев имело место поражение 2 и более артериальных сосудистых бассейнов (коронарного, брахицефального, артерий нижних

конечностей) и более со степенью стеноза $\geq 50\%$. Важно отметить, что в 5 (17%) случаях больные имели онкопатологию, что было одним из факторов выбора транскатетерной технологии коррекции аортального стеноза; у 57% пациентов отмечалась выраженная клиническая картина ХСН (III–IV функциональный класс по Нью-Йоркской классификации кардиологов). 65% больных страдали хронической болезнью почек III и IV стадии. Медиана хирургического риска, оцененного при помощи шкалы EuroScore II, составила 3%, что формально соответствует промежуточному риску летального исхода при выполнении операции с ИК, однако в каждом случае, выбирая

ТИАК вместо открытого протезирования, кардио-командой учитывался выраженный коморбидный фон пациентов, который мог в значительной степени исказить результаты открытой операции. Представленная в настоящем исследовании выборка пациентов характеризовалась удовлетворительными показателями глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка и критериями тяжелого аортального стеноза по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).

Перед включением в исследование все пациенты проходили стандартное неврологическое и скрининговое нейропсихологическое исследование с помощью MoCA, оценивались выраженность депрессивных симптомов по шкале BDI-II и уровень личностной и ситуативной тревожности, согласно опроснику Спилберга-Ханина (см. табл. 1).

Расширенное нейропсихологическое тестирование проводилось за 1–2 дня до ТИАК с использованием психометрического комплекса Status PF, адаптированного для выборки кардиохирургических пациентов [13]. На 5–7-е сутки послеоперационного периода ТИАК тестирование проводилось только с помощью комплекса Status PF, при этом выполнялся анализ индивидуальной динамики полученных когнитивных показателей как их процентное изменение, рассчитываемое по формуле:

$$\left(\frac{\text{исходное значение} - \text{послеоперационное значение показателя}}{\text{исходное значение}} \times 100\% \right)$$

При снижении нейропсихологических показателей после операции на 20% по сравнению с дооперационными в 20% тестах из тестовой батареи Status PF у пациента диагностировалась ПОКД [12].

Наряду с расширенным нейропсихологическим тестированием в те же периоды до и после ТИАК проводились исследования показателей электрической активности коры головного мозга. ЭЭГ высокого разрешения (62 канала, полоса пропускания 0,1–50,0 Гц) при закрытых глазах регистрировалась монополярно с помощью программы Scan 4.5, многоканального усилителя Neuvo (Compumedics, Charlotte, NC, USA) и модифицированной 64-канальной шапочки со встроенными Ag/AgCl электродами (QuickCap; Neurosoft, El Paso, TX, USA). Исследование проходило в первой половине дня, в условиях свето- и шумоизолированного помещения, пациенты находились в состоянии покоя в положении сидя. Подробное описание условий регистрации ЭЭГ и постобработки приведено здесь [13]. С использованием быстрого преобразования Фурье в частотной полосе от 4 до 13 Гц рассчитывались суммарные показатели мощности биопотенциалов ЭЭГ.

Программное обеспечение STATISTICA 10 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) применяли для статистической обра-

ботки результатов исследования. Проверка нормальности распределения выборки была проведена по критерию Шапиро–Уилка, большинство показателей распределены ненормально. Количественные клиничко-демографические параметры и показатели когнитивного статуса представлены в виде Me [Q25; Q75], качественные – n (%). Непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых переменных использовали для оценки изменений когнитивных показателей. Показатели ЭЭГ логарифмировали для нормализации распределения, они представлены как $M \pm SE$ и далее анализировались с использованием дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA).

Результаты

Процедура ТИАК у всех пациентов выполнялась планомерно. Периоперационная характеристика пациентов демонстрируется в табл. 2. Лишь в 10% случаев ($n=3$) в аортальную позицию имплантировался баллон-расширяемый транскатетерный клапан (Sapien XT), тогда как у 90% больных были использованы 3 вида самораскрывающихся протезов (Acurate, EvolutR, Portico). Во всех случаях перед имплантацией протеза применялась баллонная вальвулопластика (медиана диаметра баллона 22 мм) в условиях сверхчастой кардиостимуляции со снижением систолического артериального давления до 50 мм рт.ст. на 10–20 с. С учетом стремления команды рентгенэндоваскулярных специалистов к минимизации инвазивного подхода к выполнению вмешательства в 83% случаев ($n=25$) сверхчастая кардиостимуляция выполнялась при помощи сверхжесткого проводника, установленного в левом желудочке для проведения по нему баллонных катетеров и системы доставки клапана, и только в 5 случаях для кардиостимуляции использовали специально установленный в правый желудочек электрод.

Применение общей анестезии с искусственной вентиляцией легких было необходимо в 1 из 30 случаев, тогда как 29 пациентов оперировались с использованием локальной анестезии в сочетании с седацией и внутривенной анальгезией. Всем пациентам при обеспечении артериального доступа для заведения системы доставки клапана применялся пункционный способ с предустановкой эндоваскулярных ушивающих устройств (ProGlide в количестве 2 устройств на один доступ). В 37% случаев ($n=11$) после ТИАК потребовалось выполнение постдилатации стента клапана баллонным катетером, что проводилось в условиях сверхчастой кардиостимуляции в связи с выраженным остаточным градиентом на клапане после его установки или значительной параклапанной регургитацией на протезе в связи с недостаточ-

Таблица 2. Периоперационные характеристики пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана

Характеристика				Пациенты, n=30
Вид протеза, n (%)	Acurate			9 (30)
	Acurate Neo2			1 (3)
	EvolutR			9 (30)
	Portico			8 (27)
	Sapien XT			3 (10)
Диаметр протеза, Me [Q25; Q75]				26,5 [25; 29]
Диаметр баллона для преддилатации, мм, Me [Q25; Q75]				22 [20; 23]
Применение постдилатации, n (%)				11 (37)
Артериальный доступ, n (%)	Пункционный с применением ушивающих устройств			30 (100)
	Открытый			0
Вид анестезии, n (%)	Местная в сочетании с седацией и сохранением спонтанного дыхания			29 (97)
	Общая с искусственной вентиляцией легких			1 (3)
Способ сверхчистой кардиостимуляции, n (%)	Электрод в правом желудочке			5 (17)
	Сверхжесткий проводник в левом желудочке			25 (83)
Время процедуры, мин, Me [Q25; Q75]				87,5 [75;120]
Доза облучения, мГр, Me [Q25; Q75]				988 [693;1918]
Кровопотеря, мл, Me [Q25; Q75]				300 [250;300]
Осложнения, n (%)	Связанные с местом доступа			0
	Нарушение ритма	Нарушение атриовентрикулярной проводимости	1	1 (3)
			2	0
			3	0
	Полная блокада левой ножки пучка Гиса			6 (20)
Коронарогенные				0
Данные ЭхоКГ	Максимальные градиент давления на аортальном клапане, мм рт.ст., Me [Q25; Q75]			12,5 [10;18]
	Средний градиент давления на аортальном клапане, мм рт.ст., Me [Q25; Q75]			7 [5;9]
	Парапротезная регургитация, >I степени, n (%)			2 (7)
	Нарастание митральной регургитации, n (%)			1 (3)
	Появление жидкости в полости перикарда, n (%)			0

ным раскрытием каркаса клапана. Медиана времени выполнения ТИАК от начала обеспечения артериального доступа до выполнения гемостаза после имплантации клапана и закрытия артериального доступа через общую бедренную артерию при помощи ушивающих устройств составила 87,5 мин. Медиана кровопотери не превысила 300 мл, что в абсолютном большинстве случаев было клинически не значимым и не требовало выполнения гемотрансфузии.

Относительно периоперационных осложнений можно отметить, что летальных исходов, ОНМК, гемотампонады, а также компрометации коронарного кровотока не было. Осложнений, связанных с сосудистым доступом, не отмечено. Только у 1 пациента в процессе ТИАК возникла атриовентрикулярная блокада, в 6 случаях на ЭКГ отмечено появление вновь возникшей полной блокады левой ножки пучка Гиса.

Финальные ЭхоКГ данные, полученные после ТИАК на операционном столе, свидетельствовали об удовлетворительных показателях внутрисер-

дечной гемодинамики, что выражалось в целевых значениях максимального и среднего градиента на протезе.

Госпитальные клинические исходы отражены в табл. 3. Значения медианы общей длительности госпитального периода и нахождения пациентов в отделении реанимации не превысили 10 и 2 дней соответственно. С учетом использования у пациентов значительного диаметра систем доставки аортального клапана, устанавливаемого через общую бедренную артерию, необходимости постоянного мониторинга ЭКГ в течение нескольких дней после ТИАК в условиях ограниченного режима физической активности, в полной мере оценить динамику функционального класса хронической сердечной недостаточности в госпитальном периоде наблюдения не представилось возможным. Тем не менее большинство пациентов, начиная с 1-х суток наблюдения после ТИАК, субъективно отметили «облегчение дыхания».

Финальные ЭхоКГ-данные, полученные в госпитальном после ТИАК периоде (перед выпиской из

Таблица 3. Госпитальные клинические исходы у пациентов после транскатетерной имплантации аортального клапана

Характеристика		Пациенты, n=30
Длительность нахождения, дней, Me [Q25; Q75]	В отделении реанимации	2 [2; 2]
	В клинике	10 [9; 12]
Данные ЭхоКГ	Фракция выброса, %, Me [Q25; Q75]	65 [62; 70]
	Пиковая скорость на аортальном клапане, мм/с, Me [Q25; Q75]	193 [168; 228]
	Транспортерная регургитация на аортальном клапане, >I степени, n (%)	0
	Парапротезная регургитация на аортальном клапане, >I степени, n (%)	2 (7)
	Максимальный градиент на аортальном клапане, мм рт.ст., Me [Q25; Q75]	15 [11; 20]
	Средний градиент на аортальном клапане, мм рт.ст., Me [Q25; Q75]	7,5 [5; 10]
	Митральная регургитация ≥I степени, n (%)	19 (63)
Госпитальные осложнения, n (%)	Смерть	0
	Инсульт/транзиторная ишемическая атака	0
	Инфаркт миокарда	0
	Кровотечения (потребовавшие гемотрансфузии и/или хирургического лечения)	1 (3)
	Острое почечное повреждение	0
	Нарушения ритма, потребовавшие имплантации постоянного ЭКС	3 (10)

клиники), как и интраоперационные, свидетельствовали об удовлетворительных показателях интрасердечной гемодинамики, что выражалось в целевых значениях максимального и среднего градиента на протезе, отсутствии транспротезной и минимально выраженной парапротезной регургитации на аортальном протезе.

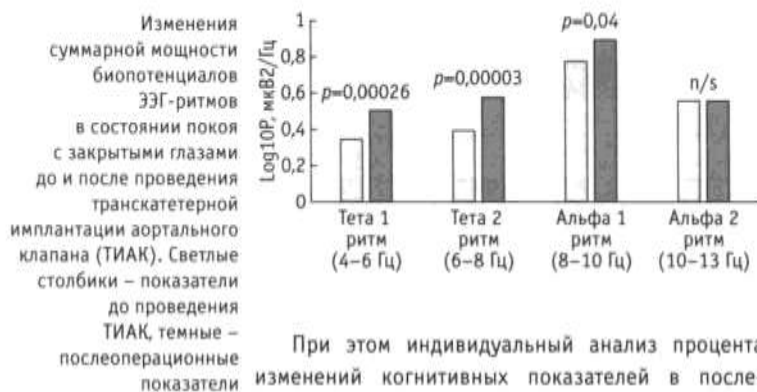
Среди неблагоприятных кардиоваскулярных событий госпитального периода не было отмечено ни одного случая смерти, инсульта, инфаркта, острого почечного повреждения. Нефатальное осложнение со стороны артерии доступа имело место лишь в одном из 30 случаев, что проявилось локальной гематомой со снижением уровня гемоглобина, явившимся показанием для проведения гемотрансфузии. В 3 случаях (10%) в госпитальном периоде наблюдения пациентам

потребовалась имплантация постоянного электрокардиостимулятора в связи с развитием значимых нарушений атриовентрикулярной проводимости после ТИАК (атриовентрикулярные блокады с паузами по данным суточного мониторингирования ЭКГ ≥3 с).

Анализ групповых данных расширенного нейропсихологического тестирования показал, что на 5–7-е сутки после проведения ТИАК у пациентов статистически значимо ухудшается коэффициент внимания по тесту Бурдона и наблюдается ускорение психомоторной реакции в наиболее простом из тестов исполнительных функций – сложной зрительно-моторной реакции. Другие когнитивные показатели в исследованной группе пациентов статистически не изменились или имели тенденцию к ухудшению (табл. 4).

Таблица 4. Показатели расширенного нейропсихологического тестирования пациентов (n=30) до и после проведения транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК)

Показатель	До ТИАК	После ТИАК	p
<i>Сложная зрительно-моторная реакция</i>			
Время реакции, мс	753 [695; 855]	723 [650; 792]	0,004
Ошибки, n	1 [1; 3]	2 [1; 4]	0,19
<i>Уровень функциональной подвижности нервных процессов</i>			
Время реакции, мс	550 [484; 581]	557,5 [520; 583]	0,35
Ошибки, n	24,5 [19; 29]	25 [22; 29]	0,29
Пропущенные сигналы, n	17 [14; 24]	15,5 [11; 22]	0,28
Объем внимания, баллы	4 [3; 4]	4 [3; 5]	0,43
<i>Коррективная проба Бурдона</i>			
Число обработанных знаков на 1-й минуте, n	45 [28; 68]	51,5 [32; 61]	0,86
Число обработанных знаков на 4-й минуте, n	81 [45; 110]	76,5 [49; 94]	0,84
Коэффициент внимания, баллы	36 [24; 49]	31 [20; 42]	0,01
Тест запоминания 10 фигур, n	7 [6; 9]	7 [6; 8]	0,08
Тест запоминания 10 чисел, n	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,13
Тест запоминания 10 слов, n	4 [3; 5]	4 [4; 5]	0,52



Изменения суммарной мощности биопотенциалов ЭЭГ-ритмов в состоянии покоя с закрытыми глазами до и после проведения транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК). Светлые столбики – показатели до проведения ТИАК, темные – послеоперационные показатели

EEG rhythms power indicators at rest with eyes closed before and after TAVI. Light columns – power values before TAVI, dark columns – postoperative values

При этом индивидуальный анализ процента изменений когнитивных показателей в послеоперационном периоде по сравнению с предоперационным уровнем позволил выявить ПОКД в 80% случаев ($n=24$). Ухудшение на $\geq 20\%$ как минимум 1 когнитивного показателя из 14 используемых в тестовой батарее было зафиксировано у всех пациентов (100%). Ухудшение исполнительных функций наблюдалось у 26 (87%) пациентов. Комбинация снижения исполнительных функций и внимания отмечена у 13 (43%) пациентов, а снижения исполнительных функций и кратковременной памяти – у 18 (60%). Нарушения в 3 изученных когнитивных доменах (исполнительные функции, внимание и память) наблюдалось у 7 (23%) пациентов.

Далее по данным ЭЭГ было установлено, что пациенты после проведения процедуры ТИАК демонстрировали признаки корковой дисфункции. Обнаружено, что на 5–7-е сутки после ТИАК наблюдалось увеличение показателей тета (4–8 Гц) и низкочастотной альфа-активности (8–10 Гц) по сравнению с предоперационными показателями (см. рисунок).

Обсуждение

Исходные клинико-демографические характеристики пациентов, подвергшихся ТИАК в рамках настоящего исследования, позволяют говорить о данной выборке как о больных с тяжелым дегенеративным аортальным стенозом, преимущественно старческого возраста, промежуточного хирургического риска с выраженным коморбидным фоном в виде сопутствующих ИБС, операций по реваскуляризации миокарда в анамнезе, с атеросклеротическим поражением ряда артериальных бассейнов, наличием инсультов в анамнезе, сахарного диабета, хронической болезни почек. Целесообразность ТИАК доказана не только для пациентов высокого, но также промежуточного и даже низкого хирургического риска, что закреплено в современных клинических рекомендациях на основании обнадеживающих результатов ряда рандомизированных клинических исследований [16].

Использованная в представленном исследовании техника ТИАК соответствует общепринятым

стандартам и демонстрирует выраженный тренд к применению минималистического подхода, заключающегося в максимальном отказе от общей анестезии, искусственной вентиляции легких, чреспищеводной интраоперационной ЭхоКГ, хирургического доступа к общей бедренной артерии, закрытию артериального доступа при помощи предустановленных эндоваскулярных ушивающих устройств, выполнению сверхчастотной кардиостимуляции через используемый в процессе операции сверхжесткий проводник, а не через специально установленный в правый желудочек электрод [17].

Полученные на протяжении госпитального периода данные свидетельствуют об удовлетворительных клинических результатах ТИАК. Действительно, не было отмечено летальных исходов, ОНМК, гемотампонады, осложнений, связанных с компрометацией коронарного кровотока или сосудистым доступом. Это дополнительно подтверждает безопасность транскатетерных вмешательств по протезированию клапана в аортальной позиции при помощи современных самораскрывающихся и баллон-раскрываемых устройств через бедренный доступ и целесообразности применения данной технологии не только в группе больных очень высокого или высокого риска, но и у пациентов невысокого хирургического риска [18].

Осложнения со стороны артерий доступа ограничились лишь одним случаем (3%) – локальной пункционной гематомой с консервативным лечением пациента и выполнением гемотрансфузии для коррекции уровня гемоглобина. Показатель потребности в имплантации постоянного электрокардиостимулятора после ТИАК в госпитальном периоде на уровне 10% удовлетворительный и соответствует целевым значениям при работе с современными устройствами транскатетерных клапанов с последующим прецизионным мониторингом ЭКГ и определением показаний и сроков имплантации постоянного водителя ритма. При этом важно отметить, что на этапе становления технологии ТИАК частота имплантации постоянных электрокардиостимуляторов достигала 20 и даже 30% [19].

Вместе с тем, согласно результатам нейрофизиологического исследования, у пациентов, перенесших ТИАК, в раннем послеоперационном периоде наблюдается ухудшение ряда когнитивных показателей, что обуславливает высокую частоту (80%) ПОКД в обследованной когорте пациентов. Следует отметить, что такой уровень когнитивного дефицита после процедуры ТИАК может быть связан с исходными предоперационными характеристиками этой когорты, в которой большинство пациентов – женщины (87%) в возрасте 75 лет и старше, с низким базовым когнитивным статусом (80%

пациентов имели умеренное или тяжелое когнитивное расстройство по шкале MoCA) и высокой коморбидностью. Ранее показано, что пациенты женского пола чаще страдают от развития ПОКД, чем мужчины, после выполнения коронарного шунтирования в условиях ИК [20]. В этой же работе показано, что у женщин чаще отмечаются комбинации нарушений памяти с вниманием или исполнительными функциями. В данной выборке 60% пациентов также имели комбинацию нарушений памяти и исполнительных функций.

В проведенных ранее работах отмечено улучшение когнитивных функций после проведения ТИАК [21], однако стоит принять во внимание, что положительные изменения в когнитивном статусе были получены по шкале Mini-mental state examination (MMSE), которая предназначена для скрининговой оценки, не имеет альтернативных вариантов, вследствие чего результаты тестирования подвержены эффекту практики [22]. Между тем показано, что более специализированные компьютеризированные тесты, оценивающие определенную когнитивную функцию, имеют ряд преимуществ, в отличие от классических «бумажных» скрининговых нейропсихологических шкал и опросников, особенно это касается оценки когнитивных функций у пациентов в госпитальном периоде кардиохирургических вмешательств [13, 23, 24].

В другом исследовании было отмечено улучшение когнитивных функций преимущественно у пациентов, имевших перед операцией когнитивный дефицит [25]. В связи с неоднозначностью подходов к оценке когнитивных функций пациентов, перенесших ТИАК, следует с осторожностью подходить к рассмотрению таких результатов.

В настоящем исследовании снижение когнитивных функций, выявленное у пациентов, перенесших ТИАК, сопровождалось признаками корковой дисфункции по данным ЭЭГ. Увеличение представленности в ЭЭГ покоя медленноволновой активности частотой от 4 до 10 Гц связывают с подавлением источников корковой активности подкорковыми центрами и наблюдают при нейрональном повреждении и ишемии мозга [26–28]. Известно, что ключевыми проявлениями подкоркового ишемического повреждения являются нарушения исполнительных функций и памяти, возникающие

в результате повреждения очагами ишемии корково-подкорковых нейронных цепей [21, 29]. Как уже говорилось выше, причиной ишемического повреждения головного мозга при проведении ТИАК могут быть микроэмболы, источником которых является тканевый детрит с атеросклеротически измененной аорты и створок клапана. При этом показано, что использование устройств защиты головного мозга значимо связано с более низкой частотой когнитивного дефицита в течение 1 нед после ТИАК [30].

Использованная в настоящем исследовании стандартная техника ТИАК с применением сверхчастотной стимуляции желудочков (180–200 в минуту) может быть еще одной причиной развивающегося мозгового повреждения, так как способствует гиперперфузии мозга.

Таким образом, получив удовлетворительные клинические результаты, мы все же видим негативное воздействие процедуры ТИАК на мозговые функции пациентов в госпитальном периоде наблюдения. Ограничением настоящего исследования является небольшая выборка, в которой 80% пациентов имели предоперационный когнитивный дефицит и старческий возраст, что является значимыми факторами риска развития ранней ПОКД [31, 32].

Заключение

В настоящем исследовании получены удовлетворительные клинические результаты процедуры ТИАК на протяжении госпитального периода с отсутствием значимых неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Вместе с тем данные нейрофизиологического обследования выявили высокую частоту послеоперационного когнитивного дефицита (80%) с преимущественным ухудшением исполнительных функций и кратковременной памяти, а также проявления корковой дисфункции в виде увеличения медленноволновой ЭЭГ-активности (4–10 Гц). Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения особенностей работы мозга под воздействием факторов, сопровождающих ТИАК, и повышения ее безопасности для когнитивного функционирования пациентов.

Литература

1. Салинчик Д.В., Имаев Т.З., Комлев А.Е., Лепилин П.М., Колесников А.С., Макеев М.И. и др. Транскатетерная имплантация баллон-расширяемых протезов с неполным раздутием баллона у пациентов с пограничным размером фиброзного кольца аортального клапана // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020. Т. 8. № 2. С. 17–24. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-2-17-24>
2. Holmes D.R. Jr, Nishimura R.A., Grover F.L., Brindis R.G., Carroll J.D., Edwards F.H. et al.; STS/ACC TVT Registry. An-

nual outcomes with transcatheter valve therapy: from the STS/ACC TVT Registry // Ann. Thorac. Surg. 2016. Vol. 101, N 2. P. 789–800. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.10.049>

3. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Верещагин И.Е., Кочергин Н.А., Стасев А.Н., Нагирняк О.А. и др. Транскатетерная имплантация аортального клапана и открытая хирургия аортального порока: сравнительная оценка результатов // Евразийский кардиологический журнал. 2018. № 4. С. 4–18.

4. Sharma T., Krishnan A.M., Lahoud R., Polomsky M., Daurman H.L. National trends in TAVR and SAVR for patients with severe isolated aortic stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022. Vol. 80, N 21. P. 2054–2056. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.787>
5. Gasior T., Mangner N., Bijoch J., Wojakowski W. Cerebral embolic protection systems for transcatheter aortic valve replacement // *J. Interv. Cardiol.* 2018. Vol. 31, N 6. P. 891–898. DOI: <https://doi.org/10.1111/joic.12573>
6. De Carlo M., Liga R., Migaletto G., Scatturin M., Spaccatella C., Fiorina C. et al. Evolution, predictors, and neurocognitive effects of silent cerebral embolism during transcatheter aortic valve replacement // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020. Vol. 13, N 11. P. 1291–1300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.03.004>
7. Riley K.J., Kao L.W., Low Y.H., Card S., Manalo G., Fleming J.P. et al. Neurologic dysfunction and neuroprotection in transcatheter aortic valve implantation // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2022. Vol. 36, N 8. Pt B. P. 3224–3236. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.11.016>
8. Takagi K., Naganuma T., Tada N., Yamanaka F., Araki M., Shirai S. et al. The predictors of peri-procedural and sub-acute cerebrovascular events following TAVR from OCEAN-TAVI Registry // *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2020. Vol. 21, N 6. P. 732–738. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.10.013>
9. Monnin C., Besutti M., Ecarnot F., Guillon B., Chatot M., Chopard R. et al. Prevalence and severity of cognitive dysfunction in patients referred for transcatheter aortic valve implantation (TAVI): clinical and cognitive impact at 1 year // *Aging Clin. Exp. Res.* 2022. Vol. 34, N 8. P. 1873–1883. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02102-2>
10. Mentias A., Saad M., Menon V., Reed G.W., Popovic Z., Johnston D. et al. Transcatheter vs surgical aortic valve replacement in pure native aortic regurgitation // *Ann. Thorac. Surg.* 2023. Vol. 115, N 4. P. 870–876. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2022.09.016>
11. Bhushan S., Li Y., Huang X., Cheng H., Gao K., Xiao Z. Progress of research in postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery patients: a review article // *Int. J. Surg.* 2021. Vol. 95. Article ID 106163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.106163>
12. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Барбараш О.А., Барбараш Л.С. Диагностическое значение показателей электроэнцефалографии при ранней послеоперационной когнитивной дисфункции после коронарного шунтирования // *Креативная кардиология.* 2016. Т. 10, № 3. С. 220–230. DOI: <https://doi.org/10.15275/kreatkard.2016.03.04>
13. Тарасова И.В., Тарасов Р.С., Трубникова О.А., Ганюков В.И. Методический подход к оценке нейрофизиологического статуса пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022. Т. 11, № 2. С. 6–17. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-2-6-16>
14. Greaves D., Psaltis P.J., Ross T.J., Davis D., Smith A.E., Boord M.S. et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 91,829 patients // *Int. J. Cardiol.* 2019. Vol. 289. P. 43–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.065>
15. 2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца // *Российский кардиологический журнал.* 2022. Т. 27, № 7. С. 371–434. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5160>
16. Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H., Makkar R., Kodali S.K., Russo M. et al.; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380, N 18. P. 1695–1705. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
17. Протопопов А.Б., Ганюков В.И., Тарасов Р.С. Транскатетерные вмешательства при патологии клапанов сердца. Красноярск: Версо, 2021. 528 с. ISBN 978-5-94285-214-6.
18. Harris A.W., Pibarot P., Otto C.M. Aortic stenosis: guidelines and evidence gaps // *Cardiol. Clin.* 2020. Vol. 38, N 1. P. 55–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.09.00>
19. Sammour Y., Krishnaswamy A., Kumar A., Puri R., Tarakji K.G., Bazarbashi N. et al. Incidence, predictors, and implications of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve replacement // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2021. Vol. 14, N 2. P. 115–134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.063>
20. Соснина А.С., Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Сырова И.Д. и др. Гендерные особенности развития послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование // *Кардиология в Беларуси.* 2022. Т. 14, № 6. С. 720–728. DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.14.6.002>
21. Gu S., Coakley D., Chan D., Beska B., Singh F., Edwards R. et al. Does transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis impact on cognitive function? // *Cardiol. Rev.* 2020. Vol. 28, N 3. P. 135–139. DOI: <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000279>
22. Gross A.L., Chu N., Anderson L., Glymour M.M., Jones R.N.; Coalition Against Major Diseases. Do people with Alzheimer's disease improve with repeated testing? Unpacking the role of content and context in retest effects // *Age Ageing.* 2018. Vol. 47, N 6. P. 866–871. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy136>
23. Silbert B.S., Maruff P., Evered L.A., Scott D.A., Kalpokas M., Martin K.J. et al. Detection of cognitive decline after coronary surgery: a comparison of computerized and conventional tests // *Br. J. Anaesth.* 2004. Vol. 92, N 6. P. 814–820. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aei157>
24. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Кухарева И.Н., Барбараш О.А. Методические подходы к диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции в кардиохирургической клинике // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2015. № 4. С. 73–8. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-73-78>
25. Abawi M., de Vries R., Stella P.R., Agostoni P., Boelens D.H.M., van Jaarsveld R.C. et al. Evaluation of cognitive function following transcatheter aortic valve replacement // *Heart Lung Circ.* 2018. Vol. 27, N 12. P. 1454–1461. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.10.006>
26. Sheorajpanday R.V., Mariën P., Nagels G., Weeren A.J., Saerens J., van Putten M.J. et al. Subcortical vascular cognitive impairment, no dementia: EEG global power independently predicts vascular impairment and brain symmetry index reflects severity of cognitive decline // *J. Clin. Neurophysiol.* 2014. Vol. 31, N 5. P. 422–428. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000060>
27. Zappasodi F., Pasqualetti P., Rossini P.M., Tecchio F. Acute phase neuronal activity for the prognosis of stroke recovery // *Neural Plast.* 2019. Vol. 2019. Article ID 1971875. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/1971875>
28. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Разумникова О.М. Пластичность функциональных систем мозга как компенсаторный ресурс при нормальном и патологическом старении, ассоциированном с атеросклерозом // *Атеросклероз.* 2020. Т. 16, № 1. С. 59–67. DOI: <https://doi.org/10.15372/ATER20200108>
29. Kalaria R.N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia // *Neuropharmacology.* 2018. Vol. 134, pt B. P. 226–239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.030>
30. Ghezzi E.S., Ross T.J., Davis D., Psaltis P.J., Loetscher T., Keage H.A.D. Meta-analysis of prevalence and risk factors for cognitive decline and improvement after transcatheter aortic valve implantation // *Am. J. Cardiol.* 2020. Vol. 127. P. 105–112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.023>
31. Bowden T., Hurt C.S., Sanders J., Aitken L.M. Predictors of cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2022. Vol. 21, N 3. P. 192–204. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab086>
32. Mano Y., Mistry P., Tran K., Wright B., Malekian C., Gurchich T. et al. Cognitive status predicts preoperative instruction compliance // *Front. Aging Neurosci.* 2023. Vol. 15. Article ID 1081213. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1081213>

References

1. Salichkin D.V., Imaev T.E., Komlev A.E., Lepilin P.M., Kolegaev A.S., Makeev M.I., et al. Transcatheter implantation of balloon-expandable valves with balloon underexpansion in patients with borderline aortic valve annulus. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2020; 8 (2): 17–24. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-2-17-24> (in Russian)

<https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-2-17-24> (in Russian)

2. Holmes D.R. Jr, Nishimura R.A., Grover F.L., Brindis R.G., Carroll J.D., Edwards F.H., et al.; STS/ACC TVT Registry. Annual outcomes with transcatheter valve therapy: from the STS/ACC TVT

- Registry. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101 (2): 789–800. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2015.10.049>
3. Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Vereshchagin I.E., Kocherzha N.A., Stasev A.N., Nagirnyak O.A., et al. Transcatheter aortic valve implantation and open aortic surgery: comparative assessment of results. *Eurasian Journal of Cardiology* [Eurasian Heart Journal]. 2018; (4): 4–18. (in Russian)
4. Sharma T., Krishnan A.M., Lahoud R., Polomsky M., Dauterman H.L. National trends in TAVR and SAVR for patients with aortic isolated aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80 (21): 2054–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.787>
5. Gasior T., Mangner N., Bijoch J., Wojakowski W. Cerebral embolic protection systems for transcatheter aortic valve replacement. *J Interv Cardiol*. 2018; 31 (6): 891–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/joic.12573>
6. De Carlo M., Liga R., Migaleddu G., Scatturin M., Spaccatella C., Fiorina C., et al. Evolution, predictors, and neurocognitive effects of silent cerebral embolism during transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; 13 (11): 1291–300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.03.004>
7. Riley K.J., Kao L.W., Low Y.H., Card S., Manalo G., Fleming J.P., et al. Neurologic dysfunction and neuroprotection in transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022; 36 (8 pt B): 3224–36. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.11.016>
8. Takagi K., Naganuma T., Tada N., Yamanaka F., Araki M., Shirai S., et al. The predictors of peri-procedural and sub-acute cerebrovascular events following TAVR from OCEAN-TAVI Registry. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020; 21 (6): 732–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.10.013>
9. Monnin C., Besutti M., Ecarnot F., Guillon B., Chatot M., Chopard R., et al. Prevalence and severity of cognitive dysfunction in patients referred for transcatheter aortic valve implantation (TAVI): clinical and cognitive impact at 1 year. *Aging Clin Exp Res*. 2022; 34 (8): 1873–83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02102-2>
10. Mentias A., Saad M., Menon V., Reed G.W., Popovic Z., Johnston D., et al. Transcatheter vs surgical aortic valve replacement in pure native aortic regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2023; 115 (4): 870–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2022.09.016>
11. Bhushan S., Li Y., Huang X., Cheng H., Gao K., Xiao Z. Progress of research in postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery patients: a review article. *Int J Surg*. 2021; 95: 106163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.106163>
12. Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Diagnostic value of electroencephalographic parameters in patients with early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Kreativnaya kardiologiya* [Creative Cardiology]. 2016; 10 (3): 220–30. DOI: <https://doi.org/10.15275/kreatkard.2016.03.04> (in Russian)
13. Tarasova I.V., Tarasov R.S., Trubnikova O.A., Ganyukov V.I. The methodological approach to the assessment of the neurophysiological status in patients with transcatheter aortic valve implantation. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistikh zabolevanij* [Complex Problems of Cardiovascular Diseases]. 2022; 11 (2): 6–17. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-2-6-16> (in Russian)
14. Greaves D., Psaltis P.J., Ross T.J., Davis D., Smith A.E., Boord M.S., et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. *Int J Cardiol*. 2019; 289: 43–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.065>
15. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2022; 27 (7): 371–434. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5160> (in Russian)
16. Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H., Makkar R., Kodumuri S.K., Russo M., et al.; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019; 380 (18): 1695–705. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
17. Protopopov A.V., Ganyukov V.I., Tarasov R.S. Transcatheter interventions for heart valve disease. Krasnoyarsk: Verso, 2021: 528 p. ISBN 978-5-94285-214-6. (in Russian)
18. Harris A.W., Pibarot P., Otto C.M. Aortic stenosis: guidelines and evidence gaps. *Cardiol Clin*. 2020; 38 (1): 55–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.09.000>
19. Sammour Y., Krishnaswamy A., Kumar A., Puri R., Tarakji K.G., Bazarbashi N., et al. Incidence, predictors, and implications of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021; 14 (2): 115–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.063>
20. Sosnina A.S., Tarasova I.V., Kupriyana D.S., Trubnikova O.A., Kukhareva I.N., Syrova I.D., et al. Gender characteristics of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya v Belarusi* [Cardiology in Belarus]. 2022; 14 (6): 720–8. DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.14.6.002> (in Russian)
21. Gu S., Coakley D., Chan D., Beska B., Singh F., Edwards R., et al. Does transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis impact on cognitive function? *Cardiol Rev*. 2020; 28 (3): 135–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000279>
22. Gross A.L., Chu N., Anderson L., Glymour M.M., Jones R.N.; Coalition Against Major Diseases. Do people with Alzheimer's disease improve with repeated testing? Unpacking the role of content and context in retest effects. *Age Ageing*. 2018; 47 (6): 866–71. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy136>
23. Silbert B.S., Maruff P., Evered L.A., Scott D.A., Kalposkas M., Martin K.J., et al. Detection of cognitive decline after coronary surgery: a comparison of computerized and conventional tests. *Br J Anaesth*. 2004; 92 (6): 814–20. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aei157>
24. Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kukhareva I.N., Barbarash O.L. Methodological approaches to the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery clinic. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistikh zabolevanij* [Complex Problems of Cardiovascular Diseases]. 2015; (4): 73–8. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-4-73-78> (in Russian)
25. Abawi M., de Vries R., Stella P.R., Agostoni P., Boelens D.H.M., van Jaarsveld R.C., et al. Evaluation of cognitive function following transcatheter aortic valve replacement. *Heart Lung Circ*. 2018; 27 (12): 1454–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.10.006>
26. Sheorajpanday R.V., Mariën P., Nagels G., Weeren A.J., Saerens J., van Putten M.J., et al. Subcortical vascular cognitive impairment, no dementia: EEG global power independently predicts vascular impairment and brain symmetry index reflects severity of cognitive decline. *J Clin Neurophysiol*. 2014; 31 (5): 422–8. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000060>
27. Zappasodi F., Pasqualetti P., Rossini P.M., Tecchio F. Acute phase neuronal activity for the prognosis of stroke recovery. *Neural Plast*. 2019; 2019: 1971875. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/1971875>
28. Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Razumnikova O.M. Plasticity of brain functional systems as a compensator resource in normal and pathological aging associated with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2020; 16 (1): 59–67. DOI: <https://doi.org/10.15372/ATER20200108> (in Russian)
29. Kalaria R.N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*. 2018; 134 (pt B): 226–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.030>
30. Ghezzi E.S., Ross T.J., Davis D., Psaltis P.J., Loetscher T., Keage H.A.D. Meta-analysis of prevalence and risk factors for cognitive decline and improvement after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2020; 127: 105–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.023>
31. Bowden T., Hurt C.S., Sanders J., Aitken L.M. Predictors of cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2022; 21 (3): 192–204. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab086>
32. Mano Y., Mistry P., Tran K., Wright B., Malekian C., Gurvich T., et al. Cognitive status predicts preoperative instruction compliance. *Front Aging Neurosci*. 2023; 15: 1081213. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1081213>

Результаты долгосрочной проходимости и прижизненной визуализации сосудистых заплат из фиброина шелка

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Прокудина Екатерина Сергеевна –
кандидат медицинских наук,
научный сотрудник лаборатории
тканевой инженерии
и внутрисосудистой
визуализации НИИ КПССЗ
(Кемерово,
Российская Федерация)
E-mail: goddess27@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1991-6516>

Ключевые слова:

сосудистые заплаты;
внутрисосудистые методы
визуализации; оптическая
когерентная томография;
экспериментальная
медицина; неоинтима

Колесников А.Ю., Прокудина Е.С., Сенокосова Е.А., Арнт А.А.,
Антонова Л.В., Миронов А.В., Кривкина Е.О., Кочергин Н.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Российская Федерация

Актуальность. Сосудистые заплаты, применяемые при реконструктивных операциях, неоптимальны из-за различия в комплаентности материала и тканей стенки артерии. Основные недостатки: тромбозы, аневризмы и рестенозы в зоне анастомоза. Актуальна проблема оценки их функционирования и эндотелизации на разных сроках имплантации. Одним из методов решения данной проблемы является оптическая когерентная томография (ОКТ).

Цель – оценить результаты долгосрочной проходимости и прижизненной визуализации сосудов с заплатами из фиброина шелка (ФШ), а также обосновать возможность применения ОКТ для оценки функционирования и эндотелизации сосудистых заплат в эксперименте на крупных лабораторных животных.

Материал и методы. Сосудистые заплаты из ФШ изготавливали методом электроспиннинга. Для сравнения использовали лоскуты из бычьего ксеноперикарда (КП). Заплаты ($n=4$) имплантировали в стенку сонных артерий овец сроком на 2 и 6 мес. Проходимость сосудов с заплатами оценивали с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Функционирование и эндотелизацию сосудистых заплат в сонной артерии исследовали с помощью ОКТ. После эксплантации сосудистые заплаты изучали с помощью гистологических методов исследования.

Результаты. По данным УЗИ сосуды с заплатами на сроке 2 и 6 мес были проходимы, гематом и аневризм не выявлено. По данным ОКТ через 2 мес имплантации в проекции заплат из ФШ наблюдалась гиперплазия неоинтимы (средняя толщина 370 мкм); на внутренней поверхности заплат из КП неоинтима была выражена в зоне анастомоза с толщиной 230 мкм. Через 6 мес имплантации обнаружена гиперплазия неоинтимы сонной артерии с заплатой из ФШ (средняя толщина неоинтимы 350 мкм). На внутренней поверхности заплат из КП также выявлена гиперплазия неоинтимы (средняя толщина 265 мкм). Гистологическое исследование подтвердило результаты, полученные методом ОКТ. Через 2 мес после имплантации была выявлена равномерная гиперплазия неоинтимы заплат из ФШ (толщина неоинтимы от 48 до 122 мкм). Гиперплазия неоинтимы в проекции заплат из КП обнаружена только в зонах анастомозов. Спустя 6 мес имплантации на заплате из ФШ наблюдалась выраженная гиперплазия неоинтимы (толщина слоя до 835 мкм). На заплате из КП через 6 мес имплантации гиперплазия неоинтимы невыраженная (в среднем 156 мкм).

Заключение. Сосудистые заплаты из ФШ продемонстрировали стабильность на протяжении 6 мес имплантации в стенку сонной артерии овец, не нарушали проходимость, не вызывали аневризм сосудов, однако способствовали гиперплазии неоинтимы, без признаков кальцификации и острого воспаления в зоне имплантации, что подтвердилось данными ОКТ и гистологическим исследованием. Наряду с этим ОКТ является эффективным методом *in vivo* оценки функционирования и эндотелизации сосудистых протезов в эксперименте.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0003 «Разработка новых изделий медицинского назначения для сердечно-сосудистой хирургии. Переход к персонализированной медицине и высокотехнологичному здравоохранению. Создание систем обработки больших объемов данных, машинного обучения и искусственного интеллекта» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Колесников А.Ю., Прокудина Е.С., Сенокосова Е.А., Арнт А.А., Антонова Л.В., Мионов А.В., Кривкина Е.О., Кочергин Н.А. Результаты долгосрочной проходимости и прижизненной визуализации сосудистых заплат из фиброина шелка // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11. № 3. С. 68–75. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-68-75>

Статья поступила в редакцию 16.06.2023. Принята в печать 25.08.2023.

Results of long-term patency and lifetime visualization of vascular patches from silk fibroin

Kolesnikov A.Yu., Prokudina E.S., Senokosova E.A., Arnt A.A., Antonova L.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Kochergin N.A.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002, Kemerovo, Russian Federation

Background. Vascular patches used in reconstructive operations are not optimal due to the differences in the compliance of the material and tissues of the artery wall. The main disadvantages are frequent thrombosis, aneurysms and restenosis in the anastomosis zone. The problem of assessing their functioning and endothelialization at different periods after implantation is also relevant. One of the solutions is optical coherence tomography (OCT).

Aim of the study was to evaluate the results of long-term patency and lifetime visualization of vessels with silk fibroin (SF) patches, as well as to substantiate the possibility of using OCT to assess the functioning and endothelialization of vascular patches in an experiment on large laboratory animals.

Material and methods. SF vascular patches were made by electrospinning. For comparison, flaps from the bovine xenopericardium (XP) were used. Vascular patches (n=4) were implanted into the carotid artery wall of sheep for a period of 2 and 6 months. A lifetime assessment of patched vascular patency was performed using ultrasound. The functioning and endothelialization of the vascular patches in the carotid artery were studied using OCT. After explantation, patches of SF and XP were studied using histological examination methods.

Results. According to ultrasound data, all vessels with patches at the time of 2 and 6 months were passable, hematomas and aneurysms were not detected. According to OCT data, after 2 months of implantation, neointimal hyperplasia was observed in the projection of SF patch (mean thickness of neointima 370 μm); on the inner surface of the XP patch, the neointima is heterogeneous, expressed in the anastomotic zone with a thickness of 230 μm . After 6 months of implantation, hyperplasia of the neointima of the carotid artery with a patch of SF was detected (the average thickness of the neointima was 350 μm). Neointima hyperplasia was also detected throughout the inner surface of the XP patch (mean thickness of neointima was 265 μm). The results of the histological examination coincided with the obtained OCT data at all follow-up periods. After 2 months of implantation, uniform hyperplasia of the neointima of the SF patch was detected (neointima thickness from 48 to 122 μm). Hyperplasia of the neointima in the projection of the XP patch was found only in the areas of anastomoses. After 6 months of implantation, a pronounced neointimal hyperplasia was observed on the SF patch (layer thickness up to 835 μm). On the patch from the XP, after 6 months of implantation, neointimal hyperplasia was not pronounced (average 156 μm).

Conclusion. Vascular patches from SF demonstrate their stability within 6 months of implantation into the carotid artery wall, did not violate patency and did not cause vascular aneurysms, but contributed to neointima hyperplasia, without signs of calcification and acute inflammation in the implantation area, which is confirmed by both OCT data and histological examination. Along with this, OCT is an effective method of in vivo evaluation of the functioning and endothelialization of vascular prostheses in the experiment.

Funding. The work was supported by a comprehensive program of fundamental scientific research of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental topic of the Scientific Research Institute of the CPSU No. 0419-2022-0003 "Development of new medical devices for cardiovascular surgery. Transition to personalized medicine and high-tech

CORRESPONDENCE

Ekaterina S. Prokudina –
MD, Researcher, Laboratory
of Tissue Engineering
and Intravascular Imaging Methods,
Research Institute
for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases
(Kemerovo, Russian Federation)
E-mail: goddess27@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1991-6516>

Keywords:

vascular patches;
intravascular imaging
methods; optical coherence
tomography; experimental
medicine; neointima

healthcare. Creation of systems for processing large amounts of data, machine learning and artificial intelligence" with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as part of the national project "Science and Universities".

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Kolesnikov A.Yu., Prokudina E.S., Senokosova E.A., Arnt A.A., Antonova L.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Kochergin N.A. Results of long-term patency and lifetime visualization of vascular patches from silk fibroin. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023; 11 (3): 68–75. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-68-75> (in Russian)

Received 16.06.2023. **Accepted** 25.08.2023.

Сосудистые протезы, применяемые при реконструктивных операциях, неоптимальны ввиду различия в комплаентности материала и тканевой стенки артерии, что приводит к изменению кровотока в зоне анастомоза [1]. Основными недостатками сосудистых имплантатов являются частые тромбозы, аневризмы и рестенозы, особенно в месте анастомоза [2, 3]. Наиболее подходящим материалом для использования в качестве заплат являются аутологичные сосуды (артерии или вены), так как они обладают полной биосовместимостью, не вызывая иммунной реакции организма, устойчивы к тромбозу и рестенозу благодаря наличию эндотелиальной выстилки [4]. Также для изготовления сосудистых заплат используют ксеногенные материалы: бычий перикард, подслизистую оболочку тонкого кишечника свиньи [5, 6]. Заплат из бычьего перикарда широко применяют, поскольку они обладают легкой доступностью, износостойкостью, минимальным кровотечением из проколов по сравнению с аутовеной [7]. Из синтетических материалов для изготовления сосудистых заплат наиболее широко используют политетрафторэтилен, полиэтилентерефталат. Проводятся исследования фиброина шелка (ФШ) в качестве потенциального биополимера для тканевой инженерии, поскольку он обладает высокой биосовместимостью [8], низкой иммуногенностью, контролируемой биорезорбируемостью [9–11].

Остается актуальной проблема прижизненной визуализации состояния и ремоделирования сердечно-сосудистых имплантатов, оценка их функционирования и эндотелизации на разных сроках после имплантации. На сегодняшний день морфологическая диагностика ремоделирования имплантированных сосудистых заплат заключается в гистологическом исследовании данных изделий после их эксплантации. Важным аспектом успешного долгосрочного функционирования является полноценная эндотелизация всей внутренней поверхности заплат, контактирующей с кровью. Одним из потенциальных методов решения является использования метода оптической когерентной томографии (ОКТ).

Основные цели исследования – оценка результатов долгосрочной проходимости и прижизненной визуализации сосудов с заплатами из ФШ, а также обоснование возможности применения ОКТ для оценки функционирования и эндотелизации сосудистых заплат в эксперименте на крупных лабораторных животных.

Материал и методы

Исследование выполнено с включением 4 случаев имплантации сосудистых заплат из ФШ ($n=2$) и бычьего ксеноперикарда (КП) ($n=2$) в сонную артерию крупным лабораторным животным. Первичная конечная точка – смерть животного, вторичная – дисфункция сосудистой заплат (тромбоз, аневризмы в области сосудистой заплат).

Сосудистые заплаты изготавливали из 15% раствора регенерированного ФШ методом электроспиннинга на аппарате Nanon-01A (МЕСС, Япония). В качестве растворителя использовали гексофторпропанол. Последующая поверхностная модификация полученных матрицков проведена в 98% этаноле с целью перевода матрицков из регенерированного состояния в водонерастворимую форму. Для сравнения использовали сосудистые заплаты коммерческого производства из бычьего КП (Кем-Периплас Нео, ЗАО «Неокор», Россия), который используется в сосудистой хирургии.

Имплантацию сосудистых заплат в сонную артерию проводили на овцах эдильбаевской породы массой 42–45 кг, все животные – несущие самки. Животные оперированы последовательно. При выполнении экспериментальных исследований руководствовались требованиями приказов №1179 Минздрава СССР от 10.10.1983, № 267 Минздрава России от 19.06.2003, Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, принципами Европейской конвенции (г. Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследо-

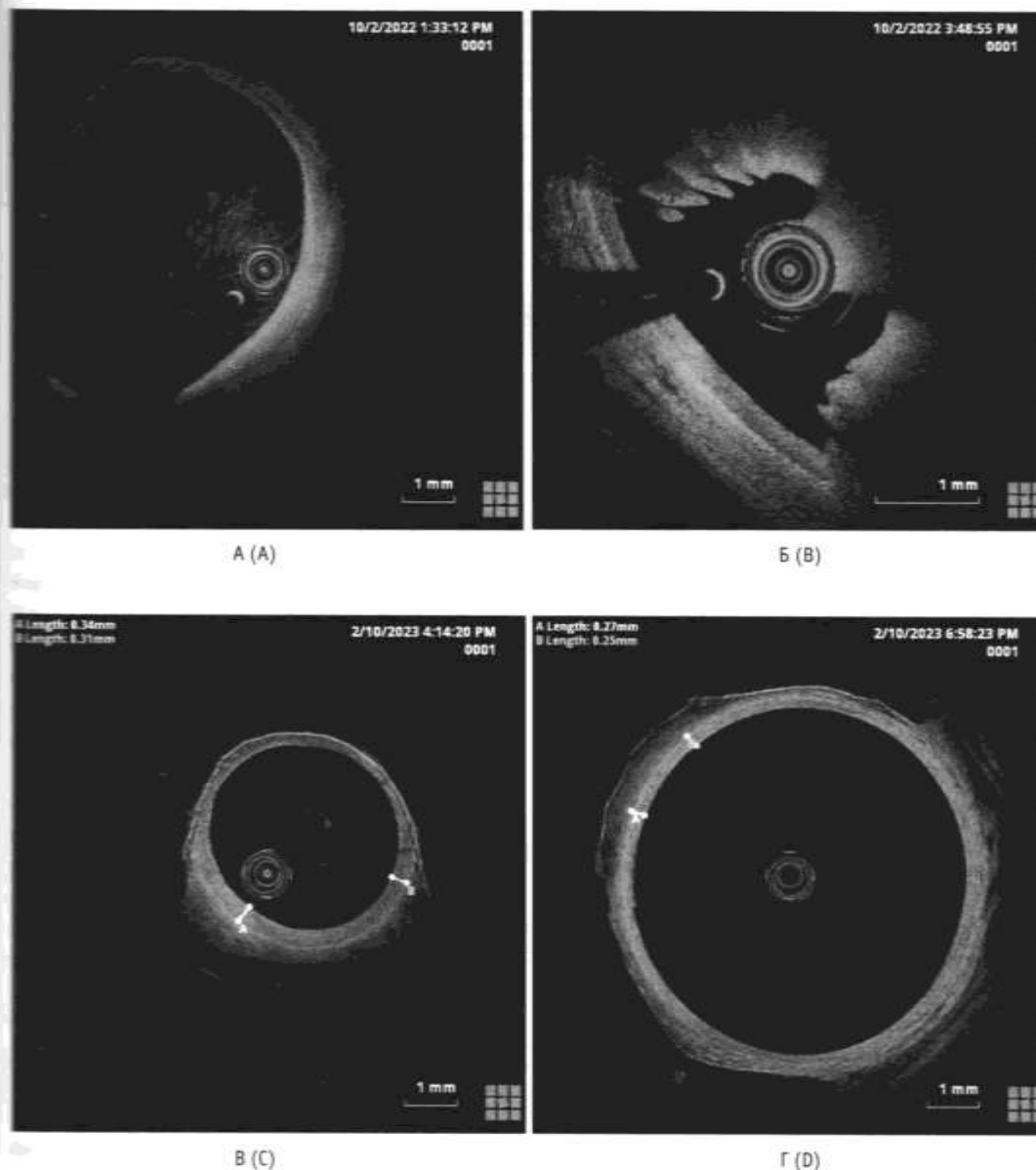


Рис. 1. Результаты прижизненной оптической когерентной томографии сонных артерий овец с имплантированными заплаты спустя 2 мес имплантации (А – фиброин шелка; Б – ксеноперикард) и 6 мес имплантации (В – фиброин шелка; Г – ксеноперикард)

Fig. 1. Results of intravital OCT of the carotid arteries of sheep with implanted patches after 2 months of implantation (A – silk fibroin; B – xenopericardium) and 6 months of implantation (C – silk fibroin; D – xenopericardium)

вательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 6 от 30.06.2022).

Размер заплат 40,0×4,0 мм. Основные точки прижизненной визуализации и вывода животных из эксперимента – 2 и 6 мес после имплантации.

Послеоперационное УЗИ проходимость сосудов с заплаты выполняли спустя 1 и 5 сут, далее – 1 раз в 2 мес, вплоть до предполагаемого срока вывода животного из эксперимента.

Прижизненная визуализация ремоделирования заплат проведена по следующей методике: транскаротидным доступом с помощью ОКТ выполнено сканирование со скоростью 25 мм/с сегмента (5 см) сонной артерии овцы с имплантированной заплатой. Для удаления форменных элементов крови использовалась инфузия рентгеноконтраст-

ного средства объемом 25 мл со скоростью 10 мл/с. Сроки проведения прижизненной визуализации – 1 раз в 2 мес с момента имплантации.

После выведения животного из эксперимента проведено гистологическое исследование образцов заплат, имплантированных на этапах 2 и 6 мес с окрашиванием гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и ализариновым красным С.

Эксплантированные образцы фиксировали в формалине в течение 24 ч, затем промывали проточной водопроводной водой для удаления фиксирующего раствора и обезживали в IsoPrep (BioVitrum, Россия). Пропитывали образцы парафином (3 порции) при 56 °С в течение 60 мин в каждой порции. Пропитанные образцы заливали парафином ГИСТОМИКС (БиоВитрум, Россия). Из полученных образцов изготавливали срезы тол-

Рис. 2. Фотографии микропрепаратов срезов стенки сонной артерии с имплантированными сосудистыми заплатками на сроке 2 мес: А, Е – общий вид заплатки, окраска гематоксилином и эозином; Б, Ж – зона анастомоза, окраска гематоксилином и эозином; В, З – окраска по Ван-Гизону; Г, И – окраска ализариновым красным С; Д, К – флуоресцентный снимок

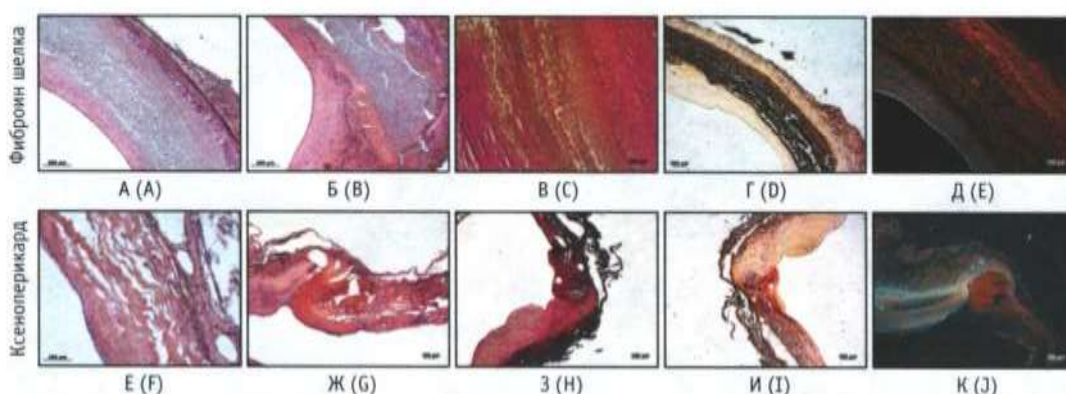


Fig. 2. Photographs of micropreparations of sections of the carotid artery wall with implanted vascular patches for a period of 2 months: A, F – general view of the patch, stained: hematoxylin + eosin; B, G – anastomosis zone, staining: hematoxylin + eosin; C, H – Van Gieson stain; D, I – staining with alizarin red C; E, J – fluorescent image

щиной 8 мкм с помощью микротомы HM 325 (Thermo Scientific, США). Затем образцы помещали в термостат и сушили в течение ночи при 37 °С. После полного высыхания образцы депарафинизировали в о-ксилоле (3 порции) в течение 1–2 мин и дегидратировали в 96% спирте (3 порции) в течение 1–2 мин. Далее депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону или ализариновым красным С в соответствии с протоколом окрашивания. Образцы исследовали с помощью световой микроскопии на микроскопе AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) с объективом $\times 50$, $\times 100$ и $\times 200$.

Результаты

Проведено исследование сосудистых протезов через 2 и 6 мес после имплантации в сонную артерию овец. Имплантированы сосудистые протезы из ФШ ($n=2$) и КП ($n=2$).

По данным УЗИ через 2 мес после имплантации скорость кровотока в сосуде с заплатой из КП составила 56 см/с, диаметр комплекса артерия + протез – 4,8 мм. В сосуде с заплатой из ФШ скорость кровотока составила 83 см/с, диаметр комплекса артерия + протез – 5,4 мм. Спустя 6 мес после имплантации скорость кровотока в артерии с заплатой из КП составила 67 см/с, диаметр комплекса артерия + протез – 4,5 мм, с заплатой из ФШ – 65 см/с, а диаметр комплекса артерия + протез – 4,2 мм.

Таким образом, по данным УЗИ, на сроке 2 мес и к 6-му месяцу имплантации сосудистых заплат из ФШ и КП сонные артерии овец были полностью проходими; гематом, аневризматических расширений, а также тромбов не обнаружено.

В ходе прижизненной визуализации сосудов с помощью ОКТ выявлено, что спустя 2 и 6 мес после имплантации заплат в сонную артерию овец во всех случаях сформировалась неоинтима. На этапе 2 мес имплантации по данным ОКТ была обнаружена равномерная гиперплазия неоинтимы по всей внутренней поверхности заплатки из ФШ со средней толщиной 370 мкм; на внутренней поверхности

заплатки из КП неоинтима неоднородна, выражена только в зоне анастомоза со средней толщиной 230 мкм (рис. 1А, Б). На этапе 6 мес имплантации выявлена неоднородная гиперплазия неоинтимы в области заплатки из ФШ со средней толщиной 350 мкм. На поверхности сосудистой заплатки из КП также выявлена гиперплазия неоинтимы со средней толщиной 265 мкм (рис. 1В, Г).

Таким образом, данные ОКТ подтвердили полную проходимость сонных артерий овец с имплантированными заплатками, а также свидетельствовали о наличии гиперплазии новообразованной интимы в области сосудистых протезов, которая в большей степени была выражена в случае матриксов из ФШ как на сроке 2 мес, так и через 6 мес наблюдения.

После эксплантации сосудистых заплат на сроке 2 мес в результате проведенного гистологического исследования также была выявлена равномерная гиперплазия неоинтимы на всем протяжении протеза из ФШ. Толщина новообразованной интимы составила от 48 мкм в середине до 122 мкм в зонах анастомозов. Эндотелиоподобные клетки покрывали всю поверхность неоинтимы, обращенную в просвет сосуда. Клеточность стенки заплатки была крайне низкой в центральной части с увеличением количества клеток в зонах, приближенных к анастомозам. Эластиновые волокна не определялись. Коллагеновые волокна выявлены преимущественно во внешней соединительнотканной капсуле, сформировавшейся вокруг заплатки со стороны адвентиции. Вновь сформированный адвентициальный слой был наполнен фибробластоподобными клетками, толщина его варьирует от 40 мкм в проекции середины заплатки до 50 мкм в зоне анастомозов (рис. 2А–Д).

Эксплантированная заплатка из КП после 2 мес имплантации сохраняла характерную коллагеновую структуру бычьего перикарда. При этом выявлено значительное расслоение стенки заплатки вдоль всей ее длины. В отличие от заплатки из ФШ, гиперплазия неоинтимы в проекции КП заплатки обнаружена только в зонах анастомозов. Однако

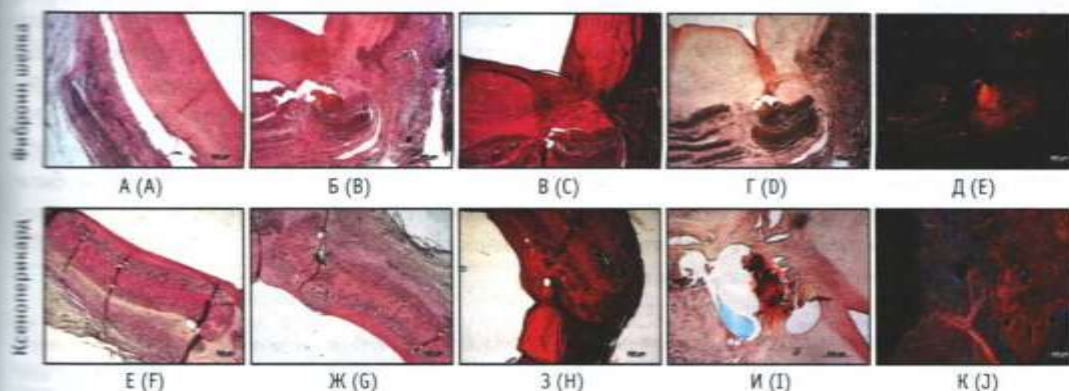


Рис. 3. Фотографии микропрепаратов срезов стенки сонной артерии с имплантированными сосудистыми заплатками на сроке 6 мес: А, Е – общий вид заплатки, окраска гематоксилином и эозином; Б, Ж – зона анастомоза, окраска гематоксилином и эозином; В, З – окраска по Ван-Гизону; Г, И – окраска ализариновым красным; Д, К – флуоресцентный снимок

в центре заплатки неоинтима значимо тоньше относительно ФШ (20 мкм). Эндотелизация внутренней поверхности неоинтими проходила менее качественно – без формирования эндотелиального монослоя. Клеточность стенки КП заплатки была крайне низкой, эластин четко не визуализировался. При этом сформировался тонкий адвентициальный слой (до 72 мкм в зоне анастомозов), содержащий фибробластоподобные клетки (см. рис. 2Е–К).

По данным гистологического исследования спустя 6 мес имплантации заплатки из ФШ в стенку сосуда признаки биodeградации были выражены в большей степени, чем через 2 мес. Заплата была представлена расходящимися пластами фибрина, между которыми располагалась соединительная ткань, наполненная клетками; в толще заплатки обнаруживались вновь образованные кровеносные капилляры (*vasa vasorum*). Неоинтима в проекции заплатки была гиперплазирована, равномерно наполнена эндотелиоподобными клетками, ее толщина в среднем составила 835 мкм. Переход между неоинтимой и собственной интимой артерии в зоне анастомоза плавный. Адвентия сосуда была полностью сформирована, толщина ее в проекции заплатки в среднем составила 138 мкм. Данный слой был представлен коллагеновыми волокнами, наполнен фибробластоподобными клетками, наблюдалась васкуляризация вновь образованными кровеносными капиллярами различного диаметра. Участков кальцификации в зоне заплатки не выявлено (рис. 3А–Д).

Спустя 6 мес имплантации заплатка из КП сохранила волокнистую структуру, характерную для бычьего перикарда, имелись участки расслоения, однако оно было менее выражено, чем через 2 мес имплантации. Клеточность заплатки была невысокая, однако количество клеточных элементов увеличивалось в зоне перехода между заплаткой и новообразованной интимой. Неоинтима представлена плоскими эндотелиоподобными клетками, гиперплазия незначительная. Толщина новообразованной интимы в центре составила 156 мкм.

Адвентициальный слой плотный, представлен переплетенными волокнами коллагена, наполнен фибробластоподобными клетками, его толщина в среднем составила 180 мкм. Накопления кальция по ходу заплатки не выявлено. Обнаружен участок кальцификации в зоне анастомоза, что, вероятнее всего, явилось реакцией на шовный материал. В целом заплатка из бычьего КП спустя 6 мес имплантации демонстрировала удовлетворительную интеграцию в сонную артерию овцы, подвергаясь частичному ремоделированию и стимулируя образование новых слоев сосудистой стенки (рис. 3Е–К).

Таким образом, данные гистологического исследования эксплантированных сосудистых заплат подтвердили результаты прижизненной визуализации сонных артерий овец методом ОКТ.

Обсуждение

Фиброин шелка – это волокнистый белок из шелковой нити, изготовленной из *Bombyx mori* и обработанной дегуммированием для удаления серицина, он обладает рядом преимуществ: ударной вязкостью, термостойкостью, биосовместимостью, биоразлагаемостью, низкой иммуногенностью [12]. Отмечена способность ФШ проявлять синергизм при комбинации с другими полимерами (формирование композитных каркасов), которые могут стимулировать клеточное поведение (например, дифференцировку, пролиферацию и прикрепление) [13]. В нашем исследовании на имплантированных заплатках из ФШ через 2 и 6 мес имплантации формировались основные элементы сосудистой стенки артерии. Гиперплазия новообразованной интимы сосуда, которую наблюдали как по данным ОКТ, так и по результатам гистологического исследования, вероятно, объясняется недостаточной комплаентностью имплантированных матриц из ФШ и стенки артерии и требует дальнейших исследований, направленных на поиск оптимального состава материала для изготовления сосудистых заплат.

Fig. 3. Photographs of micropreparations of sections of the carotid artery wall with implanted vascular patches for a period of 6 months: A, F – general view of the patch, stained: hematoxylin + eosin; B, G – anastomosis zone, staining: hematoxylin + eosin; C, H – Van Gieson stain; D, I – staining with alizarin red C; E, J – fluorescent image

В основе использованного в нашем исследовании метода ОКТ лежит применение ближнего инфракрасного света, который позволяет выполнять визуализацию с высоким разрешением. Разрешающая способность составляет до 10 мкм при осевом разрешении и до 20 мкм при боковом разрешении, что примерно в 10 раз выше, чем при внутрисосудистом ультразвуке. Эта отличительная особенность ОКТ позволяет получать высококачественные изображения микроструктур, таких как фиброзная капсула, *vasa vasorum*, скопление липидов и макрофагов, оценивать эндотелизацию различных сосудистых протезов [14].

Основным недостатком метода является небольшая глубина проникновения ОКТ, которая составляет всего 2–3 мм, поэтому данный метод не подходит для оценки крупных сосудов (диаметром >6 мм). Кроме того, минусом является необходимость постоянного введения контрастного вещества во время сканирования, поскольку форменные элементы крови вызывают ослабление инфракрасного сигнала [15]. Тем не менее в проведенной нами работе ОКТ позволила в достаточной мере *in vivo* оценить состояние сосудистой стенки, а также процесс эндотелизации внутренней поверхности имплантированных заплат в эксперименте.

Ранее проведено исследование *ex vivo* по сравнению ОКТ с гистологическим исследованием с использованием 357 артериальных сегментов,

полученных на аутопсии [16]. Чувствительность и специфичность для фиброзного компонента составили 79 и 98%, для кальцинированных бляшек – 96 и 97%, для бляшек, богатых липидами, – 94 и 92% соответственно. Воспроизводимость результатов ОКТ между операторами и у одного оператора были высокими (значения каппа 0,88 и 0,91 соответственно) [17].

Заключение

В представленной работе данные ОКТ были сопоставимы с результатами УЗИ, а также гистологического исследования эксплантированных сосудистых заплат, что позволяет рекомендовать этот метод прижизненной оценки ремоделирования и эндотелизации сосудистых заплат.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют сделать заключение о полной проходности сосудов после имплантации заплат, изготовленных на основе ФШ. Выявленная гиперплазия неоинтимы в проекции имплантированной заплат свидетельствует о недостаточной комплаентности материала и требует дальнейшего усовершенствования состава полимерной матрицы. Метод прижизненной ОКТ позволил достоверно оценить состояние сосудистой стенки и эндотелизацию внутренней поверхности артерий с имплантированными заплатами, что было подтверждено данными гистологического исследования.

Литература

1. Севостьянова В.В., Миронов А.В., Антонова Л.В., Тарасов Р.С. Применение сосудистых заплат для артериальной реконструкции, проблемы и перспективы технологии // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. Т. 8, № 3. С. 116–129. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-3-116-129>
2. Hrbáč T., Fiedler J., Procházka V., Jonszta T., Roubec M., Pakizer D. et al. Comparison of carotid endarterectomy and repeated carotid angioplasty and stenting for in-stent restenosis (CERCAS trial): a randomised study // Stroke Vasc. Neurol. 2023. Mar 27. Article ID svn-2022-002075. DOI: <https://doi.org/10.1136/svn-2022-002075> Epub ahead of print. PMID: 36972920.
3. Paraskevas K.I., Dardik A., Głowiczki P. Management of restenosis after carotid endarterectomy or stenting // Angiology. 2023. Vol. 74, N 4. P. 305–307. DOI: <https://doi.org/10.1177/00033197221133945> Epub 2022 Oct 14. PMID: 36239036.
4. Яриков А.В., Балибин А.В., Яшин К.С., Мухин А.С. Хирургические методы лечения стеноза сонных артерий (обзор) // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 4. С. 189–200. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.25>
5. Fang Q., Gu T., Fan J., Zhang Y., Wang Y., Zhao Y. et al. Evaluation of a hybrid small caliber vascular graft in a rabbit model // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2020. Vol. 159, N 2. P. 461–473. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.083> Epub 2019 Mar 6. PMID: 30981517.
6. Heindel P., Feliz J.D., Fitzgibbon J.J., Rouanet E., Belkin M., Hentschel D.M. et al. Comparative effectiveness of bovine carotid artery xenograft and polytetrafluoroethylene in hemodialysis access revision // J. Vasc. Access. 2023. Apr 26. Article ID 11297298231170654. DOI: <https://doi.org/10.1177/11297298231170654> Epub ahead of print. PMID: 37125779.
7. Olsen S.B., McQuinn W.C., Feliciano P. Results of carotid endarterectomy using bovine pericardium patch closure, with a review of pertinent literature // Am. Surg. 2016. Vol. 82, N 3. P. 221–226. PMID: 27099058.
8. Singh R., Eitler D., Morelle R. et al. Optimization of cell seeding on electrospun PCL-silk fibroin scaffolds // Eur. Polymer J. 2020. Vol. 134. Article ID 109838.
9. Sun W., Zhang Y., Gregory D.A., Jimenez-Franco A., Tomeh M.A., Lv S. et al. Patterning the neuronal cells via inkjet printing of self-assembled peptides on silk scaffolds // Prog. Nat. Sci. Mater. Int. 2020. Vol. 30. P. 686–696.
10. Kopp A., Smeets R., Gosau M., Kröger N. et al. Effect of process parameters on additive-free electrospinning of regenerated silk fibroin nonwovens // Bioact. Mater. 2020. Vol. 5, N 2. P. 241–252. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.01.010>
11. Zhang C., Zhang Y., Shao H., Hu X. Hybrid silk fibers dry-spun from regenerated silk fibroin/graphene oxide aqueous solutions // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2016. Vol. 8. P. 3349–3358.
12. Kitpipatkun P., Sutummaporn K., Kato K., Murakami T., Kobayashi K., Nakazawa Y. et al. Silk fibroin/polyurethane patch implantation in hyperglycemic rat model // J. Biomater. Appl. 2021. Vol. 36, N 4. P. 701–713. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885328221999227> Epub 2021 Mar 2. PMID: 33653156.
13. Bai J., Li H., Wang L., Shi Y., Su X., Xu C. et al. Effect of silk fibroin scaffold loaded with 17-β estradiol on the proliferation and differentiation of BMSCs // Regen. Ther. 2023. Vol. 23. P. 76–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reth.2023.03.002> PMID: 37131535; PMCID: PMC10149272.
14. Raber L., Mintz G.S., Koskinas K.C., Johnson T.W., Holm N.R., Onuma Y. et al.; ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document

of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. P. 3281–3300. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy285>

15. Tarkin J.M., Dweck M.R., Evans N.R. et al. Imaging atherosclerosis // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. P. 750–769. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306247>

16. Yabushita H., Bouma B.E., Houser S.L. et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomogra-

phy // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 1640–1645. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000029927.92825.f6>

17. Кочергин Н.А., Кочергина А.М. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистой ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 1. С. 101–106. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2909>

References

1. Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Antonova L.V., Tarasov R.S. Vascular patches for arterial reconstruction, challenges and advanced technologies. *Kompleksnyye problemy serdечно-sosudistykh zabolevaniy* [Complex Problems of Cardiovascular Diseases]. 2019; 8 (3): 116–29. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-3-116-129> (in Russian)

2. Hrbáč T., Fiedler J., Procházka V., Jonszta T., Roubec M., Pakizer D., et al. Comparison of carotid endarterectomy and repeated carotid angioplasty and stenting for in-stent restenosis (CERCAS trial): a randomised study. *Stroke Vasc Neurol.* 2023; Mar 27: svn-2022-002075. DOI: <https://doi.org/10.1136/svn-2022-002075> Epub ahead of print. PMID: 36972920.

3. Paraskevas K.I., Dardik A., Gloviczki P. Management of restenosis after carotid endarterectomy or stenting. *Angiology*. 2023; 74 (4): 305–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/00033197221133945> Epub 2022 Oct 14. PMID: 36239036.

4. Yarikov A.V., Balyabin A.V., Yashin K.S., Mukhin A.S. Surgical treatment modalities of carotid artery stenosis (review). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine* [Modern Technologies in Medicine]. 2015; 7 (4): 189–200. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.25> (in Russian)

5. Fang Q., Gu T., Fan J., Zhang Y., Wang Y., Zhao Y., et al. Evaluation of a hybrid small caliber vascular graft in a rabbit model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; 159 (2): 461–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.083> Epub 2019 Mar 6. PMID: 30981517.

6. Heindel P., Feliz J.D., Fitzgibbon J.J., Rouanet E., Belkin M., Hentschel D.M., et al. Comparative effectiveness of bovine carotid artery xenograft and polytetrafluoroethylene in hemodialysis access revision. *J Vasc Access.* 2023; Apr 26: 11297298231170654. DOI: <https://doi.org/10.1177/11297298231170654> Epub ahead of print. PMID: 37125779.

7. Olsen S.B., McQuinn W.C., Feliciano P. Results of carotid endarterectomy using bovine pericardium patch closure, with a review of pertinent literature. *Am Surg.* 2016; 82 (3): 221–6. PMID: 27099058.

8. Singh R., Eltler D., Morelle R., et al. Optimization of cell seeding on electrospun PCL-silk fibroin scaffolds. *Eur Polymer J.* 2020; 134: 109838.

9. Sun W., Zhang Y., Gregory D.A., Jimenez-Franco A., To-meh M.A., Lv S., et al. Patterning the neuronal cells via inkjet printing of self-assembled peptides on silk scaffolds. *Prog Nat Sci Mater Int.* 2020; 30: 686–96.

10. Kopp A., Smeets R., Gosau M., Kröger N., et al. Effect of process parameters on additive-free electrospinning of regenerated silk fibroin nonwovens. *Bioact Mater.* 2020; 5 (2): 241–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.01.010>

11. Zhang C., Zhang Y., Shao H., Hu X. Hybrid silk fibers dry-spun from regenerated silk fibroin/graphene oxide aqueous solutions. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016; 8: 3349–58.

12. Kitpipatkun P., Sutumnaporn K., Kato K., Murakami T., Kobayashi K., Nakazawa Y., et al. Silk fibroin/polyurethane patch implantation in hyperglycemic rat model. *J Biomater Appl.* 2021; 36 (4): 701–13. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885328221999227> Epub 2021 Mar 2. PMID: 33653156.

13. Bai J., Li H., Wang L., Shi Y., Su X., Xu C., et al. Effect of silk fibroin scaffold loaded with 17- β estradiol on the proliferation and differentiation of BMSCs. *Regen Ther.* 2023; 23: 76–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reth.2023.03.002> PMID: 37131535; PMCID: PMC10149272.

14. Raber L., Mintz G.S., Koskinas K.C., Johnson T.W., Holm N.R., Onuma Y., et al.; ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3281–300. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy285>

15. Tarkin J.M., Dweck M.R., Evans N.R., et al. Imaging atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118: 750–69. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306247>

16. Yabushita H., Bouma B.E., Houser S.L., et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002; 106: 1640–5. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000029927.92825.f6>

17. Кочергин Н.А., Кочергина А.М. Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2022; 21 (1): 101–6. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-2909> (in Russian)

Оценка коронарного статуса аутоперфузируемого донорского сердца в эксперименте

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Макаев Александр Теннадьевич –
клинический ординатор направления
«Сердечно-сосудистая
хирургия» ФГБУ «НМИЦ
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России
(Новосибирск, Российская
Федерация)
E-mail: makaeв_a@meshalkin.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0678-1026>

Жульков М.О.¹, Зайнобудин Ш.Ш.¹, Сирота Д.А.¹, Протопопов А.В.¹,
Зыков И.С.¹, Макаев А.Г.¹, Кармадонова Н.А.¹, Муртазалиев М.Н.¹,
Косимов Ф.Ю.², Таркова А.Р.¹, Агаева Х.А.¹, Фрыкина О.Е.¹, Кобелев Е.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630055, г. Новосибирск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Российская Федерация

Ключевые слова:

хроническая сердечная
недостаточность;
пересадка сердца;
консервация сердца;
аутоперфузия; сохранение
донорских органов;
перфузия органов *ex vivo*

Цель – разработать протокол и провести оценку коронарного статуса аутоперфузируемого сердца *ex vivo* в эксперименте.

Материал и методы. В качестве экспериментальной модели для проведения серии острых экспериментов ($n=10$) были использованы свиньи породы ландрас. Эксплантацию работающего сердечно-легочного комплекса проводили согласно описанной в литературе методике. После размещения комплекса *ex vivo* выполняли селективную катетеризацию правой и левой коронарных артерий с использованием катетеров модификации Джудкинс 4Fr (Judkins Right&Left, Perfoma, Merit medical, США) в стандартных проекциях. Во время эксперимента проводили мониторинг инвазивного давления в полостях сердца и магистральных артериях, газового состава крови, сократительной способности миокарда.

Результаты. В ходе проведенной серии экспериментов был разработан протокол проведения селективной катетеризации коронарных артерий. Полученные filmy позволили провести качественную оценку коронарного статуса благодаря естественному антеградному коронарному кровотоку и максимально приближенной к реальной синтопии. Ни в одном эксперименте не было зафиксировано эпизодов снижения сократительной способности миокарда или возникновения аритмий в ответ на внутрикоронарное введение рентгеноконтрастного вещества.

Заключение. Разработанный протокол проведения селективной коронарной ангиографии аутоперфузируемого сердца *ex vivo* обеспечивает качественную визуализацию коронарного русла донорского сердца без отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда и время дожития изолированного сердечно-легочного препарата в эксперименте.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках проекта № 23-25-10013 (Соглашение № 23-25-10013 от 20.04.2023 с РНФ, Соглашение № р-52 от 03.04.2023 с Министерством науки и инновационной политики НСО).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жульков М.О., Зайнобудин Ш.Ш., Сирота Д.А., Протопопов А.В., Зыков И.С., Макаев А.Г., Кармадонова Н.А., Муртазалиев М.Н., Косимов Ф.Ю., Таркова А.Р., Агаева Х.А., Фрыкина О.Е., Кобелев Е. Оценка коронарного статуса аутоперфузируемого донорского сердца в эксперименте // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 76–83. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-76-83>

Статья поступила в редакцию 03.06.2023. Принята в печать 25.08.2023.

Evaluation of the coronary status of an autoperfused donor heart in the experiment

Zhul'kov M.O.¹, Zaynobudinov Sh.Sh.¹, Sirota D.A.¹, Protopopov A.V.¹, Zykov I.S.¹,
Makaev A.G.¹, Karmadonova N.A.¹, Murtazaliev M.N.¹, Kosimov F.Yu.², Tarkova A.R.¹,
Agaeva Kh.A.¹, Frykina O.E.¹, Kobelev E.¹

Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, 630055, Novosibirsk, Russian Federation

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 630091, Novosibirsk, Russian Federation

Aim – to develop a protocol and assess the coronary status of an autoperfused heart *ex vivo* in an experiment.

Material and methods. Landrace pigs were used as an experimental model for a series of acute experiments ($n=10$). The explantation of a working cardiopulmonary complex was performed according to the method described in the literature. After placing the complex *ex vivo*, selective catheterization of the right and left coronary arteries was performed using catheters of the Judkins 4Fr modification (Judkins Right&Left, Perfoma, Merit medical, USA) in standard projections. During the experiment, invasive pressure in the cavities of the heart and main arteries, blood gas composition, and myocardial contractility were monitored.

Results. In the course of a series of experiments, a protocol for selective catheterization of the coronary arteries was developed. The resulting films made it possible to conduct a qualitative assessment of the coronary status due to the natural antegrade coronary blood flow and as close as possible to the real syntopy. None of the experiments recorded episodes of a decrease in myocardial contractility or the occurrence of arrhythmias in response to intracoronary administration of a radiopaque substance.

Conclusion. The developed protocol for selective coronary angiography of an autoperfused heart *ex vivo* provides high-quality visualization of the coronary bed of a donor heart, without a negative effect on myocardial contractility and survival time of an isolated cardiopulmonary drug in the experiment.

Funding. The study was carried out within the framework of Project No. 23-25-10013 (Agreement No. 23-25-10013 of 20.04.2023 with the Russian Federation, Agreement No. P-52 of 03.04.2023 with the Ministry of Science and Innovation Policy of the National Federation).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Zhulkov M.O., Zaynobudinov Sh.Sh., Sirota D.A., Protopopov A.V., Zykov I.S., Makaev A.G., Karmaidonova N.A., Murtagaliev M.N., Kosimov F.Yu., Tarkova A.R., Agaeva Kh.A., Frykina O.E., Kobleev E. Evaluation of the coronary status of an autoperfused donor heart in the experiment. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 76–83. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-76-83> (in Russian)

Received 03.06.2023. Accepted 25.08.2023.

CORRESPONDENCE

Alexander G. Makaev –
Clinical Resident
in Cardiovascular Surgery,
Meshalkin National Medical
Research Center, Ministry
of Health of the Russian Federation
(Novosibirsk, Russian Federation)
E-mail: makaev_a@meshalkin.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0678-1026>

Keywords:

chronic heart failure;
heart transplantation;
heart preservation;
autoperfusion; donor organ
preservation; *ex vivo* organ
perfusion

На протяжении многих лет среди трансплантологов существовало мнение о том, что органы, используемые для трансплантации, должны быть здоровы как морфологически, так и функционально. В связи с этим критерии отбора, разработанные в эру становления трансплантации сердца, включали в себя не только свободу от каких-либо явных патологических изменений, но и установленный верхний возрастной предел в 40 лет [1]. С течением времени фиксированный донорский пул перестал удовлетворять растущую потребность в органах, что заставило пересмотреть подход за счет расширения критериев отбора доноров, в первую очередь за счет увеличения верхнего возрастного предела. Однако в связи со значительным повышением риска атеросклеротического поражения коронарных артерий у доноров старшей возрастной группы оценка коронарного русла стала важным диагностическим приемом, позволяющим определить качество трансплантата, отказаться от его использования или решить вопрос о необходимости проведения сочетанной процедуры реваскуляризации миокарда [2].

Поскольку в 55% случаев при проведении коронарной ангиографии (КАГ) у доноров в возрасте 45 лет и старше обнаруживают гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, данное исследование может быть рекомендовано выполнять у доноров старше 40 лет или при наличии каких-либо сомнений [3, 4]. Однако во многих случаях проведение КАГ у потенциального донора невозможно по техническим причинам, а тяжесть состояния не позволяет выполнить транспортировку в более оснащенное учреждение, что приводит к отказу от использования органа либо, напротив, к риску использования некачественного трансплантата.

Одним из решений данной проблемы является проведение КАГ *ex vivo*. Сегодня единственным доступным устройством для реализации данной технологии является система нормотермической перфузии Organ Care System (TransMedics, Андовер, США). Однако широкое использование таких систем ограничено их высокой стоимостью, а позиционирование трансплантата в устройстве существенно отличается от анатомического расположения в грудной клетке человека [5]. Разработка

Рис. 1. Общий вид изолированного аутоперфузируемого сердечно-легочного комплекса (СЛК):
А – на этапе эксплантации СЛК;
Б – после окончательной гемодинамической изоляции СЛК:
1 – сердце,
2 – правое легкое,
3 – левое легкое,
4 – электроды электрокардиографа,
5 – трахея,
6 – артериальная магистраль,
7 – резервуар крови,
8 – зажим,
9 – гемакон с кровью

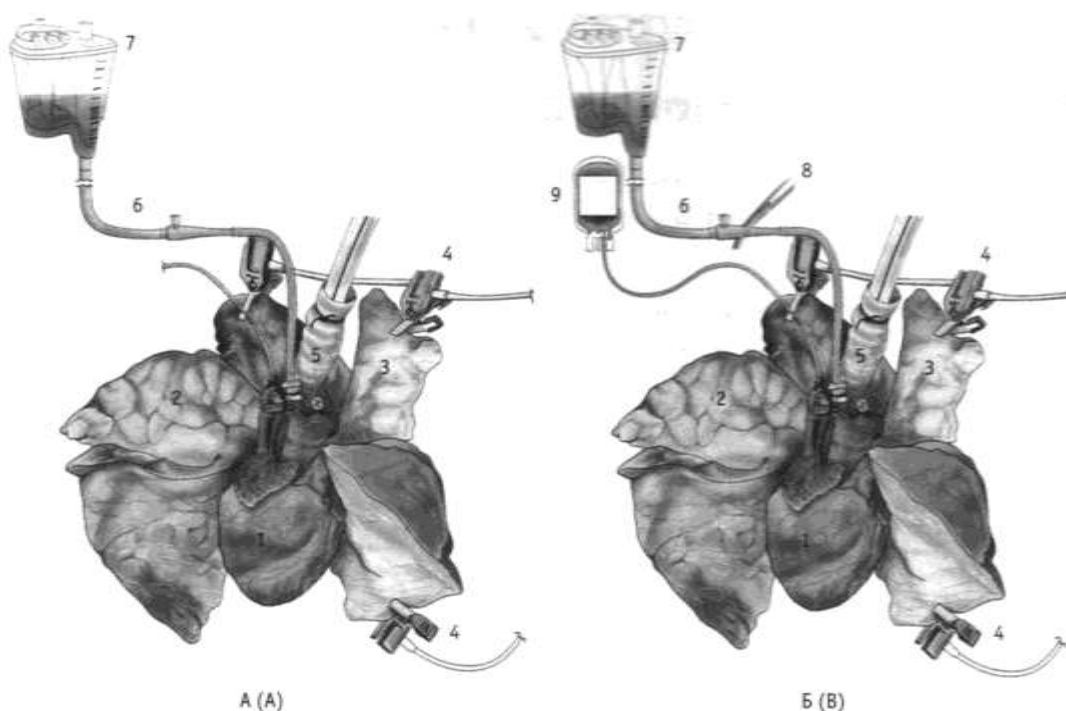


Fig. 1. General view of an isolated autoperfused cardiopulmonary complex (CPC):
A – at the stage of explantation of the CPC;
B – after the final hemodynamic isolation of the CPC:
1 – heart,
2 – right lung,
3 – left lung,
4 – electrocardiograph electrodes,
5 – trachea,
6 – arterial line,
7 – blood reservoir,
8 – clamp,
9 – hemacon with blood

транспортных платформ, реализующих концепцию автономного дожития сердца в условиях нормотермической аутоперфузии, является перспективным альтернативным вариантом, позволяющим не только обеспечить длительное кондиционирование донорского сердца, но и проводить широкий скрининг морфофункционального, в том числе коронарного статуса трансплантата [6, 7].

Материал и методы

В качестве экспериментальной модели для проведения серии острых экспериментов ($n=10$) были использованы свиньи породы ландрас, самки массой 50 ± 5 кг в возрасте 4–5 мес. Уход, обеспечение эксперимента, наблюдение и вывод животных из него выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, исполь-

зуемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986), и были одобрены решением комиссии по биозтике ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (протокол № 2 от 01.09.2022).

В день эксперимента всем животным натошак выполняли премедикацию (золетил 100). Дозу подбирали индивидуально, согласно массовым параметрам. После наступления сна подготавливали операционное поле и область катетеризации сосудов шеи. Затем животное транспортировали на операционный стол и закрепляли в положении на спине для последующей интубации трахеи, установки центрального артериального и венозных катетеров в наружную яремную и общую бедренную вены. Эксперимент выполняли в условиях эндотрахеального наркоза севофлюраном и миорелаксации (рокурония бромид).

Рекомендуемые ангиографические проекции

Проекция	Эквивалент стандартной проекции	Качество визуализации коронарных артерий			
		ствол ЛКА	ПНА	ОА	ПКА
Прямая/переднезадняя	Прямой/переднезадней	++	++	+	+
LAO – 28° CAU – 23°	LAO – 20–23° CRA – 28–30°	++	++	+	+
LAO – 18° CRA – 22°	LAO – 30–35° CAU – 30° («обратный паук»)	++	++	++	+
RAO – 27°	RAO – 25° CRA – 20°	-	++	-	++
CAU – 27°	CRA – 26–28°	+	++	-	++

Примечание. (++) – оптимальная; (+) – приемлемая; (-) – неоптимальная; ЛКА – левая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; CRA – краниальная; CAU – каудальная; LAO – левая косая; RAO – правая косая.

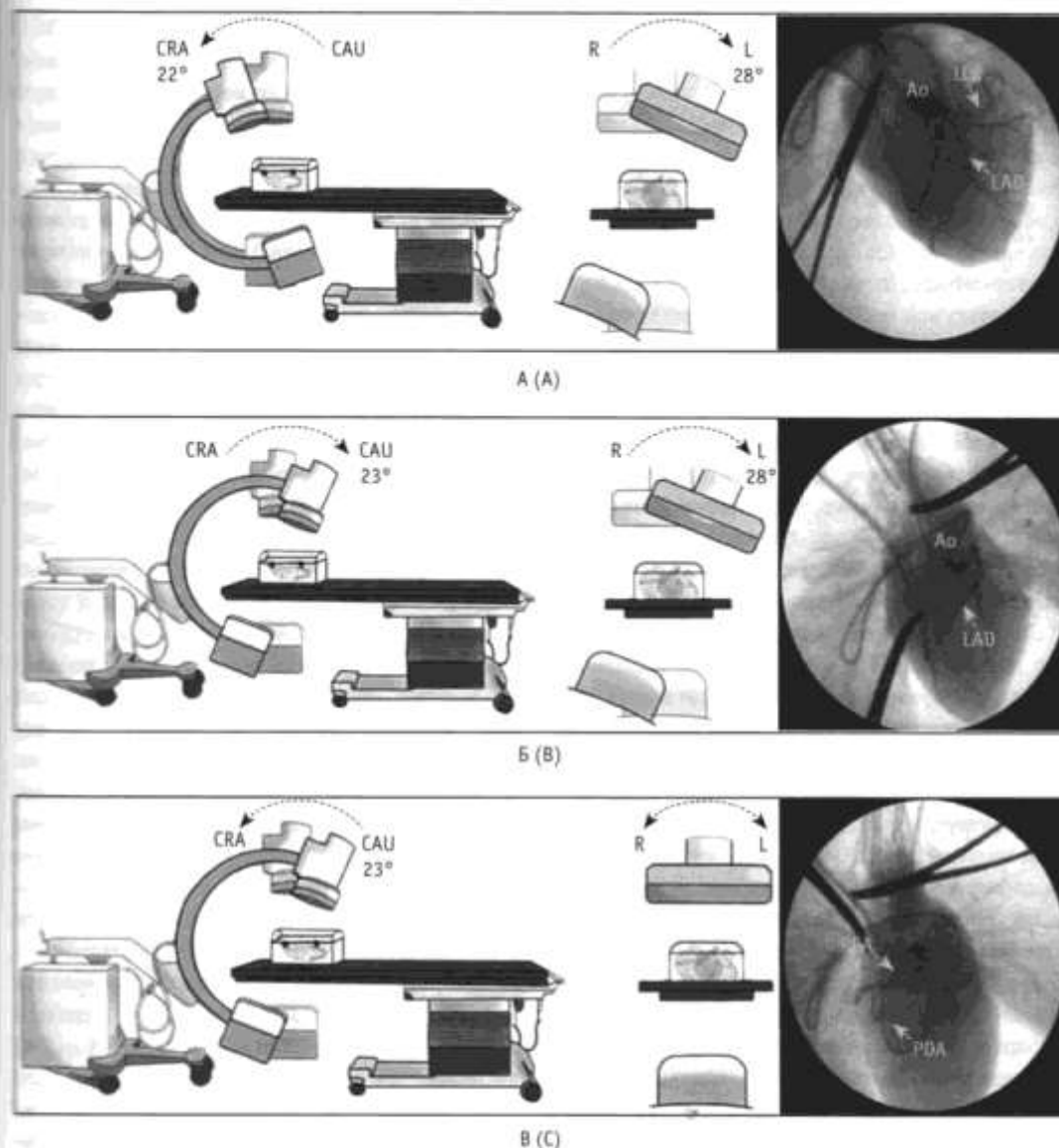


Рис. 2. Примеры углов наклона детектора: А – левая краниальная проекция левой коронарной артерии – эквивалент правой краниальной проекции левой коронарной артерии («обратный паук»); Б – левая каудальная проекция левой коронарной артерии – эквивалент левой краниальной проекции левой коронарной артерии; В – каудальная проекция правой коронарной артерии – эквивалент прямой краниальной проекции правой коронарной артерии; Ao – аорта; LAD – передняя нисходящая артерия; LCx – огибающая артерия; RCA – правая коронарная артерия; PDA – задняя межжелудочковая артерия

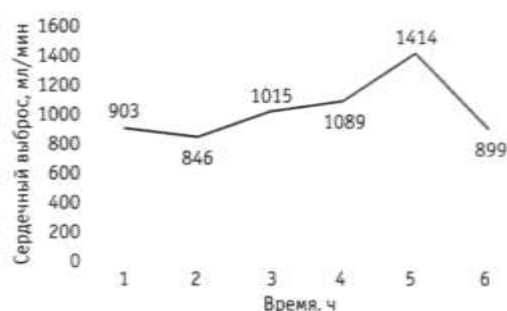
Fig. 2. Examples of detector tilt angles: A – left cranial projection of the left coronary artery – the equivalent of the right cranial projection of the left coronary artery («reverse spider»); B – left caudal projection of the left coronary artery – the equivalent of the left cranial projection of the left coronary artery; C – caudal projection of the right coronary artery – the equivalent of a straight line cranial projection of the right coronary artery; Ao – aorta, LAD – anterior descending artery; LCx – circumflex artery; RCA – right coronary artery; PDA – posterior interventricular artery

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили с помощью наркозно-дыхательного аппарата FabiusPlus (Dräger, ФРГ) с положительным давлением на вдохе (20–30 см вод.ст.) и на выдохе (5–8 см вод.ст.) с дыхательным объемом 8 мл/кг и частотой 12–14 дыханий в минуту. Параметры жизнедеятельности фиксировали с помощью монитора типа IntelliVue MP70 (Philips, Нидерланды).

Во время экспериментов проводили мониторинг инвазивного артериального давления (иАД) путем катетеризации правой общей сонной артерии, центрального венозного давления (ЦВД) путем катетеризации правой наружной яремной вены, газового состава крови. Анализ крови проводили с помощью автоматического гематологического анализатора XT-4000i (Sysmex, Германия), согла-

Рис. 3. Динамика сердечного выброса в течение 6 ч нормотермической аутоперфузии

Fig. 3. Dynamics of cardiac output during 6 hours of normothermic autoperfusion



сно рекомендациям производителя. Параметры центральной гемодинамики исследовали путем катетеризации правых отделов сердца катетером Свана-Ганса, а также с помощью портативной многофункциональной ультразвуковой системы Philips CX50 (Philips Ultrasound, USA) с ЭКГ-синхронизацией.

Эксплантацию работающего сердечно-легочного комплекса (рСЛК) выполняли через срединную стернотомию. Выделение рСЛК начинали с мобилизации верхней полой вены (ВПВ) и перевязки непарной вены. Затем выделяли брахиоцефальный ствол (БЦС), обе сонные артерии, левую подключичную артерию (ЛПКА). Трахею осторожно отделяли от пищевода, используя электрокоагулятор, добиваясь тщательного гемостаза. Особое внимание уделяли освобождению нижних долей легких, поскольку базальные отделы легких находятся крайне глубоко и в большей своей части покрыты куполом диафрагмы, что затрудняет визуализацию и сопряжено с высоким риском хирургической травмы паренхимы.

После введения гепарина (3 мг/кг массы тела) ЛПКА перевязывали и пересекали, избегая грубых тракций. Через правую подключичную артерию по направлению к сердцу устанавливали артериальную канюлю 16–18 Fr, которую соединяли с резервуаром, подвешенным на высоте 70 см над сердцем. Полунепарную вену, дренирующую кровь у животных непосредственно в коронарный синус, перевязывали и пересекали. Под контролем АД перевязывали все брахиоцефальные артерии, избегая повышения давления в корне аорты более 130–140 мм рт.ст. за счет дозированной эксфузии крови в резервуар. После пережатия нисходящей грудной аорты на уровне перешейка выполняли забор артериальной крови в резервуар до стабилизации уровня крови. Затем перевязывали и пересекали полые вены, трахею пересекали и повторно интубировали трубкой с манжетой, рСЛК окончательно отделяли от окружающих тканей, переносили в кувез с теплым физиологическим раствором (38 °C) и продолжали наблюдение.

Селективную коронарографию проводили с использованием портативного ангиографиче-

ского аппарата (GE, США). В левую сонную артерию устанавливали интродьюсер 5 Fr (Prelude, Merit medical, США), через который в восходящую аорту проводили 0,035 диагностический проводник (Inqwire, Merit medical, США) и стандартный диагностический катетер. В качестве рентгеноконтрастного агента использовали раствор иопромида (Ultravist®, Bayer, Германия). Селективную катетеризацию правой и левой коронарных артерий выполняли с использованием катетеров модификации Джадкинс 4 Fr (Judkins Right&Left, Perfoma, Merit medical, США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. В том случае, когда распределение в экспериментальных группах было нормальным и соблюдалось межгрупповое равенство дисперсий, дальнейшую обработку проводили с помощью метода параметрической статистики – *t*-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовали методы непараметрической статистики. Различия между параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В серии острых экспериментов было выполнено 10 эксплантаций аутоперфузируемого сердечно-легочного комплекса (СЛК). После размещения СЛК в контейнере и установки измерительных датчиков артериальную магистраль резервуара пережимали и наполняли комплекс кровью под контролем давления в полостях сердца (рис. 1).

После стабилизации параметров гемодинамики выполняли селективную катетеризацию коронарных артерий с использованием катетеров модификации Джадкинс 4 Fr (Judkins Right&Left, Perfoma, Merit medical, США). Для этого транспортный кувез размещали на операционном столе таким образом, чтобы передняя поверхность сердца была обращена к детектору, имитируя пространственную ориентацию в случае стандартного положения пациента на спине. Кувез располагали примерно в 70–80 см от рентгеновской трубки и как можно ближе к детектору, чтобы уменьшить рассеивание луча. В таблице резюмированы рекомендуемые ангиографические проекции и их эквиваленты, позволяющие наиболее полно оценить коронарные артерии трансплантата *ex vivo*.

На протяжении последующих 6 ч нормотермической аутоперфузии сердечный выброс и параметры гемодинамики оставались в пределах нормы (рис. 2, 3).

Обсуждение

За последние несколько лет демографический профиль потенциальных доноров изменился с увеличением доли умирающих от нетравматических причин [8]. Данная когорта доноров, как правило, старше тех, кто получает травмы в дорожно-транспортных происшествиях и соответственно имеет больший риск наличия сопутствующей патологии [9]. По данным шкалы Eurotransplant, выживаемость реципиентов через 3 года после трансплантации от доноров с нормальным коронарным руслом составляет 81% по сравнению с 50% у пациентов, получивших донорский орган с предварительно верифицированной коронарной патологией [10]. В связи с этим некоторые трансплантологические центры ограничивают возрастной предел доноров 55 годами, в то время как другие не исключают доноров и старше 65 лет [11, 12].

Однако, по данным литературы, почти у 2/3 всех доноров, подвергшихся коронароангиографии и считавшихся «здоровыми», было обнаружено стенотическое поражение одной или нескольких коронарных артерий [13]. Международное общество трансплантации сердца и легких (ISHLT) многократно пересматривало критерии отбора доноров с целью минимизации числа абсолютных противопоказаний к использованию донорского сердца, в связи с чем некоторые прежние абсолютные противопоказания сегодня являются относительными [14].

Несмотря на результаты исследований O. Grauhan и соавт., показавших, что сократительная функция миокарда донорских сердец с верифицированным стенотическим поражением коронарного русла и выполненной реваскуляризацией миокарда не отличается от таковой при пересадке здорового сердца, многими учеными высказываются опасения относительно использования органов с атеросклерозом коронарных артерий [15, 16]. Общество медицины критических состояний США и Американский колледж торакальных врачей рекомендует выполнять КАГ у всех доноров старше 40 лет, а также у более молодых доноров, имеющих факторы риска преждевременного развития ишемической болезни сердца (ИБС). При этом к факторам риска относят гипертоническую болезнь, диабет, курение, дислипидемию, семейный анамнез раннего развития ИБС, а также злоупотребление кокаином [17–19]. Однако в настоящий момент формально не существует единых требований по оценке доноров сердца в возрасте до 45 лет в отношении скрининга коронарных артерий путем выполнения ангиографии, что потенциально может приводить к недостаточно полному использованию донорского потенциала или, напротив, к гиподи-

агностике поражения коронарного русла и повышению риска использования некачественного трансплантата [20].

Относительно безопасности выполнения данного исследования у потенциальных доноров можно отметить, что, по данным исследований R.J. Hauptman и соавт., проведение КАГ не было связано с ухудшением исхода трансплантации сердца. Доказано, что выживаемость реципиентов сердца от доноров в возрасте 40 лет или старше была ниже в раннем посттрансплантационном периоде, если донор не подвергался ангиографии. Это различие было связано с ранним отторжением трансплантата в группе реципиентов сердец от доноров, которым не проводилась ангиография (7/35 или 20%) по сравнению с теми, кому данное исследование было выполнено (3/70, 4%, $p=0,015$) [1].

По данным F. Ivanov и соавт., выполнение КАГ у потенциальных доноров позволяет на 9% увеличить число используемых донорских сердец [17]. При этом принятию решения способствует как отсутствие поражения коронарного русла, так и его наличие [21]. В литературе описан успешный опыт использования донорских сердец с атеросклеротическим поражением при условии симультанной реваскуляризации миокарда путем стентирования на этапе диагностической КАГ или шунтирования на этапе фармакохолодовой консервации трансплантата [22, 23].

Результаты использования подобных «субоптимальных» трансплантатов показывают, что в условиях острой нехватки донорских органов клинический исход трансплантации сердца с одно- или двухсосудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий не отличается как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с группой реципиентов, получивших здоровое сердце [18, 24, 25]. Несмотря на то что рекомендации Международного общества трансплантологии сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) от 2018 г. рекомендуют исключать использование донорского сердца со стенотическим поражением любой крупной коронарной артерии [19].

Поскольку проведение катетеризации сердца трудновыполнимо во многих донорских центрах, а в случае использования DCD-доноров (от англ. donation following circulatory death, донорство после остановки кровообращения) практически невозможно, КАГ трансплантата сердца *ex vivo* является этичным и выполнимым диагностическим инструментом. Однако в литературе имеется ограниченное число публикаций, посвященных методологическим аспектам данной технологии.

Несмотря на доказанную ранее безопасность внутрикоронарного введения иопромиды на этапе фармакохолодовой консервации донорского сер-

дца *ex vivo* в эксперименте, выполнение ангиографии в этом случае имеет ряд недостатков: увеличение времени ишемии, нарушение температурного режима консервации, воздействие высокоосмолярного агента на эндотелий капиллярного русла, а также отсутствие естественного пассажа контраста в условиях асистолии [7]. Все эти факторы могут оказывать значительное влияние на сохранение жизнеспособности трансплантата и на исход трансплантации сердца [26]. В то же время описанный в литературе способ ангиографии в условиях аппаратной нормотермической перфузии Organ Care System (TransMedics, Андовер, США) предполагает трудности при стандартизации подхода в выборе наиболее оптимальных проекций визуализации коронарных артерий [26–28].

Литература

- Hauptmann P.J., O'Connor K.J., Wolf R.E., McNeil B.J. Angiography of potential cardiac donors // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37, N 5. P. 1252–1258. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01134-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01134-2)
- Pinto C.S., Prieto D., Antunes M.J. Coronary artery bypass graft surgery during heart transplantation // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013. Vol. 16, N 2. P. 224–225. DOI: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivs432>
- Kotloff R.M., Blosser S., Fulda G.J., Malinoski D., Ahye V.N., Angel L. et al. Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Donor Management Task Force. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement // *Crit. Care Med.* 2015. Vol. 43, N 6. P. 1291–1325. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000095>
- Choi H.Y., Cho K.H., Jin C., Lee J., Kim T.H., Jung W.S. et al. Exercise therapies for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // *Parkinsons Dis.* 2020. Vol. 2020. Article ID 2565320. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2565320>
- Pinnelis R., Kobashigawa J.A. Ex vivo normothermic perfusion in heart transplantation: a review of the TransMedics® Organ Care System // *Future Cardiol.* 2022. Vol. 18, N 1. P. 5–15. DOI: <https://doi.org/10.2217/fca-2021-0030>
- Жульков М.О., Зыков И.С., Сирота Д.А., Араева Х.А., Сабитов А.К., Повешенко О.В. и др. Способ длительного кондиционирования донорского сердца методом аутоперфузии // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2022. Т. 15, № 3. С. 214–220.
- Жульков М.О., Сирота Д.А., Зыков И.С., Сабитов А.К., Араева Х.А., Макаев А.И. и др. Оценка безопасности внутрикоронарного введения раствора нитроглицерина на этапе фармакохолодовой консервации донорского сердца *ex vivo* в эксперименте // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2022. Т. 26, № 4. С. 42–51. DOI: <https://doi.org/10.21688/1881-3472-2022-4-42-51>
- Carvalho W.D.N., Gonçalves K.C., Miranda A.L., Maria G.D.S.A., de Fátima Silveira S.M., Moreira M.D.C.V. Profile of effective donors for heart transplantation: experience of a Brazilian Center // *Transplant. Proc.* 2019. Vol. 51, N 6. P. 1684–1688. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.05.011>
- Dolan R.S., Rahsepar A.A., Blaisdell J., Samari R., Ghafourian K., Wilcox J.E. et al. Donor and recipient characteristics in heart transplantation are associated with altered myocardial tissue structure and cardiac function // *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. 2019. Vol. 1, N 5. Article ID e190009. DOI: <https://doi.org/10.1148/ryct.2019190009>
- Towbin J.A., McKenna W.J., Abrams D.J., Ackerman M.J., Galkins H., Darnieaux F.C.C. et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy // *Heart Rhythm*. 2019. Vol. 16, N 11. P. e301–e372. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>
- Docton T., Narasimha D., Stoletny L., Sakr A. 91-year-old allograft: oldest surviving donor heart still going: a case report // *Transplant. Proc.* 2017. Vol. 49, N 7. P. 1663–1666. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.06.006>
- Kilic A., Emami S., Sai-Sudhakar C.B., Higgins R.S., Whitson B.A. Donor selection in heart transplantation // *J. Thorac. Dis.* 2014. Vol. 6, N 8. P. 1097–1104. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.23>
- Guglin M., Omar H.R., Wright C. Underutilization of donor hearts: an observational study // *Transplant. Proc.* 2018. Vol. 50, N 10. P. 3698–3704. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.06.019>

Заключение

Предлагаемый нами способ оценки коронарного статуса трансплантата с использованием технологии пролонгированной нормотермической аутоперфузии СЛК лишен описанных недостатков. Сохранение физиологической синтопии элементов аутоперфузируемого СЛК, а также автономность транспортного кувеза позволяют добиться стандартизации протокола проведения КАГ трансплантата между трансплантологическими центрами. Полученные в ходе острых экспериментов результаты доказывают возможность эффективной и безопасной визуализации коронарного русла. Наличие собственного сердечного выброса обеспечивает высокую скорость смывки контраста, что позволяет получить фильмы высокого качества.

- Vieira J.L., Mehra M.R. Heart transplantation candidacy // *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2021. Vol. 26, N 1. P. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000828>
- Grauhan O., Siniawski H., Dandel M., Lehmkuhl H., Knosalla C., Pasic M. et al. Coronary atherosclerosis of the donor heart – impact on early graft failure // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007. Vol. 32, N 4. P. 634–638. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.07.007>
- Musci M., Pasic M., Grauhan O., Butter C., Potapov E., Weng Y. et al. Orthotopic heart transplantation with concurrent coronary artery bypass grafting or previous stent implantation // *Z. Kardiol.* 2004. Vol. 93, N 12. P. 971–974. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-004-0158-1>
- Ivanov F., Cantrelle C., Genet T., Le Feuvre C., Legeai C., Jasseron C. et al. Performing diagnostic coronary angiography to evaluate high-risk cardiac donors: a French nationwide cohort study // *Int. J. Cardiol.* 2019. Vol. 277. P. 71–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.003>
- Khamis R.Y., Ammar T., Mikhail G.W. Gender differences in coronary heart disease // *Heart.* 2016. Vol. 102, N 14. P. 1142–1149. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306463>
- Dorent R., Gandjbakhch E., Goeminne C., Ivanov F., Sebbag L., Bauer F. et al. Assessment of potential heart donors: a statement from the French heart transplant community // *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2018. Vol. 111, N 2. P. 126–139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.12.001>
- Dahiya G., McQuade D., Alpert C. Myocardial bridging in the era of a drug epidemic: a case report addressing the need to revisit donor organ assessment // *Eur. Heart J. Case Rep.* 2019. Vol. 3, N 4. P. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytz203>
- Zuckermann A., Auerberg K., Kalder A., Sutlic Z., Gummert J., Berchtold-Herz M. et al. Coronary angiography of potential cardiac donors increases cardiac transplantation rates // *J. Heart Lung Transplant.* 2018. Vol. 37, N 4. P. 171.
- Yang H.S., Chen L.C., Lee Y.T., Lee K.C., Chuang Y.C., Chang C.Y. et al. Cardiac transplantation and concomitant coronary artery bypass grafting: our experiences in 11 cases // *Transplant. Proc.* 2014. Vol. 46, N 3. P. 900–902. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.127>
- Zeraatian Nejad S., Akhlaghpasand M., Mohammadi I., Solani K., Eghbali F. First successful human coronary artery bypass surgery postoperative heart transplant: a case report // *Exp. Clin. Transplant.* 2022. Vol. 20, N 12. P. 1141–1144. DOI: <https://doi.org/10.6002/ect.2022.0312>
- Rao J.N., Prendergast B., Dark J.H. Orthotopic heart transplantation with concurrent aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting // *The Journal of heart and lung transplantation*. 2000. Vol. 19, N 9. P. 897–899. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(00\)00158-3](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(00)00158-3)
- Marelli D., Laks H., Bresson S., Ardehali A., Bresson J., Esmailian F. et al. Results after transplantation using donor hearts with preexisting coronary artery disease // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 126, N 3. P. 821–825. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)00213-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00213-7)
- Anthony C., Michel J., Christoff M., Wilson S.H., Granger E., Cropper J. et al. Ex vivo coronary angiographic evaluation of a beating donor heart // *Circulation*. 2014. Vol. 130, N 25. P. e341–e343. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010289>
- Meredith T., Scheuer S., Hoffman M., Joshi Y., Kathir K., Gunalingam B. et al. Coronary angiography of the ex-situ beating donor heart in a portable organ care system // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2022. Vol. 100, N 7. P. 1252–1260. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccd.30455>
- Ghodsizad A., Bordel V., Ungerer M., Karck M., Bekerdejian R., Ruhparwar A. Ex vivo coronary angiography of a donor heart in the organ care system // *Heart Surg. Forum*. 2012. Vol. 15, N 3. P. E161–E163. DOI: <https://doi.org/10.1532/HSF98.20111146>

References

- Hauptman P.J., O'Connor K.J., Wolf R.E., McNeil B.J. Angiography of potential cardiac donors. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37 (5): 2252-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01134-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01134-2)
- Pinto C.S., Prieto D., Antunes M.J. Coronary artery bypass graft surgery during heart transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 16 (2): 224-5. DOI: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivs432>
- Kotloff R.M., Blosser S., Fulda G.J., Malinoski D., Ahye V.N., Angel L., et al.; Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Donor Management Task Force. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med*. 2015; 43 (6): 1291-325. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000958>
- Choi H.Y., Cho K.H., Jin C., Lee J., Kim T.H., Jung W.S., et al. Exercise therapies for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsons Dis*. 2020; 2020: 2565320. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2565320>
- Pinnelas R., Kobashigawa J.A. Ex vivo normothermic perfusion in heart transplantation: a review of the TransMedics® Organ Care System. *Future Cardiol*. 2022; 18 (1): 5-15. DOI: <https://doi.org/10.2217/fca-2021-0030>
- Zhul'kov M.O., Zykov I.S., Sirota D.A., Aagaeva H.A., Sabetov A.K., Poveschenko O.V., et al. Long-term conditioning of a donor heart by autoperfusion. *Vestnik experimental'noy i klinicheskoy khirurgii* [Bulletin of Experimental and Clinical Surgery]. 2022; 15 (3): 254-20. (in Russian)
- Zhul'kov M.O., Sirota D.A., Zykov I.S., Sabetov A.K., Aagaeva H.A., Makaeve A.G., et al. Safety of intracoronary isopropyl solution for experimental pharmacologic cold ex vivo preservation of donor heart. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya* [Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery]. 2022; 26 (4): 42-51. DOI: <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2022-4-42-51> (in Russian)
- Carvalho W.D.N., Gonçalves K.C., Miranda A.L., Maria G.D.S.A., de Fátima Silveira S.M., Moreira M.D.C.V. Profile of effective donors for heart transplantation: experience of a Brazilian Center. *Transplant Proc*. 2019; 51 (6): 1684-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.05.011>
- Dolan R.S., Rahsepar A.A., Blaisdell J., Sarnari R., Ghafourian K., Wilcox J.E., et al. Donor and recipient characteristics in heart transplantation are associated with altered myocardial tissue structure and cardiac function. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2019; 1 (5): e190009. DOI: <https://doi.org/10.1148/ryct.2019190009>
- Towbin J.A., McKenna W.J., Abrams D.J., Ackerman M.J., Oaklins H., Darrieux F.C.C., et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019; 16 (11): e301-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>
- Doctroian T., Narasimha D., Stoletny L., Sakr A. 91-year-old allograft: oldest surviving donor heart still going: a case report. *Transplant Proc*. 2017; 49 (7): 1663-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.06.006>
- Kulic A., Emani S., Sai-Sudhakar C.B., Higgins R.S., Whitson B.A. Donor selection in heart transplantation. *J Thorac Dis*. 2014; 6 (8): 1097-104. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.23>
- Guglin M., Omar H.R., Wright C. Underutilization of donor hearts: an observational study. *Transplant Proc*. 2018; 50 (10): 3698-704. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.06.019>
- Vieira J.L., Mehra M.R. Heart transplantation candidacy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021; 26 (1): 69-76. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000828>
- Grauhan O., Siniawski H., Dandel M., Lehmkuhl H., Knosalla C., Pasic M., et al. Coronary atherosclerosis of the donor heart - impact on early graft failure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32 (4): 634-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.07.007>
- Musci M., Pasic M., Grauhan O., Butter C., Potapov E., Weng Y., et al. Orthotopic heart transplantation with concurrent coronary artery bypass grafting or previous stent implantation. *Z Kardiol*. 2004; 93 (12): 971-4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-004-0158-1>
- Ivanes F., Cantrelle C., Genet T., Le Feuvre C., Legeai C., Jasseron C., et al. Performing diagnostic coronary angiography to evaluate high-risk cardiac donors: a French nationwide cohort study. *Int J Cardiol*. 2019; 277: 71-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.003>
- Khamis R.Y., Ammar T., Mikhail G.W. Gender differences in coronary heart disease // *Heart*. 2016. Vol. 102, N 14. P. 1142-1149. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306463>
- Dorent R., Gandjbakhch E., Goeminne C., Ivanes F., Sebbag L., Bauer F., et al. Assessment of potential heart donors: a statement from the French heart transplant community. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018; 111 (2): 126-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.12.001>
- Dahiya G., McQuade D., Alpert C. Myocardial bridging in the era of a drug epidemic: a case report addressing the need to revisit donor organ assessment. *Eur Heart J Case Rep*. 2019; 3 (4): 1-4. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytz203>
- Zuckermann A., Auersperg K., Kaider A., Sutlic Z., Gummiert J., Berchtold-Herz M., et al. Coronary angiography of potential cardiac donors increases cardiac transplantation rates. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37 (4): 171.
- Yang H.S., Chen I.C., Lee Y.T., Lee K.C., Chuang Y.C., Chang C.Y., et al. Cardiac transplantation and concomitant coronary artery bypass grafting: our experiences in 11 cases. *Transplant Proc*. 2014; 46 (3): 900-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.127>
- Zeraatian Nejad S., Akhlaghasand M., Mohammadi I., Solitani K., Eghball F. First successful human coronary artery bypass surgery postoperative heart transplant: a case report. *Exp Clin Transplant*. 2022; 20 (12): 1141-4. DOI: <https://doi.org/10.6002/ect.2022.0312>
- Rao J.N., Prendergast B., Dark J.H. Orthotopic heart transplantation with concurrent aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting // *The Journal of heart and lung transplantation*. 2000. Vol. 19, N 9. P. 897-899. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(00\)00158-3](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(00)00158-3)
- Marelli D., Laks H., Bresson S., Ardehali A., Bresson J., Esmailian F., et al. Results after transplantation using donor hearts with pre-existing coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126 (3): 821-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)00213-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00213-7)
- Anthony C., Michel J., Christoff M., Wilson S.H., Granger E., Cropper J., et al. Ex vivo coronary angiographic evaluation of a beating donor heart. *Circulation*. 2014; 130 (25): e341-3. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010289>
- Meredith T., Scheuer S., Hoffman M., Joshi Y., Kathir K., Gunalingam B., et al. Coronary angiography of the ex-situ beating donor heart in a portable organ care system. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022; 100 (7): 1252-60. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccd.30455>
- Ghodsizad A., Bordel V., Ungerer M., Karck M., Bekeredjian R., Ruppert A. Ex vivo coronary angiography of a donor heart in the organ care system. *Heart Surg Forum*. 2012; 15 (3): E161-3. DOI: <https://doi.org/10.1532/HSF98.20111146>

Влияние способа формирования панкреатодигестивного анастомоза на ближайшие результаты пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Турченко Иван Александрович –
клинический ординатор
по специальности «Хирургия»
ФГБУ «НМИЦ хирургии
им. А.В. Вишневского»
Минздрава России (Москва,
Российская Федерация)
E-mail: iturchenko57@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3773-0536>

Ключевые слова:

пилоросохраняющая
панкреатодуоденальная
резекция;
панкреатодигестивный
анастомоз; рак головки
поджелудочной железы;
рак терминального отдела
главного панкреатического
протока; ближайшие
результаты

Шевченко Т.В., Гурмиков Б.Н., Турченко И.А., Кармазановский Г.Г.,
Степанова Ю.А., Коваленко Ю.А., Чжао А.В., Козлов И.А., Икрамов Р.З.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115093, г. Москва, Российская Федерация

Выбор оптимальной техники панкреатодигестивного анастомоза (ПДА) при выполнении пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции (пПДР) является актуальной проблемой современной хирургической панкреатологии.

Цель – сравнить ближайшие результаты пПДР в зависимости от различных способов формирования ПДА.

Материал и методы. В ретроспективном когортном исследовании изучены результаты пПДР, выполненных 48 пациентам в период с 2019 по 2023 г. Пациентов разделили на 3 группы по технике выполнения ПДА: 1-я группа (15 наблюдений) – двухрядный ПДА «конец-в-бок» с отдельным вшиванием главного панкреатического протока (ГПП) в тощую кишку и сопоставлением паренхимы железы с серозно-мышечным слоем кишки узловыми швами; 2-я группа (23 пациента) – однорядный инвагинационный ПДА «конец-в-конец»; 3-я группа (10 человек) – двухрядный ПДА с применением сквозных П-образных швов и с раздельным вшиванием ГПП в тощую кишку (способ Блумгарта). Группы однородны по возрасту, полу и характеру основного заболевания.

Результаты. Отмечены значимые отличия в группах по плотности поджелудочной железы (ПЖ). 1-я группа: мягкая ПЖ – 14, плотная – 1; 2-я группа: мягкая – 11; плотная – 12; 3-я группа: мягкая – 10 ($p=0,008$). Длительность операции в 1-й, 2-й и 3-й группах составила 462 (265–573) мин, 425 (270–655) и 373 (275–455) мин соответственно; данные статистически значимы ($p=0,0091$). Число несостоятельности ПДА в 1-й, 2-й и 3-й группах составило 7, 9 и 0 соответственно ($p=0,037$). Частота реактивного панкреатита по группам: 1-я – 5; 2-я – 7; 3-я – 2 соответственно; частота больших осложнений (по классификации Клавье-Диндо $\geq 3b$): 1-я – 6; 2-я – 10; 3-я – 1; длительность послеоперационного пребывания в стационаре пациентов разных групп: 1-й группы – 21,46 (11–50) дней; 2-й – 20,75 (8–47); 3-й – 16,9 (10–36) дней были статистически незначимы.

Заключение. Полученные результаты позволяют заключить, что формирование ПДА по методике Блумгарта более предпочтительно, так как оно достоверно укорачивает время оперативного вмешательства и снижает риск несостоятельности анастомоза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шевченко Т.В., Гурмиков Б.Н., Турченко И.А., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А., Коваленко Ю.А., Чжао А.В., Козлов И.А., Икрамов Р.З. Влияние способа формирования панкреатодигестивного анастомоза на ближайшие результаты пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 84–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-84-91>

Статья поступила в редакцию 30.06.2023. Принята в печать 28.08.2023.

Influence of the type of pancreatic anastomosis on direct results of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy

Shevchenko T.V., Gurmikov B.N., Turchenko I.A., Karmazanovsky G.G.,
Stepanova Yu.A., Kovalenko Yu.A., Chzhao A.V., Kozlov I.A., Ikramov R.Z.

National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky, Ministry of Health of the Russian Federation,
115093, Moscow, Russian Federation

Choice of the type of pancreatojejunostomy while proceeding pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pPD) is one of the main problems in modern pancreatic surgery.

Aim. Compare the direct results of pPD using different types of pancreatojejunostomies.

Material and methods. A retrospective cohort study examined the results of pPD performed on 48 patients between 2019 and 2023. Patients were divided into three groups according to the PDA technique: group 1 (15 cases) – two-row PDA “end-to-side” with separate suturing of the main pancreatic duct (MPD) into the jejunum and attachment of the parenchyma of the gland to the serous-muscular layer of the intestine with interrupted sutures; group 2 (23 patients) – single-row “end-to-end” invagination PDA; group 3 (10 people) – double-row PDA with the use of through “P” shaped sutures and with separate suturing of the MPD into the jejunum (Blumgart’s method). The groups are homogeneous in terms of age, sex and nature of the underlying disease.

Results. There was difference in the groups in terms of pancreas density. Group 1: soft pancreas – 14, firm – 1; group 2: soft – 11, firm – 12; group 3: soft – 10 ($p=0.008$). Average time of operation in groups 1, 2, 3 was 462 (265–573) min, 425 (270–655) min and 373 (275–455) min respectively ($p=0.0091$). Pancreatic anastomosis leakage in groups 1, 2, 3 was 7, 9 and 0 cases respectively ($p=0.037$). Postoperative pancreatitis among groups was: 1 – 5, 2 – 7, 3 – 2; number of gross postoperative complications (Clavien–Dindo $\geq 3b$): 1 – 6, 2 – 10, 3 – 1; average postoperative hospital stay: 1 – 21.46 (11–50) days; 2 – 20.75 (8–47) days; 3 – 16.9 (10–36) days, significant difference was not discovered.

Conclusion. The results obtained allow us to conclude that the formation of pancreatic anastomosis with Blumgart technique is preferable, since it significantly reduces the time of surgical intervention and reduces the risk of anastomosis failure.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Shevchenko T.V., Gurmikov B.N., Turchenko I.A., Karmazanovsky G.G., Stepanova Yu.A., Kovalenko Yu.A., Chzhao A.V., Kozlov I.A., Ikramov R.Z. Influence of the type of pancreatic anastomosis on direct results of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Clinical and Experimental Surgery, Petrovsky Journal*. 2023; 11 (3): 84–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-84-91> (in Russian)

Received 30.06.2023. **Accepted** 28.08.2023.

CORRESPONDENCE

Ivan A. Turchenko –
Clinical Resident in Surgery,
National Medical Research
Center for Surgery named
after A.V. Vishnevsky, Ministry
of Health of the Russian Federation
(Moscow, Russian Federation)
E-mail: iturchenko57@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3773-0536>

Keywords:

pylorus-preserving
pancreaticoduodenectomy;
pancreatojejunostomy;
pancreatic head cancer;
terminal pancreatic duct
cancer; direct results

3 локальные новообразования поджелудочной железы (ПЖ) являются важной проблемой российской хирургии: по имеющимся данным, отмечается прирост заболеваемости среди мужчин на 9,89%, среди женщин – на 20,28%. В 2017 г. в структуре заболеваний российского населения данная патология составляла 3% [1].

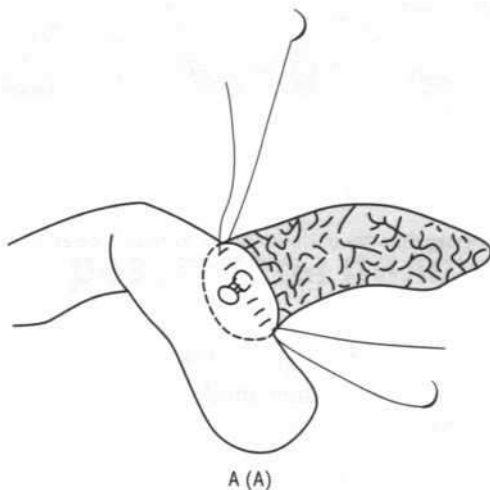
Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) – единственная возможность радикального лечения при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны [2, 3]. На протяжении последних 30 лет хирургическая техника постоянно развивалась, а показания к проведению панкреатодуоденальной резекции расширились. Эти процессы привели к тому, что смертность в послеоперационном периоде, составляю-

щая, по разным данным, 2–4%, не менялась в течение последних 3 десятилетий [4–6]. И хотя отмечено улучшение общей выживаемости пациентов после ПДР, частота ранних жизнеугрожающих послеоперационных осложнений остается высокой, достигая 30–50% даже в крупных специализированных хирургических центрах [7–9]. Самым частым осложнением является тяжелый послеоперационный панкреатит, который приводит к развитию панкреонекроза, несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза (ПДА), возникновению панкреатического свища (ПС) и аррозионному послеоперационному кровотечению [10, 11].

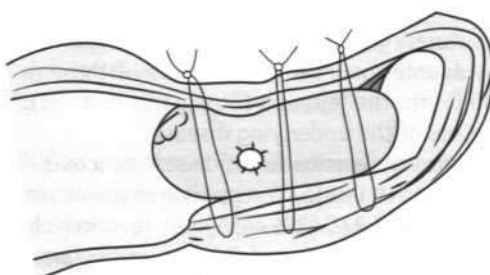
Наличие ПС является определяющим фактором в возникновении аррозионного крово-

Схематичное изображение способов формирования панкреатодигестивного анастомоза (ПДА) в группах:

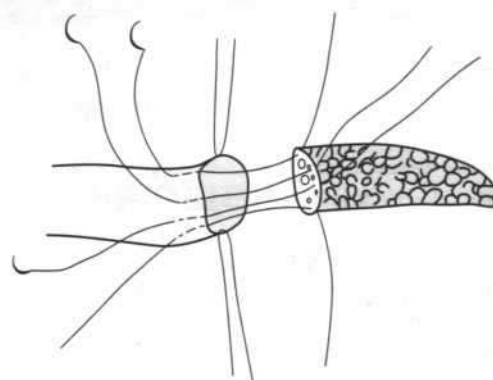
А – двухрядный ПДА «конец-в-бок» с отдельным вшиванием главного панкреатического протока (ГПП) в тощую кишку (1-я группа);
Б – однорядный инвагинационный ПДА «конец-в-конец» (2-я группа);
В – ПДА по Блумгарту. Транспаренхиматозные швы поджелудочной железы с тощей кишкой с раздельным вшиванием ГПП в кишку (3-я группа);
Г – ПДА по Блумгарту, схема на разрезе (3-я группа)



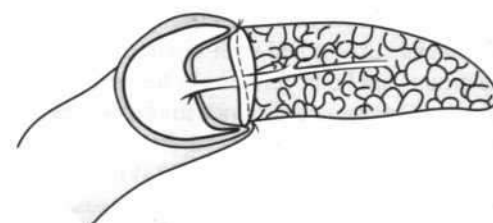
А (А)



Б (В)



Б (В)



Г (D)

Schematic representation of the formation of various types of pancreaticojejunostomy in groups:

А – two-row pancreaticojejunostomy "end-to-side" with separate suturing of the main pancreatic duct into the jejunum (group 1);
Б – single-row invagination pancreaticojejunostomy "end-to-end" (group 2);
С – pancreaticojejunostomy Blumgart type. Transparenchymal sutures of the pancreas with the jejunum with separate suturing of the main pancreatic duct into the intestine (group 3);
D – pancreaticojejunostomy Blumgart type, sectional diagram (group 3)

течения, частота которого в специализированных панкреатологических центрах достигает 2–12% общего числа оперированных больных [12]. Несмотря на, казалось бы, невысокие показатели частоты кровотечения, летальность в данной группе больных может достигать 30–70% [12].

Вопреки разработанным методикам послеоперационной терапии, включая интервенционные вмешательства и открытые операции, избежать летальных исходов после ПДР пока не удается.

Высокая частота послеоперационных осложнений заставляет искать пути решения этой проблемы.

Цель – определение наиболее оптимального способа формирования ПДА путем сравнительного анализа ближайших результатов пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции (пПДР) с разными способами панкреатоеюностомии.

Материал и методы

Данный материал представляет ретроспективное когортное исследование. Изучены 50 больных с диагнозами рака большого дуоденального сосочка (БДС), головки ПЖ, терминального отдела холедоха, аденомы БДС, внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли, которым была выполнена пПДР в онкологическом отделении хирургических методов лечения НМИЦ хирур-

гии им. А.В. Вишневского с 2019 по 2023 г., всего в институте за указанный период было выполнено 167 операций данного типа. Больные были в возрасте от 43 до 83 лет (средний возраст 64 года). Число мужчин и женщин составило 29 (58%) и 21 (42%) соответственно. Всем пациентам выполнены пПДР.

У 1 больного после панкреонекроза тела и хвоста ПЖ в анамнезе во время пПДР панкреатоеюноанастомоз не формировался в связи с отсутствием дистальных отделов. Также у 1 больного после пПДР был сформирован панкреатогастроанастомоз. Эти больные были исключены из исследования.

По способу формирования ПДА пациенты были распределены на 3 группы:

- 1-я группа, 15 (31%) пациентов – двухрядный ПДА «конец-в-бок» с отдельным вшиванием главного панкреатического протока (ГПП) в тощую кишку и сопоставлением паренхимы железы с серозно-мышечным слоем кишки узловыми швами (см. рисунок А);
- 2-я группа, 23 (48%) пациента – однорядный инвагинационный ПДА «конец-в-конец» (см. рисунок Б);
- 3-я группа, 10 (21%) пациентов – двухрядный ПДА с применением сквозных П-образных швов и с раздельным вшиванием ГПП в тощую кишку (способ Блумгарта) (см. рисунки В, Г).

Таблица 1. Клинико-диагностические параметры пациентов

Группа	n	Пол, мужской/ женский	Средний возраст, годы	Злокачественный процесс/ доброкачественная патология	Средняя оценка риска фистулы, %
1-я	15	11/4	64,4 (49–83)	15/0	11,63 (5,5–24,4)
2-я	23	12/11	61,4 (43–74)	19/4	13,51 (8,7–24,4)
3-я	10	5/5	65,6 (44–76)	10/0	12,74 (5,6–24,4)
p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

В 1-й и 2-й группах пПДР выполняли хирурги со стажем работы в качестве оперирующего хирурга на органах панкреатодуоденальной зоны более 30 лет. В то время как в 3-й группе пПДР выполняли хирурги как с опытом работы более 30 лет, так и со стажем выполнения пПДР более 5 лет.

Группы были однородны по возрасту, полу, диагнозу (с преимущественно злокачественными поражениями билиопанкреатодуоденальной зоны) (табл. 1). В группах отмечались статистически значимые различия в распределении пациентов по плотности железы. 1-я группа – мягкая ПЖ у 14 пациентов и 1 случай с плотной ПЖ; 2-я группа – мягкая ПЖ у 11 больных, плотная железа в 12 наблюдениях; 3-я группа – во всех 10 наблюдениях отмечена мягкая ПЖ ($p=0,008$) (табл. 2).

В отдельных случаях до операции выполняли наружное дренирование желчных протоков либо эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию и стентирование холедоха. пПДР выполняли только при нормальных показателях билирубина. Специальная предоперационная профилактическая терапия не проводилась. Во время операции верифицировался ГПП и отражался его диаметр в миллиметрах, а структура ПЖ отмечалась как мягкая или плотная на основании определения хирурга. Для оценки риска возникновения панкреатической фистулы применялась шкала оценки риска фистулы (Fistula Risk Score) [13].

Послеоперационные осложнения классифицировались по шкале Клавье-Диндо, в отдельную группу тяжелых осложнений выделены зарегистрированные случаи по шкале Клавье-Диндо 3b и выше. О наличии реактивного панкреатита судили по данным клинической картины, лабораторных анализов и компьютерной томографии (КТ). Суждение о несостоятельности ПДА выносилось при наличии отделяемого по дренажу из области анастомоза, уровень

амилазы в котором в 3 раза превышал уровень амилазы крови на 3-й день. Также несостоятельность регистрировалась по данным КТ и фистулографии.

Статистический анализ. Для характеристики групп представлены средние значения параметров (минимальные и максимальные) как наиболее наглядный критерий для представления. С целью определения достоверности межгрупповых отличий изучаемых значений использовалась методика χ^2 Пирсона. Вычисления выполнены с помощью программного обеспечения SPSS Statsoft 10.0. Пороговым значением статистической достоверности считали $p \leq 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 48 пациентов, перенесших пПДР. Только у 15 (31,25%) больных из 48 после выполнения пПДР не было выявлено отклонений в послеоперационном периоде, во всех остальных случаях наблюдалось осложнение. Общее количество осложнений после пПДР составило 68,75%. При этом обращает на себя внимание различие между группами в структуре тяжелых осложнений: несмотря на то что статистический анализ не подтвердил достоверность различий, большие осложнения, включая 3b по Клавье-Диндо, в 3-й группе выявлены в 10% случаев, а в 1-й и 2-й группах – в 40 и 43,47% случаев (табл. 3).

При изучении клинических данных не зарегистрировано случаев несостоятельности ПДА в 3-й группе, а статистический анализ показал достоверность обнаруженных различий ($p=0,037$) (табл. 3). Полученный результат тем примечательнее, что в 3-й группе операции проводились при мягкой ПЖ.

Также в ходе исследования был выявлен лишь 1 случай несостоятельности ПДА при опе-

Таблица 2. Распределение пациентов с мягкой и плотной поджелудочной железой по группам

Консистенция	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Мягкая	14	11	10	0,008
Плотная	1	12	0	

Таблица 3. Длительность операции и данные послеоперационного периода

Параметр оценки	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Средняя длительность операции, мин	462 (265–573)	425 (270–655)	373 (275–455)	0,0091
Средняя интраоперационная кровопотеря, мл	213 (100–500)	554 (200–2000)	320 (150–800)	0,0046
Несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза	7	9	0	0,037
Послеоперационный панкреатит	5	7	2	>0,05
По классификации Клавье-Диндо 1–3а	4	6	6	>0,05
По классификации Клавье-Диндо 3б–5	6	10	1	>0,05
Длительность послеоперационного пребывания в стационаре, сут	21,46 (11–50)	20,75 (8–47)	16,9 (10–36)	>0,05

рации на плотной железе, все остальные случаи несостоятельности были ассоциированы с вмешательствами на мягкой поджелудочной железе; значимость полученных различий подтверждена статистическим методом ($p=0,02$) (табл. 4).

За исследуемый период было отмечено 3 (6,25%) летальных исхода.

В 1-й группе (двухрядный ПДА с изолированным вшиванием главного панкреатического протока) был 1 летальный исход. Пациент Б., 66 лет, с диагнозом «рак дистального отдела общего желчного протока T2N0M0». Причины летального исхода: несостоятельность ПДА, панкреонекроз, разлитой перитонит, абдоминальный сепсис, рецидивирующие аррозионные кровотечения. Следует отметить, что в данном случае у пациента была выраженная сопутствующая кардиологическая патология: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда 2008 г.); нарушение ритма сердца по типу постоянной тахи/брадисистолической формы фибрилляции предсердий; вторичная дилатационная кардиомиопатия с формированием недостаточности трехстворчатого клапана II степени, недостаточности митрального клапана I степени; аортокоронарное шунтирование от 2008 г.; стентирование коронарных артерий от 2011 г.; имплантация электрокардиостимулятора от 2015 г.; гипертоническая болезнь III степени; риск сердечно-сосудистых осложнений 4.

Во 2-й группе (инвагинационный ПДА) было 2 летальных исхода.

Больная М., 63 лет, с диагнозом «рак дистального отдела общего желчного протока T3N0M0». В послеоперационном периоде отмечены панкреатит с явлениями парапанкреатита, рециди-

вирующие внутрипросветные и внутрибрюшные кровотечения, наружный несформированный желчный и желудочный свищ (отделяемое по дренажу), множественные острые язвы желудка, осложнившиеся перфорацией, что потребовало проведения повторных открытых вмешательств. Затем к патологическому процессу присоединилась левосторонняя пневмония с дыхательной недостаточностью. Псевдомембранозный колит. Двусторонний гидроторакс. Полиорганная недостаточность. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия I степени, частая желудочковая экстрасистолия, ожирение II степени.

Больной Ж., 72 года, с диагнозом «рак головки поджелудочной железы T3N1M0». Проведено стентирование холедоха. Выполнено оперативное вмешательство в объеме расширенной пПДР с циркулярной резекцией воротной вены в 2019 г. Резекция большого сальника. Краевая резекция стенки тощей кишки. В раннем послеоперационном периоде развился послеоперационный панкреатит с последующим аррозионным кровотечением из пряди большого сальника, потребовавшим выполнения релапаротомии с целью гемостаза. Затем была отмечена картина несостоятельности панкреатоеюноанастомоза, панкреонекроза. Выполнена санационная релапаротомия с последующим разобщением панкреатоеюноанастомоза и экстирпацией культи ПЖ с сохранением селезенки. В послеоперационном периоде развились двусторонний гидроторакс, полиорганная недостаточность. Сопутствующими заболеваниями пациентки: гастроинтестинальная стромальная опухоль тощей кишки; сахарный диабет 2-го типа, компенсация; артериальная гипертензия II степени.

Таблица 4. Зависимость частоты несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза от плотности анастомозируемой поджелудочной железы

Структура поджелудочной железы	n	Несостоятельность анастомоза	p
Мягкая	35	15	0,02
Плотная	13	1	

В 3-й группе летальных исходов не было отмечено.

При анализе летальных исходов в первых 2 группах у больных интраоперационно отмечена мягкая железа с нерасширенным панкреатическим протоком. Пусковым моментом развития послеоперационных осложнений, приведших к полиорганной недостаточности и летальному исходу, явился послеоперационный панкреатит.

Обсуждение

У 12 (25%) больных по данным гистологического исследования после пПДР описаны опухоли, ассоциированные с аденокарциномой на фоне длительно наблюдаемых доброкачественных опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны: аденомы БДС [2 (4,16%) больных], внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли головки ПЖ [6 (12,5%) больных] и внутрипротоковой папиллярной опухоли холедоха [4 (8,32%) больных]. Из этого следует, что даже большое количество осложнений после пПДР не должно ограничивать показания к операции, а в некоторых случаях необходимо расширять показания к пПДР, чтобы избежать озлокачествления опухоли.

Следует отметить, что в настоящее время существует множество способов формирования ПДА, что отражает нерешенность проблем, связанных чаще всего с несостоятельностью данного анастомоза после пПДР, панкреонекрозом, гастростазом и кровотечением в послеоперационном периоде [2]. В онкологическом отделении НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского в течение многих лет основными видами ПДА были 2 способа: двухрядный ПДА «конец-в-бок» узловым швом с раздельным вшиванием ГПП в тощую кишку и инвагинационный ПДА «конец-в-конец» или «конец-в-бок» с погружением всего среза ПЖ в тощую кишку.

Частота несостоятельности панкреатоюно-анастомоза в этих 2 группах в нашем исследовании была соответственно 46,6 и 39,1%.

Каждый метод формирования ПДА имел свои преимущества и применялся в течение многих лет опытными хирургами, каждый из них выполнял только один способ формирования панкреатоюно-анастомоза, независимо от структуры железы и диаметра ГПП.

По данным Yien Xiang и соавт., к недостатками двухрядного шва явилось то, что при подшивании кишки к ПЖ вторым рядом узловых швов возникает повреждение и нарушение кровоснабжения ткани ПЖ, что приводит к очаговому некрозу ПЖ [14].

Недостатком способа инвагинационного термино-терминального панкреатоэнтероана-

стомоза является необходимость мобилизации культи ПЖ от места ее пересечения не менее чем на 3–4 см, что сопровождается дополнительной травматизацией железы; способ неприемлем также, когда диаметр культи железы превышает диаметр кишки. Кроме того, на раневую поверхность культи ПЖ, погруженной в просвет кишки, воздействуют кишечный и панкреатический соки, в связи с чем замедляется эпителизация раневой поверхности культи, повышается риск кровотечения из нее [14].

Высокая частота осложнений, несмотря на значительный опыт хирургов, выполняющих как 1-й, так и 2-й способ формирования ПДА, привела к тому, что с начала 2022 г. начали формировать панкреатодигестивный анастомоз по Блумгарту всем больным независимо от диаметра ГПП, состояния дистальных отделов ПЖ.

А. Kakita в 1996 г. [15] и L. Blumgart в 2000 г. [16] предложили метод формирования ПДА – транспаренхиматозные швы ПЖ, которыми сопоставляют серозно-мышечный слой стенки кишки и паренхиму железы, прошиваемые через всю толщу. При этом стенка кишки плотно прилегает к железе с обеих сторон. Отдельными прецизионными швами проток – слизистая формировали панкреатоюно-атероанастомоз, что обеспечивало надежное поступление панкреатического сока в кишку.

Стенка тощей кишки при формировании анастомоза по Блумгарту плотно на всем протяжении фиксирована к поверхности анастомозируемой ПЖ, в связи с этим снижается риск прорезывания швов и парапанкреатических скоплений. Этот анастомоз обеспечивает герметичность, надежность, исключает воздействие кишечного содержимого на поверхность анастомозируемой ПЖ, что уменьшает риски несостоятельности анастомоза [17].

В исследовании Ya-Tong Li было показано, что использование техники Блумгарта уменьшает длительность послеоперационного пребывания пациента в стационаре ($12,7 \pm 0,9$ дня), а зарегистрированная частота тяжелых ПС (POPF grade B, C) составила 8 и 1,5% соответственно, однако следует отметить, что его методика была дополнена дренированием ГПП [18]. По данным В.И. Егорова и соавт., несостоятельность анастомоза после использования способа по Блумгарту составляла 4–7% [19].

У анализируемых нами больных с применением данной методики несостоятельность ПДА не была зафиксирована ни в одном случае.

Ограничения исследования. Рационально отметить, что ретроспективный характер исследования, отсутствие рандомизации и малочисленные группы наблюдений являются серьез-

ными ограничениями данного исследования и снижают его мощность. Ретроспективный характер исследования не позволяет достоверно сравнить тяжесть возникновения ПС по классификации ISGPS, так как в разные периоды времени использовались различные методы диагностики и классификации данного осложнения, оставляя лишь возможность точно регистрировать случаи несостоятельности ПДА.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что формирование ПДА с использованием сквозных П-образных швов

по методике Блумгарта может способствовать сокращению продолжительности операции, уменьшению интраоперационной кровопотери и снижению риск несостоятельности ПДА по сравнению с инвагинационной методикой анастомозирования и двухрядным термино-латеральным анастомозом с использованием узловых швов.

Формирование ПДА с помощью данной методики обладает преимуществом, особенно при «мягкой» паренхиме ПЖ, малом диаметре ГПП, и технически легко выполнимо.

Учитывая относительно небольшую выборку пациентов, данное исследование будет продолжено.

Литература

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
- Горин Д.С., Кригер А.Г., Солодкий В.А., Шуинова Е.А., Гончаров С.В., Ахаладзе Г.Г. и др. Панкреатодуоденальная резекция — результаты и перспективы (двухцентровое исследование) // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2023. № 5. С. 13–21.
- Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Подлужный Д.В., Саакян М.С., Кудашкин Н.Е., Поляков А.Н. и др. Панкреатодигестивный анастомоз – ключ к благоприятному исходу панкреатодуоденальной резекции // Анналы хирургической гепатологии. 2022. Т. 27, № 3. С. 92–99. DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-92-99>
- van Roessel S., Mackay T.M., Tol J.A.M.G., van Delden O.M., van Lienden K.P., Nio C.Y. et al. Impact of expanding indications on surgical and oncological outcome in 1434 consecutive pancreatoduodenectomies // HPB (Oxford). 2019. Vol. 21, N 7. P. 865–875. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.10.020>
- Merath K., Mehta R., Tsilimigras D.I., Farooq A., Sahara K., Paredes A.Z. et al. In-hospital mortality following pancreatoduodenectomy: a comprehensive analysis // J. Gastrointest. Surg. 2020. Vol. 24, N 5. P. 1119–1126. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04307-9>
- Barreto S.G., Shukla P.J. Different types of pancreaticoenteric anastomosis // Transl. Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 2. P. 89. DOI: <https://doi.org/10.21037/tgh.2017.11.02>
- Гурминов Б.Н., Болоков М.С., Гурминова Н.А. Отдаленные результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы. Обзор литературы // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 1 (2): 142–147. DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-142-147>
- You Y., Han I.W., Choi D.W., Heo J.S., Ryu Y., Park D.J. et al. Nomogram for predicting postoperative pancreatic fistula // HPB (Oxford). 2019. Vol. 21, N 11. P. 1436–1445. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.03.351>
- Kawada H., Kono H., Hosomura N., Amemiya H., Itakura J., Fujii H. et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery // World J. Gastroenterol. 2019. Vol. 25, N 28. P. 3722–3737. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3722>
- Ellis R.J., Brock Hewitt D., Liu J.B., Cohen M.E., Merkow R.P., Bentrem D.J. et al. Preoperative risk evaluation for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // J. Surg.

Oncol. 2019. Vol. 119, N 8. P. 1128–1134. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.25464>

- Munroop T.H., van Rijssen L.B., van Klaveren D., Smits F.J., van Woerden V., Linnemann R.J. et al.; Dutch Pancreatic Cancer Group. Alternative fistula risk score for pancreatoduodenectomy (a-FRS): design and international external validation // Ann. Surg. 2019. Vol. 269, N 5. P. 937–943. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002620>
- Asari S., Matsumoto I., Toyama H., Shinzeki M., Goto T., Ishida J. et al. Preoperative independent prognostic factors in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma following curative resection: the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios // Surg. Today. 2016. Vol. 46, N 5. P. 583–592. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-015-12063>

13. Callery M.P., Pratt W.B., Kent T.S., Chaikof E.L., Volmer C.M. Jr. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy // J. Am. Coll. Surg. 2013. Vol. 216, N 1. P. 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002>

- Xiang Y., Wu J., Lin C., Yang Y., Zhang D., Xie Y. et al. Pancreatic reconstruction techniques after pancreatoduodenectomy: a review of the literature // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2019. Vol. 13, N 8. P. 797–806. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1640601>
- Kakita A., Takahashi T., Yoshida M., Furuta K. A simpler and more reliable technique of pancreatojejunal anastomosis // Surg. Today. 1996. Vol. 26, N 7. P. 532–535. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00311562>

16. Brennan M. Pancreaticojejunostomy // Surgery of the Liver and Biliary Tract. 3rd ed. / eds L.H. Blumgart, Y. Fong. Philadelphia: Saunders, 2000. Vol. 3. P. 1073–1089.

- Ricci C., Ingaldi C., Alberici L., Pagano N., Mosconi C., Marasco G. et al. Blumgart anastomosis after pancreatoduodenectomy: a comprehensive systematic review, meta-analysis, and meta-regression // World J. Surg. 2021. Vol. 45, N 6. P. 1929–1939. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06039-x>
- Li Y.T., Zhang H.Y., Xing C., Ding C., Wu W.M., Liao Q. et al. Effect of Blumgart anastomosis in reducing the incidence rate of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy // World J. Gastroenterol. 2019. Vol. 25, N 20. P. 2514–2523. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i20.2514>

19. Егоров В.И., Петров Р.В. Простой, надежный панкреатозентероанастомоз // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2017. № 11. С. 60–68.

References

- Каприн А.Д. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2018: 250 p. (in Russian)
- Gorin D.S., Kriger A.G., Solodky V.A., Shuinova E.A., Goncharov S.V., Akhaladze G.G., et al. Pancreatoduodenectomy – results and prospects (two-center study). Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova [Surgery. The Journal named after

2. Gorin D.S., Kriger A.G., Solodky V.A., Shuinova E.A., Goncharov S.V., Akhaladze G.G., et al. Pancreatoduodenectomy – results and prospects (two-center study). Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova [Surgery. The Journal named after

- N.I. Pirogov]. 2023; (5): 13–21. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202305113> (in Russian)
3. Kotelnikov A.G., Patyutko Yu.I., Podluzhny D.V., Saganov M.S., Kudashkin N.E., Polyakov A.N., et al. Pancreatodigestive anastomosis is the key to a favorable outcome of pancreaticoduodenal resection. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of Surgical Hepatology]*. 2022; 27 (3): 92–9. DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-92-99> (in Russian)
4. van Roessel S., Mackay T.M., Tol J.A.M.G., van Delden O.M., van Lienden K.P., Nio C.Y., et al. Impact of expanding indications on surgical and oncological outcome in 1434 consecutive pancreaticoduodenectomies. *HPB (Oxford)*. 2019; 21 (7): 965–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.10.020>
5. Merath K., Mehta R., Tsilimigras D.I., Farooq A., Sahara K., Paredes A.Z., et al. In-hospital mortality following pancreaticoduodenectomy: a comprehensive analysis. *J Gastrointest Surg*. 2020; 24 (5): 1119–26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04307-9>
6. Barreto S.G., Shukla P.J. Different types of pancreaticoenteric anastomosis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2: 89. DOI: <https://doi.org/10.21037/tgh.2017.11.02>
7. Gurmikov B.N., Bolokov M.S., Gurmikova N.L. Long-term results of surgical treatment of pancreatic cancer. Literature review. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]*. 2017; 1 (2): 142–7. DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-142-147> (in Russian)
8. You Y., Han I.W., Choi D.W., Heo J.S., Ryu Y., Park D.J., et al. Nomogram for predicting postoperative pancreatic fistula. *HPB (Oxford)*. 2019; 21 (11): 1436–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.03.351>
9. Kawada H., Kono H., Hosomura N., Amemiya H., Itakura J., Fuji H., et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (28): 3722–37. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3722>
10. Ellis R.J., Brock Hewitt D., Liu J.B., Cohen M.E., Merkow R.P., Bentrem D.J., et al. Preoperative risk evaluation for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol*. 2019; 119 (8): 1128–34. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.25464>
11. Mungroop T.H., van Rijssen L.B., van Klaveren D., Smits F.J., van Woerden V., Linnemann R.J., et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. Alternative fistula risk score for pancreaticoduodenectomy (a-FRS): design and international external validation. *Ann Surg*. 2019; 269 (5): 937–43. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002620>
12. Asari S., Matsumoto I., Toyama H., Shinzaki M., Goto T., Ishida J., et al. Preoperative independent prognostic factors in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma following curative resection: the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios. *Surg Today*. 2016; 46 (5): 583–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-015-1206-3>
13. Callery M.P., Pratt W.B., Kent T.S., Chaikof E.L., Volmer C.M. Jr. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2013; 216 (1): 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002>
14. Xiang Y., Wu J., Lin C., Yang Y., Zhang D., Xie Y., et al. Pancreatic reconstruction techniques after pancreaticoduodenectomy: a review of the literature. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13 (8): 797–806. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1640601>
15. Kakita A., Takahashi T., Yoshida M., Furuta K. A simpler and more reliable technique of pancreaticojejunal anastomosis. *Surg Today*. 1996; 26 (7): 532–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00311562>
16. Brennan M. Pancreaticojejunostomy. In: L.H. Blumgart, Y. Fong (eds). *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2000; 3: 1073–89.
17. Ricci C., Ingaldi C., Alberici L., Pagano N., Mosconi C., Marasco G., et al. Blumgart anastomosis after pancreaticoduodenectomy: a comprehensive systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *World J Surg*. 2021; 45 (6): 1929–39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06039-x>
18. Li Y.T., Zhang H.Y., Xing C., Ding C., Wu W.M., Liao Q., et al. Effect of Blumgart anastomosis in reducing the incidence rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (20): 2514–23. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i20.2514>
19. Egorov V.I., Petrov R.V. Simple and reliable pancreaticoenteroanastomosis. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova [Surgery. The Journal Named after N.I. Pirogov]*. 2017; (11): 60–8. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia20171160-68> (in Russian)

Сравнительный анализ лечения хронической анальной трещины методами электрохирургического иссечения и лазерной деструкции

Черепенин М.Ю.¹, Лутков И.В.¹, Горский В.А.^{2,3}

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Черепенин Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, руководитель Центра лазерной хирургии ООО «К+31 Сити» (Москва, Российская Федерация)
E-mail: md_mike@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4870-9775>

Ключевые слова:

анальная трещина;
лазерная деструкция;
дивульсия

¹ Общество с ограниченной ответственностью «К+31 Сити», 121552, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

³ Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

Цель – провести анализ способа лазерной деструкции хронической анальной трещины в сравнении с традиционной электрохирургической методикой.

Материал и методы. В исследование были включены 722 пациента с хронической анальной трещиной, которые были распределены на 2 группы в зависимости от проведенного метода хирургического лечения. Пациентам 1-й группы проводили иссечение анальной трещины при помощи электрокоагулятора с дополнением мануальной дивульсии сфинктера под спинальной анестезией. Пациентам 2-й группы выполняли подслизистую лазерную деструкцию анальной трещины под внутривенным обезболиванием или под тумесцентной анестезией. Применялось лазерное излучение диодного аппарата с длиной волны 1,56 мкм, мощность – 8 или 10 Вт. У всех больных вмешательство заканчивали мануальной дивульсией сфинктера.

Результаты. Лазерная методика существенно уменьшает послеоперационный болевой синдром, риск возникновения послеоперационных осложнений, вероятность рецидива заболевания в сравнении с традиционным хирургическим методом иссечения анальной трещины.

Заключение. Методика обладает технической простотой, возможностями индивидуального подхода к пациенту, не имеет ограничений по клиническим проявлениям заболевания.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Черепенин М.Ю., Лутков И.В., Горский В.А. Сравнительный анализ лечения хронической анальной трещины методами электрохирургического иссечения и лазерной деструкции // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 92–98. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-92-98>

Статья поступила в редакцию 09.02.2023. Принята в печать 01.08.2023.

Comparative analysis of the treatment for chronic anal fissure using the methods of electrosurgical excision and laser destruction

Cherepenin M.Yu.¹, Lutkov I.V.¹, Gorskiy V.A.^{2,3}

¹ LLC "K+31 City", 121552, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

³ Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

Aim – to analyze the method of submucosal laser destruction for chronic anal fissure in comparison with traditional electrosurgical techniques.

Material and methods. The study included 722 patients with chronic anal fissure, which were divided into two groups depending on the method of surgical treatment performed. Patients of the first group underwent excision of the anal fissure using an electrocoagulator and devulsion of the sphincter under spinal anesthesia.

Patients of the second group underwent submucosal laser destruction of the anal fissure with sphincter devulsion under intravenous anesthesia or under tumescent anesthesia. Laser radiation of a diode device with a wavelength of 1.56 μm was used, the power was 8 or 10 W.

Results. The laser technique significantly reduces postoperative pain syndrome, the risk of postoperative complications, and the likelihood of disease recurrence compared to the traditional surgical method of excision.

Conclusion. The technique has technical simplicity, the possibility of an individual approach to the patient, has no restrictions on the clinical manifestations of the disease.

Design: retrospective study.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Cherepenin M.Yu., Lutkov I.V., Gorskiy V.A. Comparative analysis of the treatment for chronic anal fissure using the methods of electrosurgical excision and laser destruction. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 92–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-92-98> (in Russian)

Received 09.02.2023. **Accepted** 01.08.2023.

CORRESPONDENCE

Mikhail Yu. Cherepenin –
MD, Head of the Laser Surgery,
Center K+31 City
(Moscow, Russian Federation)
E-mail: md_mike@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4870-9775>

Keywords:

anal fissure; laser
destruction; divulsion

Анальная трещина – одно из самых распространенных заболеваний прямой кишки. На ее долю приходится от 10 до 15% всех проктологических болезней, заболеваемость колеблется от 20 до 23 на 1000 взрослого населения. Наиболее часто заболевание развивается в возрасте от 30 до 50 лет, что обуславливает его социальную значимость. Заболеваемость среди мужчин и женщин одинакова [1].

Диагноз анальной трещины ставится при проведении осмотра пациента. Критерием оценки является наличие линейного или эллипсовидного дефекта анодермы, располагающегося в пределах анатомического анального канала. Острая анальная трещина лечится, как правило, консервативно. При неэффективности консервативного лечения и формировании хронической анальной трещины требуется проведение хирургического лечения.

Хирургическое лечение хронической анальной трещины заключается в удалении измененных тканей и ликвидации спазма сфинктера. Для удаления измененных тканей дефекта применяют иссечение скальпелем, электрокоагулятором, радиоволновую и ультразвуковую хирургию, лазерное воздействие. Для ликвидации спазма сфинктера применяют сфинктеротомию – заднюю дозированную, боковую закрытую или открытую, методики дивульсии сфинктера, введение ботулинического токсина типа А во внутренний сфинктер [2–5].

Прототипами мануальной дивульсии можно считать дивульсию по Lord, пневмодивульсию,

конусодивульсию [6–9]. Данные многолетних исследований также свидетельствуют о рисках повреждения запирающего аппарата с развитием послеоперационной анальной недостаточности. «Золотым стандартом» в большинстве стран мира считается боковая закрытая сфинктеротомия, которая позволяет максимально снизить риски возникновения осложнений. Дивульсия сфинктера широко применялась в мировой медицинской практике на стыке XX и XXI вв. [10–12], но за последние десятилетия несколько утратила свою актуальность в связи с повышенным риском развития анальной недостаточности, хотя и в настоящее время можно найти много научных исследований, включающих эту манипуляцию с положительными результатами лечения хронических анальных трещин [13–15]. Исходя из имеющегося опыта мы можем связать риски с излишним растяжением запирающей мышцы и ее чрезмерной травматизацией. С учетом имеющихся мировых данных мы применяли минимальную мануальную дивульсию ануса с визуальным контролем мышечных волокон наружной порции сфинктера в дне трещины до момента возникновения их начального поверхностного расхождения.

Применение лазерного воздействия для деструкции измененных тканей хронической анальной трещины имеет не столь большую и продолжительную историю. Однако результаты проведенных исследований говорят о больших перспективах методики – снижение болевого синдрома и уско-

Таблица 1. Половой состав пациентов в группах сравнения

Пол	1-я группа	2-я группа
Мужчины	181 (48,5%)	165 (47,3%)
Женщины	192 (51,5%)	184 (52,7%)
Всего	373 (100%)	349 (100%)

рение сроков реабилитации пациентов в послеоперационном периоде создают предпосылки для ее изучения и развития [16–18].

Цель исследования – провести анализ способа подслизистой лазерной деструкции хронической анальной трещины в сравнении с электрохирургической методикой иссечения.

Материал и методы

В исследование были включены все обратившиеся пациенты за период 2017–2022 гг. с хронической анальной трещиной с давностью заболевания более 2 мес и неэффективными попытками консервативного лечения в анамнезе. Ограничениями для хирургического лечения были тяжелое соматическое состояние пациентов, включающее недавно перенесенное (менее 3 мес) острое нарушение мозгового кровообращения или острый инфаркт миокарда, декомпенсированная форма сахарного диабета, почечная или печеночная недостаточность. Критерии исключения из исследования – наличие явлений анальной недостаточности до операции (по шкале Wexner выше 0 баллов), сопутствующего геморроя II–IV степени и свища прямой кишки.

В исследование были включены 722 человека. Они были распределены на 2 группы в зависимости от проведенного метода хирургического лечения.

Пациентам 1-й группы (373 человека) выполнялось иссечение анальной трещины высокочастотным электрокоагулятором с прошиванием краев раны гемостатическими швами рассасывающимся материалом с толщиной нити 2/0. Оперативное лечение выполнялось под спинальной анестезией.

Пациентам 2-й группы (349 человек) выполнялась лазерная деструкция анальной трещины. Применялось лазерное излучение диодного аппарата с длиной волны 1,56 мкм, мощность – 8–10 Вт, импульсный режим 0,5 с/0,5 с с помощью торцевого световода. Выбор мощности зависел от массивности фиброзно-рубцовых изменений. Деструкция измененных тканей выполнялась до зоны на 0,2–0,3 см выше зубчатой линии с визуальным контролем пилотной световой метки. Поверхностно расположенные волокна наружного сфинктера в дне трещины обрабатывались торцевым лазерным световодом поверхностно в том же режиме с экспозицией не дольше 10 с. При наличии выраженных папиллитов выполнялась подслизистая лазерная деструкция их основания, а верхняя часть отсекалась электрокоагулятором. Пациентам 2-й группы дополнительное гемостатическое прошивание не понадобилось ни в одном случае. Наружные «сторожевые бугорки» также иссекались электрокоагулятором. Время воздействия составило в среднем $2,1 \pm 0,8$ мин. Хирургическое лечение выполнялось под внутривенным обезболиванием или тумесцентной анестезией. Выбор анестезии в большинстве случаев определялся пациентом самостоятельно. Под местной анестезией были прооперированы 47 пациентов.

Мы не применяли заднюю дозированную сфинктеротомию ввиду высокого риска развития послеоперационной анальной недостаточности. Боковая сфинктеротомия не выполнялась с целью минимизации объема хирургического вмешательства. Введение ботулинического токсина не применяли по техническим причинам. В обеих группах выполняли мануальную дивульсию сфинктера при помощи ректального зеркала. Визуально контролировалась зона послеоперационной раны, бранши инструмента разводились до момента появления начального момента расхождения поверхностно расположенных волокон наружной порции сфинктера в дне раны у пациентов 1-й группы (до наложения гемостатических швов) и в дне трещины у пациентов 2-й группы (после выполнения лазер-

Таблица 2. Болевой синдром в 1-й группе по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)

Баллы ВАШ	1-й день	3-й день	7-й день	14-й день
1–2	–	–	37 (9,9%)	312 (83,6%)
3–5	152 (40,8%)	174 (46,6%)	219 (58,7%)	61 (16,4%)
Более 5	221 (59,2%)	199 (53,4%)	117 (31,4%)	–

Таблица 3. Болевой синдром во 2-й группе по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)

Баллы ВАШ	1-й день	3-й день	7-й день	14-й день
1–2	249 (71,3%)	203 (58,2%)	245 (70,2%)	67 (19,2%)
3–5	92 (26,4%)	122 (34,9%)	93 (26,6%)	–
Более 5	8 (2,3%)	24 (6,9%)	–	–

Таблица 4. Осложнения в раннем послеоперационном периоде

Группа	Кровотечение	Нагноение	Задержка мочи
1-я	3 (0,8%)	13 (3,5%)	14 (3,8%)
2-я	—	—	—

ной деструкции). Зеркало мануально фиксировалось в полученном положении около 20–30 с. Получаемая амплитуда расширения ненамного превосходила положение ректального зеркала при проведении хирургического вмешательства.

Соотношение мужчин и женщин во всех группах было примерно одинаковым.

Оценка результатов проводилась по выраженности и срокам болевого синдрома, заживления послеоперационных ран, наличию осложнений (кровотечение, стриктура, анальная недостаточность, нагноение, рецидив симптомов заболевания, длительно незаживающие раны).

Результаты

Полученные результаты оценивали через 4 дня, 1, 2 нед, 1 и 12 мес после вмешательства.

Результаты через 1 мес после проведенного лечения были прослежены у всех пациентов (722 человека). Через 12 мес результаты прослежены у 678 человек (93,9%), из них в 1-й группе 352 человека (94,3%), 328 человек во 2-й группе (94,0%). Все пациенты имели личный мобильный телефон лечащего врача и могли звонить ему в любое время. Это позволило оценить результаты у максимального количества исследуемых пациентов.

Болевой синдром оценивался по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В 1-й группе всем пациентам проводилось обезболивание нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС; кеторолак раствор 60–90 мг в сутки внутримышечно). Дополнительно 52 (14,8%) пациентам в 1-е сутки после операции по показаниям однократно вводились наркотические анальгетики. Болевой синдром прогрессировал в 1-е сутки, имел постоянный характер, усиливался при первом стуле и сохранял максимальную интенсивность до 4–5 сут. Далее боль постепенно регрессировала в пределах 10–15 дней. Все пациенты по показаниям регулярно в течение 10–15 дней принимали НПВС в дозе 30–60 мг в сутки перорально или внутримышечно в зависимости от интенсивности болевого синдрома.

У пациентов 2-й группы болевой синдром наблюдался с умеренной интенсивностью в пределах 1–2 ч после операции. По показаниям всем пациентам вводились НПВС (кеторолак раствор

Таблица 5. Осложнения через 1 мес после операции

Группа	Стриктура	Анальная недостаточность	Длительно незаживающие раны
1-я	6 (1,6%)	16 (4,3%)	34 (9,1%)
2-я	—	5 (1,4%)	18 (5,1%)

30 мг внутримышечно), пациенты в пределах 2–3 ч выписывались на амбулаторное долечивание. Первый стул у всех пациентов был слабоболезненный. Далее отмечалось небольшое усиление болевых ощущений в пределах 2–3 дней при дефекации. Дефекация у всех пациентов требовала приема НПВС в пределах 10 дней после операции. В периоды между дефекациями пациенты 1-й группы в дополнительном обезболивании нуждались крайне редко. В основном это были пациенты с большими объемами коагулированного наружного компонента. У них болевой синдром был выше, но доза перорального приема кеторолака 30 мг/сут не превышала 7 дней.

Оценка болевого синдрома в 1-е сутки у пациентов 1-й группы проводилась через 8 ч после хирургического лечения (в связи с действием спинальной анестезии), у пациентов 2-й группы — через 3 ч.

В раннем послеоперационном периоде отмечались осложнения в виде кровотечения, нагноения, острой задержки мочи (табл. 4).

При развитии кровотечений ушивание источника кровотечения потребовалось 1 пациенту 1-й группы. Случаи нагноения оперировались неотложно под местной анестезией в условиях перевязочной.

Через 1 мес оценивалось наличие таких осложнений, как стриктура, анальная недостаточность и наличие длительно незаживающих ран (табл. 5).

Стриктуры анального канала среди пациентов 1-й группы имели компенсированный характер и вызывали клиническую симптоматику при запорах и (или) плотной консистенции кала. Симптомы заключались в умеренных болевых ощущениях и следах крови после стула. Исчезали самостоятельно после мазевого лечения, проводимого пациентами по потребности в течение 1–3 дней.

Явления анальной недостаточности оценивались по шкале Wexner's через 1 и 12 мес после операции. Все пациенты с возникшими проблемами анальной инконтиненции в 1-й группе отмечали эпизодическое недержание газов или следы кишечной слизи (жидкого кала) в скудных количествах. Все пациенты были в возрасте старше 50 лет. Регулярные занятия гимнастикой Кегеля позволили в течение года снизить количество пациентов с этими жалобами.

Таблица 6. Оценка отдаленных результатов

Группа	Рецидив заболевания	Анальная недостаточность	Прокталгии
1-я	13 (3,5%)	7 (1,9%)	15 (4,0%)
2-я	5 (1,4%)	2 (0,6%)	—

Таблица 7. Сроки заживления анальных ран

Сроки заживления в сутках	1-я группа	2-я группа
	17,8±3,6	12,6±4,3

Среди пациентов 2-й группы таких пациентов было 2, через 1 и 12 мес явления недостаточности у них выявлены не были.

Основной проблемой являлось наличие длительно незаживающих ран. В 1-й группе таких пациентов было 9%, во 2-й группе почти в 2 раза в меньше – 5,5%. Критериями включения было наличие раневого дефекта через 40 дней после операции. Основной причиной мы считаем индивидуальные особенности кровоснабжения стенки анального канала с формированием зон ишемии, а также комплаентность пациентов. Лечебная тактика в таких ситуациях была направлена на улучшение регенерации и оксигенации тканей путем последовательных назначений 2-недельных курсов консервативного лечения. Длительно незаживающие раны с анамнезом более 3 мес приравнивались нами к случаям рецидива заболевания, и в этих случаях назначалось повторное хирургическое лечение. У 5 пациентов из 2-й группы, которые отказались от назначения повторного хирургического лечения, в сроки от 3 до 11 мес удалось добиться эпителизации послеоперационных ран консервативными мероприятиями.

Отдаленные результаты через 12 мес оценивались по наличию рецидива заболевания, явлений анальной недостаточности, наличию прокталгий неясного генеза (табл. 6).

Случаи рецидива заболевания были в 2,6 раза ниже среди пациентов 2-й группы. В этой группе исследуемых рецидивы заболевания выглядели однотипно и представляли собой фиброзные разрастания в области дистальной части анального кольца и ближайшей перианальной зоне с формированием незаживающего дефекта 0,2–0,5 см в длину. Раневой дефект проксимальной части анального канала всегда эпителизировался. Данное осложнение мы связываем с усиленным фиброзом анодермы в дистальной части. Повторная лазерная коррекция дефектов с «бережной» электроэксцизией фиброзных компонентов дала положительные результаты во всех случаях.

У пациентов 1-й группы рецидив заболевания заключался в повторном разрыве послеопера-

ционного рубца или разрывах в местах перехода рубцовой ткани в нормальную анодерму. Во всех случаях мы отмечали снижение амплитуды растяжения ануса за счет ригидности послеоперационного рубца; повторная коррекция проводилась также с применением лазерной деструкции. Во всех случаях был достигнут положительный результат.

Через 12 мес у 7 пациентов 1-й группы сохранялись эпизодические сложности с удержанием газов. По шкале Wexner's нарушения фиксировались в пределах 1–2 баллов и не имели постоянного характера. Среди пациентов 2-й группы у 2 пациентов сохранялось плохое удержание газов при физической нагрузке.

Прокталгии выявлены через год у 7 пациентов 1-й группы и во всех случаях были обусловлены запорами и плотным характером каловых масс. Мы связываем это с формированием плотных ригидных рубцов в послеоперационном периоде. Данных жалоб среди пациентов 2-й группы мы не наблюдали, что связано с формированием фиброзной эластичной ткани в зоне операционного вмешательства.

Сроки регенерации послеоперационных ран были ниже среди пациентов 2-й группы.

Обсуждение

В оценке результатов лечения мы увидели, что интенсивность и продолжительность послеоперационного болевого синдрома были существенно ниже среди пациентов 2-й группы. В 1-е сутки выраженный болевой синдром наблюдался у 2,3% больных, а у большинства (71,3%) болевые ощущения имели минимальную интенсивность. В 1-й группе большинство пациентов (59,2%) столкнулись с выраженным болевым синдромом. К 7-м суткам в 1-й группе у трети больных (31,4%) еще сохранялся интенсивный болевой синдром, среди пациентов 2-й группы таких случаев мы не выявляли. При статистической обработке средних показателей субъективной интенсивности болевого синдрома на 1, 3, 7 и 14-е сутки после операции показатели были достоверно ($p < 0,05$) ниже во 2-й группе исследуемых.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде среди пациентов 1-й группы отмечены со следующей частотой: кровотечение – 0,8%, нагноение – 3,5%, задержка мочи – 3,8%. Среди пациентов 2-й группы таких случаев не выявлялось.

Послеоперационные осложнения через 1 мес чаще фиксировались у пациентов 1-й группы – стриктура в 1,6%, анальная недостаточность в 4,3%, длительно незаживающие раны – в 9,1% случаев. Во 2-й группе стриктур не было, анальная недостаточность была зафиксирована в 1,4% случаев

у большинства пациентов (3 из 5) имела транзиторный характер. Длительно незаживающие раны мы наблюдали в 5,1% случаев.

При оценке результатов лечения через 1 год при сравнении 1-й и 2-й групп случаи рецидива заболевания составили 3,5 против 1,4%. Анальная недостаточность – 1,9 и 0,6% соответственно. Прокталгии неясного генеза были у 4% пациентов 1-й группы, во 2-й группе подобные случаи не выявлялись.

Сроки заживления послеоперационных ран также статистически достоверно были выше во 2-й группе исследуемых ($p < 0,05$) в 1,5 раза.

Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности и безопасности предлагаемой методики лазерной деструкции хронической анальной трещины в сравнении с электрохирургическими методами лечения.

Заключение

В современной колопроктологии существует множество различных методик хирургического лечения хронической анальной трещины. Применение каждой методики имеет преимущества и недостатки. Чрезмерный объем хирургического

воздействия обуславливает высокий болевой синдром, длительное заживление, развитие рубцовых деформаций. Недостаточный объем создает риск рецидива заболевания. Ликвидация спазма запирающей мышцы несет главную угрозу манипуляции – развитие анальной недостаточности.

В нашей работе доказано преимущество лазерной деструкции измененных тканей анального канала перед электрохирургическим воздействием. Это связано с лучшим визуальным контролем проводимого воздействия, минимальной зоной некроза окружающих тканей, формированием в послеоперационном периоде фиброзной ткани, богатой коллагеном 3-го типа. Этот тип ткани по своим эластическим свойствам близок к нормальной ткани анального канала.

Лазерная деструкция анальной трещины обладает технической простотой и высокой скоростью выполнения, не имеет ограничений по характеру заболевания. Может с успехом применяться амбулаторно и под местной анестезией. Достоверно в сравнении с методиками электрохирургического воздействия позволяет снизить уровень послеоперационных осложнений, ускорить сроки реабилитации, повысить качество жизни пациентов.

Литература

1. Аранов М.А., Алиев Ф.Ш., Ачкасов С.И., Башанкаев Б.Н., Бирюков О.М., Благодарный Л.А. и др. Анальная трещина: клинические рекомендации // Колопроктология. 2021. Т. 20, № 4. С. 10–21. DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21>
2. Wienert V., Raulf F., Miltz H. Anal Fissure: Symptoms, Diagnosis and Therapies. Springer, 2017: 63.
3. Хрюкин Р.Ю., Костарев И.В., Арсланбекова К.И., Нагаев М.А., Жарков Е.Е. Ботулинический токсин типа А и боковая подкожная сфинктеротомия в лечении хронической анальной трещины со спазмом сфинктера. Что выбрать? (систематический обзор литературы и метаанализ) // Колопроктология. 2020. Т. 19, № 2. С. 113–128. DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128>
4. Soichi T., Matsuda Y., Matsuda D., Kawakami K. et al. Functional outcome after surgery for anal fissure in Japan // Nippon Daicho Komonbyo Gakkai Zasshi. 2016. Vol. 69, N 10. P. 540–548. DOI: <https://doi.org/10.3862/jcoloproctology.69.540>
5. Stewart D.B. Sr, Gaertner W., Glasgow S. Clinical practice guideline for the management of anal fissures // Dis. Colon Rectum. 2017. Vol. 60, N 1. P. 7–14.
6. Walfisch S., Silberstein E. Balloon anal Dilatation for Anal Fissure. Ben-Gurion University of the Negev, January 1998.
7. Santander C., Gisbert J.P., Moreno R. Usefulness of manometry to select patients with anal fissure for controlled anal dilatation // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2010. Vol. 102, N 12. P. 691–697. DOI: <https://doi.org/10.4321/S1130-01082010001200003>
8. Pinski I., Czeiger D., Lichtman D., Reshef A. The long-term effect of standardized anal dilatation for chronic anal fissure on anal continence // Ann. Coloproctol. 2020. Vol. 37, N 2. P. 115–119. DOI: <https://doi.org/10.3393/ac.2020.03.16>
9. Багдасарян Л.К., Титов А.Ю., Багдасарян С.А., Абдулжалилов М.М. Конусодивульсия при хирургическом лечении анальных трещин // Колопроктология. 2016. № 1S. С. 14.
10. Hancke E., Schwaner S. Chronische Analfissur – Operative Behandlung mit Analdilatation, Exzision der Analfissur versus laterale Sphinkterotomie // Coloproctology. 2003. Vol. 25, N 2. P. 95–105. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00053-003-5091-7>
11. Marby M., Alexander-Williams J., Buchmann P., Arabi Y. A randomized controlled trial to compare anal dilatation with lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure // Dis. Colon Rectum. 1979. Vol. 22, N 5. P. 308–311. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02609311>
12. Renzi A., Izzo D., Di Sarno G., Talento P. Clinical, manometric, and ultrasonographic results of pneumatic balloon dilatation vs lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective, randomized, controlled trial // Dis. Colon Rectum. 2008. Vol. 51, N 1. P. 121–127. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10350-007-9162-7>
13. Kumar D., Negi A., Kumar N., Pandey A. A prospective, randomized study of comparison of lateral internal sphincterotomy versus Lord's anal dilatation in chronic anal fissure // Int. Surg. J. 2018. Vol. 5, N 3. P. 1026. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20180824>
14. Bashir R. Comparison between Lateral Internal Sphincterotomy And a Lord's Operation for Chronic Anal Fissure. July 2022. DOI: <https://doi.org/10.47489/pszm8453636569>
15. Hareesh G.S.R., Somangurthy P. Comparative study of manual anal dilatation and lateral internal anal sphincterotomy in the treatment of acute anal fissure // Int. Surg. J. 2019. Vol. 6, N 6. P. 2022–2027. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20192359>
16. Fateh S.H., Darvish Shafighi S., Norouzi A., Kalantari M. Outcome of laser therapy in patients with anal fissure // Hamdan Med. J. 2016. Vol. 9, N 1. DOI: <https://doi.org/10.7707/hmj.423>
17. Денисенко В.А. Сравнительная оценка качества жизни пациентов в раннем послеоперационном и реабилитационном периодах после иссечения анальной трещины и ее лазерной вапоризации // Хирургия. Восточная Европа. 2022. Т. 11, № 4. С. 537–545. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.4.019>
18. Gupta Kamal. Role of lasers in anal fissures // Lasers in Proctology. Springer, 2022. P. 299–318. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-19-5825-0_18

References

1. Agapov M.A., Aliev F.Sh., Achkasov S.I., Bashankaev B.N., Biryukov O.M., Blagodarny L.A., et al. Anal fissure. Clinical guidelines. *Koloproktologiya [Coloproctology]*. 2021; 20 (4): 10-21. DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-4-10-21> (in Russian)
2. Wienert V., Raulf F., Miltz H. *Anal Fissure: Symptoms, Diagnosis and Therapies*. Springer, 2017. P. 63.
3. Khryukin R.Yu., Kostarev I.V., Arslanbekova K.I., Nagudov M.A., Zharkov E.E. Botulinum toxin type A and lateral subcutaneous sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure with sphincter spasm. What to choose? (systematic literature review and meta-analysis). *Koloproktologiya [Coloproctology]*. 2020; 19 (2): 113-28. DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-113-128> (in Russian)
4. Soichi T., Matsuda Y., Matsuda D., Kawakami K., et al. Functional outcome after surgery for anal fissure in Japan. *Nippon Daicho Komonbyo Gakkai Zasshi*. 2016; 69 (10): 540-8. DOI: <https://doi.org/10.3862/jcoloproctology.69.540>
5. Stewart D.B. Sr, Gaertner W., Glasgow S. Clinical practice guideline for the management of anal fissures. *Dis Colon Rectum*. 2017; 60 (1): 7-14.
6. Walfisch S., Silberstein E. Balloon anal Dilatation for Anal Fissure. Ben-Gurion University of the Negev, January 1998.
7. Santander C., Gisbert J.P., Moreno R. Usefulness of manometry to select patients with anal fissure for controlled anal dilatation. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010; 102 (12): 691-7. DOI: <https://doi.org/10.4321/S1130-01082010001200003>
8. Pinski I., Czeiger D., Lichtman D., Reshef A. The long-term effect of standardized anal dilatation for chronic anal fissure on anal continence. *Ann Coloproctol*. 2020; 37 (2): 115-9. DOI: <https://doi.org/10.3393/ac.2020.03.16>
9. Bagdasaryan L.K., Titov A.Yu., Bagdasaryan S.L., Abdulzhailov M.M. Conusodivulsion in the surgical treatment of anal fissures. *Koloproktologiya [Coloproctology]*. 2016; (15): 14. (in Russian)
10. Hancke E., Schwane S. Chronische Analfissur – Operative Behandlung mit Analdilatation, Exzision der Analfissur versus laterale Sphinkterotomie. *Coloproctology*. 2003; 25 (2): 95-105. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00053-003-5091-7>
11. Marby M., Alexander-Williams J., Buchmann P., Arabi Y. A randomized controlled trial to compare anal dilatation with lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 1979; 22 (5): 308-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02609311>
12. Renzi A., Izzo D., Di Sarno G., Talento P. Clinical, manometric, and ultrasonographic results of pneumatic balloon dilatation vs lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51 (1): 121-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10350-007-9162-7>
13. Kumar D., Negi A., Kumar N., Pandey A. A prospective, randomized study of comparison of lateral internal sphincterotomy versus Lord's anal dilatation in chronic anal fissure. *Int Surg J*. 2018; 5 (3): 1026. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20180824>
14. Bashir R. Comparison between Lateral Internal Sphincterotomy And a Lord's Operation for Chronic Anal Fissure. July 2022. DOI: <https://doi.org/10.47489/pszmc8453636569>
15. Hareesh G.S.R., Somangurthy P. Comparative study of manual anal dilatation and lateral internal anal sphincterotomy in the treatment of acute anal fissure. *Int Surg J*. 2019; 6 (6): 2022-7. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20192359>
16. Fateh S.H., Darvish Shafighi S., Norouzi A., Kalantari M. Outcome of laser therapy in patients with anal fissure. *Hamdan Med J*. 2016; 9 (1). DOI: <https://doi.org/10.7707/hmj.423>
17. Denisenko V.L. Comparative assessment of the quality of life of patients in the early postoperative and rehabilitation periods after excision of the anal fissure and its laser vaporization. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa [Surgery. Eastern Europe]*. 2022; 11 (4): 537-45. DOI: <https://doi.org/10.34883/PL2022.11.4.019> (in Russian)
18. Gupta Kamal. Role of lasers in anal fissures. In: *Lasers in Proctology*. Springer, 2022: 299-318. DOI: https://doi.org/10.1007/978-961-19-5825-0_18

Лечение ожоговых ран с применением хитозановых раневых покрытий

Владимирова О.В.^{1,2}, Лаврешин П.М.¹, Минаев С.В.¹, Кораблина С.С.¹,
Байчоров Х.М.¹, Терехин А.В.³, Вергасов М.М.⁴, Рыбалко А.Е.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, г. Ставрополь, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница № 2», 355018, г. Ставрополь, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2», 625039, г. Тюмень, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», 355030, г. Ставрополь, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Владимирова Оксана Владимировна – доктор медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; врач-хирург отделения гнойной хирургии и ожогов ГБУЗ СК ГКБ № 2 (Ставрополь, Российская Федерация)
E-mail: oxy_8181@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3011-7408>

Ключевые слова:

ожоги; хитозан; лечение ожогов; гидрогелевое раневое покрытие; Хитокол®

Сегодня ожоговый травматизм представляет собой актуальную проблему как следствие высокого уровня мировой индустриализации, а также особенностей социальных и бытовых факторов, которые тянутся вслед за ней. Несмотря на многолетнюю практику лечения ожогов, данная тема представляет интерес в сфере разработки новых инновационных методов лечения.

По итогам проведенного рандомизированного исследования, в котором участвовали 43 человека комбустиологического профиля, было продемонстрировано, что использование инновационных перевязочных материалов на гидрогелевой основе, в частности медицинских изделий «Средство ранозаживляющее “Хитокол” стерильное по ТУ 32.50.50-022-15886239-2019» (далее – Хитокол®) и «Средство перевязочное гидрогелевое противоожоговое ранозаживляющее “ЭверсЛайф-Гель”» (далее – ЭверсЛайф-Гель) значительно облегчает процесс терапии у больных, не нуждающихся в крупномасштабных оперативных вмешательствах. При наблюдении в течение 30–120 дней с использованием оценочной авторской шкалы О.В. Владимировой отмечено, что пациенты группы исследования не предъявляли жалоб на значимый болевой синдром в ранах как во время перевязок, так и в течение всего периода применения Хитокол®.

Хитокол® в виде высокопористого раневого покрытия на основе биологически активного хитозана создает ряд естественных условий для продуктивной регенерации поверхностных и глубоких слоев кожных покровов и тем самым облегчает работу врачей, уменьшая количество перевязок по сравнению со стандартными методами лечения. Применение Хитокол® сокращает сроки заживления раневых дефектов, тем самым улучшая качество жизни больных, находящихся на длительной реабилитации, как в условиях госпиталя, так и амбулаторно.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Владимирова О.В., Лаврешин П.М., Минаев С.В., Кораблина С.С., Байчоров Х.М., Терехин А.В., Вергасов М.М., Рыбалко А.Е. Лечение ожоговых ран с применением хитозановых раневых покрытий // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 99–104. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-99-104>

Статья поступила в редакцию 03.07.2023. Принята в печать 25.08.2023.

Treatment of burn wounds using chitosan wound dressings

Vladimirova O.V.^{1,2}, Lavreshin P.M.¹, Minaev S.V.¹, Korablina S.S.¹, Baychorov H.M.¹, Terekhin A.V.³,
Vergasov M.M.⁴, Rybalko A.E.³

CORRESPONDENCE

Oksana V. Vladimirova –
MD, Associate Professor of the
Department of General Surgery
Stavropol State Medical University
of the Ministry of Health of the
Russian Federation; Surgeon of the
Department of Purulent Surgery
and Burns City Clinical Hospital # 2
(Stavropol, Russian Federation)
E-mail: oxy_8181@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3011-7408>

Keywords:

burns; chitosan; treatment
of burns; hydrogel wound
coating; Chitocol

¹ Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 355017, Stavropol, Russian Federation

² City Clinical Hospital # 2, 355018, Stavropol, Russian Federation

³ Regional Clinical Hospital # 2, 625039, Tyumen, Russian Federation

⁴ Stavropol Regional Clinical Hospital, 355030, Stavropol, Russian Federation

Today, burn injuries are an urgent problem because of the high level of global industrialization, as well as the peculiarities of social and household factors which follow it. Despite the long-term practice of treating burns, this topic is of interest in the development of new innovative methods of treatment. According to the results of a randomized study with 43 patients included, the use of innovative hydrogel-based dressings ("Chitocol") facilitates the process of therapy in the burn unit patients who do not need a large operation. When observed for 30–120 days using the author's evaluation scale by O.V. Vladimirova, it was noted that the patients of the study group did not complain of significant pain syndrome in wounds both during dressings and during the entire period of application of "Chitocol". This coating creates natural conditions for the regeneration of the superficial and deep layers of the skin and thereby facilitates the work of doctors, reducing the number of dressings compared to standard methods of treatment. The use of "Chitocol" reduces the healing time of wound defects, thereby improving the quality of life of patients undergoing long-term rehabilitation, both in hospital and outpatient.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Vladimirova O.V., Lavreshin P.M., Minaev S.V., Korablina S.S., Baychorov H.M., Terekhin A.V., Vergasov M.M., Rybalko A.E. Treatment of burn wounds using chitosan wound dressings. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 99–104. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-99-104> (in Russian)

Received 03.07.2023. **Accepted** 25.08.2023.

Н а сегодняшний день ожоговый травматизм представляет собой негативное следствие высокого уровня мировой индустриализации, а также особенностей социальных и бытовых факторов, которые тянутся вслед за ней. В последние десятилетия данная проблема приобрела формат экономического свойства, так как пациентов, получающих обширные ожоговые ранения, становится все больше [1]. Несмотря на наличие большого выбора средств и методов элиминации ожоговых последствий, необходимость персонализированного подбора лечебных средств для каждого индивидуального случая остается важной задачей специалистов, так как молниеносное развитие резистентности раневой микрофлоры к применяемым средствам, а также наличие других многочисленных отягчающих факторов существенно усложняют задачу. От медицинского истеблишмента требуются значительные финансовые затраты на сложную терапию и долгосрочную реабилитацию таких больных, что сказывается на государственном бюджете [2–4].

Использование инновационных перевязочных материалов на гидрогелевой основе, которые способны создавать и длительно поддерживать асептический гомеостаз в пределах раневой площади, одновременно включая в себя антибактериальный эффект, формирование физиологических условий для

продуктивной регенерации поверхностных и глубоких слоев кожных покровов и при этом имеющих доступную себестоимость, является, без преувеличения, одной из самых актуальных направлений в комбустиологии [5]. Компрессы и перевязки на основе гидрогеля обладают высокими абсорбирующими свойствами, препятствующими пересушиванию раневой поверхности и при диффундировании покрытия, трансформируемые в вещество, свободно транспортирующее лекарственные компоненты непосредственно в рану. Одним из представителей инновационных биологически активных ранозаживляющих и кровоостанавливающих средств является высокопористое покрытие на основе хитозана и коллагена [6]. Покрытие Хитокол®, представленное на рынке в исполнениях Хитокол-СХ, Хитокол-СХД, Хитокол-КСХ, Хитокол-КСХД, Хитокол-ДА, Хитокол-КДА, Хитокол-КС, Хитокол-С с коллоидным серебром, анестетиком, антисептиком и химотрипсином, успешно используется в отделениях комбустиологического профиля. Изучение статистических данных по работе с Хитокол® в свободном доступе вызвали научный интерес, что сподвигло к проведению собственного клинического исследования для оценки полезных свойств препарата на базе ГБУЗ СК ГКБ № 2, г. Ставрополь, и ГБУЗ ТО ОКБ № 2, г. Тюмень.

Ожогами называются дефекты тканей, вызванные воздействием высоких температур, химических

веществ, а также различными видами излучений и электрического тока. Глубина повреждения на фоне такого ранения и патоморфологические изменения тканей зависят напрямую от характера повреждающего агента и его температурного диапазона влияния, длительности самого воздействия, а также гипертермии поверхностных и глубоких слоев кожных покровов.

При ожоговом ранении возникает местный раневой дефект в зоне воздействия триггерного агента в комплексе с ответной системной реакцией организма, в перспективе которой может развиться такое патологическое состояние, как ожоговая болезнь. Выраженность и прогноз развития болезни зависит от площади и глубины поражения. Дополнительную, но немаловажную роль играют индивидуальные характеристики у пострадавших больных: возраст, состояние иммунитета и сопутствующая патология.

Существует так называемый глобальный реестр ожогов, который основан на краткой форме сбора данных из всех стран. Данная форма разработана сетью экспертов Всемирной организации здравоохранения и широко опробована эмпирическим образом. Это дало возможность перейти от ряда фрагментированных подходов к усовершенствованной, стандартизированной и глобальной системе сбора данных по этой важной проблеме [7]. Согласно анализу данного реестра, можно привести следующую статистическую выкладку: каждый год в результате ожоговой травматизации фиксируется почти 200 тыс. летальных исходов, причем подавляющее количество случаев приходится на страны с низким и средним уровнем внутреннего валового продукта (ВВП), в основном полученных на производстве или в быту; несмертельные ожоговые раны рассматриваются как одна из основных причин заболеваемости ожоговой болезнью, а термическая травма кисти является самой распространенной из ожоговых травм у взрослых во всем мире [8–11].

Что касается терапии ожоговых травм, то настоящий вопрос имеет многовековую историю [12]. С момента выпуска первой официальной монографии, посвященной патогенезу и лечению ожогов, опубликованной в 1582 г., в которой впервые дифференцировали и обозначили степени ожога, до современной комбустиологии прошло почти 450 лет. С тех пор появилось много различных классификаций и методов лечения, которые активно используются по всему миру [13–15].

Наиболее интересна динамика развития в клинической практике альтернативных методов элиминации ожогового травматизма с включением инновационных биоматериалов. Особенно это касается небольших по площади и пограничной глубине дефектов, когда потребность в оперативном разрешении не является целесообразной и необ-

ходимой [16–21]. Например, использование покрытий на основе сложного биополимера хитозана и его производного в виде полиэлектролитного хитозан-коллагенового комплекса, представленного в формах высокопористой гидрофильной губки со встроенными лечебными субстанциями из коллоидного серебра, гидроксиметилхиноксалиндиоксида, анилокаина и химотрипсина, на текущий момент является популярной в современной комбустиологии в силу простоты эксплуатации, низкой себестоимости и минимальной склонности к возникновению аллергических реакций [18]. Ранозаживляющее действие таких дерматропных средств, как Хитокол-СХ, Хитокол-СХД, Хитокол-КСХ и Хитокол-КСХД, состоит в высокой абсорбирующей и гелеобразующей способности, что создает оптимальные условия для развития клеточной адгезии в ранах (особенно во влажной среде). Хитозан-коллагеновый биополимер поддерживает высокий уровень активности факторов роста в организме, а коллаген способствует мобилизации макрофагов в ране [6, 17, 22]. В целом это увеличивает темпы роста и созревания грануляций, стимулирует миграцию и пролиферацию эпителиоцитов для восстановления целостности кожных покровов.

Материал и методы

В ядро проведенного исследования были включены 43 пациента ($n=43$, мужчины и женщины) с наличием термических и химических ожогов, получавших терапию с включением дерматропных средств на основе биополимерного хитозана и его производного в виде полиэлектролитного хитозан-коллагенового комплекса, представленного в формах высокопористого покрытия Хитокол®. Пациенты проходили лечение на базах исследования в течение нескольких лет.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 65 лет;
- ожоговые раны площадью до 5% поверхности тела;
- ожоги II–III степени без планируемого оперативного лечения на всех сроках лечения.

Критерии не включения:

- возраст пациентов младше 18 лет;
- возраст пациентов старше 65 лет;
- ожоги более 5% поверхности тела;
- лечение ожоговых ран с планируемой аутодерматопластикой;
- наличие субкомпенсированных и декомпенсированных сопутствующих патологий;
- прием гормональных или цитостатических препаратов;
- аллергические реакции на компоненты раневого покрытия.

Из 43 больных на амбулаторном лечении находились 36 (83,72%) в связи с отказом 7 чело-

век от госпитализации по различным причинам или отсутствием показаний для госпитализации. Длительность наблюдения составила в среднем 15–25 дней.

Все наблюдаемые были разделены на 2 сравнимые по всем характеристикам группы, равнозначные по соматическому статусу.

Исследуемую группу наблюдения составил 21 (48,84%) пациент, которым с первого дня обращения после обработки раны накладывалось раневое покрытие Хитокол-КДА или Хитокол-СХД на 2 сут. Была подобрана оптимальная тактика лечения: промывание раны водным раствором хлоргексидина 0,05%, удаление нежизнеспособных тканей из раны, отслоенного эпидермиса, нанесение ЭверСлайф-Гель с хитозаном для лечения ожогов и хитозановой губки, для дополнительной защиты и абсорбции сверху укладывалась салфетка медицинская Angel. Фиксация выполнялась либо методом бинтования, либо с использованием пластырей. Замену раневого покрытия проводили не при каждой смене повязки; пациент являлся на осмотр, и рану обрабатывали 1 раз в 2–3 дня в зависимости от степени влажности и загрязнения повязки. После удаления защитной бинтовой повязки проводилась оценка состояния раневого покрытия, и при получении значимой биодеградации Хитокол® в ране остатки раневого покрытия удалялись путем промывания раны раствором антисептика.

Выбор именно такой тактики использования сочетания геля и губки на основе хитозана связан с особенностями данных средств, которые применяются и по отдельности, но, учитывая стремление ускорить процесс заживления ожоговых ран и уменьшить количество манипуляций с раной, в ранее проведенном анализе эффективности применения различных средств для лечения в клинической практике мы взяли за основу предположение о большей эффективности именно такой тактики.

В контрольную сравнительную группу были включены 22 (51,16%) пациента, которые получали стандартное лечение ожоговых ран пограничной глубины либо с применением сетчатых протективных раневых покрытий и марлевых повязок с раствором хлоргексидина. Смена повязок проводилась ежедневно или 1 раз в 2 дня с применением стандартных антисептических растворов.

Параллельно с ведением установленной учреждением стандартной документации данные пациентов вносились в разработанную О.В. Владимировой программу для ЭВМ «Диспансерная карта раны-рубца» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019666850 от 16.12.2019), а пациент заполнял личный дневник в приложении для мобильных устройств «Дневник рубца» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019666850 от 16.12.2019).

Разработанная О.В. Владимировой система имеет общую шкалу оценки, которая позволяет специалисту, под чьим наблюдением находится больной:

- отслеживать динамику заживления как субъективно, так и объективно;
- отмечать восстановление физической активности и качества жизни в режиме практически реального времени, а не постфактум;
- мониторировать развитие рубца в области дефекта;
- оценивать эффективность лечения с возможностью изменять назначения по мере необходимости;
- иметь быстрый и закрытый доступ к информации о больном, в том числе дистанционно.

В данных приложениях используется специализированная авторская оценочная шкала, что позволяет быстро оценить динамику процесса заживления. При измерении ран в динамике использовался бесконтактный метод цифрового фотографирования и измерение ран с расчетом площади по формуле J.I. Kundin:

$$Sp.n. = L \times W \times 0,785,$$

где S – площадь раневой поверхности, L – длина раны, W – ширина раны. Это наиболее простой и известный способ с учетом использования программы для персонального компьютера. Расчет проводился автоматически.

Для статистической обработки и анализа полученных результатов применялись Microsoft Office, Excel 2010, Statistica 8.0. В работе использовались методы исследования: описательный, сравнительный, аналитический.

Результаты

При наблюдении в течение 30–120 дней с использованием оценочной авторской шкалы О.В. Владимировой отмечено, что пациенты группы исследования не предъявляли жалоб на значимый болевой синдром в ранах как во время перевязок, так и в течение всего периода применения раневого покрытия Хитокол®.

Первым критерием в сравнении методик ведения ожоговой раны являлась скорость эпителизации раневой поверхности. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи применяемой у пациентов тактики и срока эпителизации раневой поверхности в группах исследования и контроля выявили статистически значимые различия показателей по шкале Чеддока (t Кендалла 0,71), $p < 0,001$. Наблюдаемая зависимость срока эпителизации от применяемой схемы лечения описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{срок эпителизации}} = 3,041 \times X_{\text{подгруппа}} + 4,35.$$

У пациентов контрольной группы предположительно можно ожидать увеличения срока эпителизации на 3,041 дня. Полученная модель объясняет 49,1% наблюдаемой дисперсии срока эпителизации.

При анализе средних сроков заживления ран в группе пациентов исследования отмечено наступление стойкой эпителизации в среднем на $9 \pm 0,04$ -е сутки в сравнении с контрольной группой, где заживление ран отмечено на $14 \pm 0,01$ -е сутки.

Важным показателем эффективности применения хитозанового комплекса являются сроки заживления ран, связанные в том числе с наличием признаков воспаления в области раны более чем 5 сут после начала терапии, что может свидетельствовать либо об инфекционном процессе, либо о развитии патологического рубца. Признаки воспаления на ранних сроках оценивались до 10-х суток. Оценка проводилась для удобства анализа данных в баллах:

- 0 баллов – отсутствие признаков воспаления в области послеоперационной или ожоговой раны и/или пограничной области со здоровыми тканями;
- 1 балл – незначительные признаки воспаления (отек, гиперемия и гипертермия кожи);
- 2 балла – умеренные отек и гиперемия кожи вокруг раны и по линии швов, повышение температуры кожи на $0,3^\circ\text{C}$;
- 3 балла – значимые признаки воспаления, отек и гиперемия, повышение температуры на $0,5^\circ\text{C}$;
- 4 балла – признаки выраженного воспаления, стойкие отек и гиперемия.

Так, на 5-е сутки ни в одной из групп не было отмечено наличия 4 баллов.

При этом в группе исследования 0 баллов отмечено у 18 (41,86%) пациентов, а 3, 2 и 1 балла отметили по 1 (2,33%) пациенту.

На этих же сроках в группе сравнения 0 баллов, т.е. отсутствие признаков воспаления как объективно, так и субъективно, выявлено у 14 (32,56%) пациентов. При этом максимально выраженные признаки в 3 балла отмечены у 3 (6,98%) пациентов.

Динамика показателей демонстрирует интенсивное стихание признаков воспаления в группе применения терапии с включением дерматропного средства на основе биополимерного хитозана и его производного в виде полиэлектролитного хитозан-коллагенового комплекса, представленного в форме высокопористого раневого покрытия Хитокол®.

Заключение

Применение комплексной терапии, включающей в себя Хитокол® и ЭверсЛайф-Гель на основе хитозана для лечения ожогов у пациентов с ожоговыми дефектами пограничной глубины и глубоких ожогов сравнительно небольшой площади, показало значительную эффективность.

Гидрогелевая субстанция обладает достаточной сорбционной способностью, но при этом одновременно препятствует гипо- и гипергидратации раны, что позволяет быстро и в полном объеме доставлять лекарственные компоненты непосредственно в очаг дефекта.

Хитокол® является атравматичным и удобным в эксплуатации.

Применение Хитокол® позволяет значительно сокращать сроки заживления раневых дефектов, одновременно снижая частоту выполнения перевязок, и улучшить тем самым качество жизни больных во время реабилитационного периода.

Литература

1. Greenhalgh D.G. Management of burns // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380, N 24. P. 2349–2359. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1807442> PMID: 31189038.
2. Porter C., Hardee J.P., Herndon D.N., Suman O.E. The role of exercise in the rehabilitation of patients with severe burns // Exerc. Sport Sci. Rev. 2015. Vol. 43, N 1. P. 34–40. DOI: <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000029> PMID: 25390300; PMID: PMC4272612.
3. Daigeler A., Kapalschinski N., Lehnhardt M. Therapie von Brandverletzungen [Therapy of burns] // Chirurg. 2015. Vol. 86, N 4. P. 389–401. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00104-014-2919-3> PMID: 25894015. (in German)
4. Tollies J. Emergency department management of patients with thermal burns // Emerg. Med. Pract. 2018. Vol. 20, N 2. P. 1–4. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29369586.
5. Pittinger T., Curran D., Hermans M. Treatment of burns in adult patients with a concentrated surfactant gel: a real-life retrospective evaluation // Wounds. 2020. Vol. 32, N 12. P. 339–344. PMID: 33472159.
6. Фроичек Э.В., Григорьян А.Ю., Блатун Л.А. Инновационные биологически активные ранозаживляющие и кровоостанавливающие средства на основе хитозана и коллагена: этапы разработки и медико-технические характеристики // Раны и ра-

- невые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченко. 2018. Т. 5, № 4. С. 14–21. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/innovatsionnye-biologicheski-aktivnye-ranozazhivlyayushchie-i-krovoostanavlivayushchie-sredstva-na-osnove-hitozana-i-kollagenetapy> (дата обращения: 08.04.2023).
7. Global burn registry. URL: www.who.int (date of access March 17, 2023).
8. Медведев Г.В., Родоманова Л.А., Тимирбаева О.Ю., Жогина М.А., Мельникова О.А., Мустафаев А.Ш. и др. Эпидемиология термической травмы кисти у взрослых // Сибирское медицинское обозрение. 2022. № 4. С. 89–97. DOI: <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-4-89-97>
9. Хирургическое лечение пострадавших от ожогов: клинические рекомендации / А.А. Алексеев, А.З. Бобровников, С.Б. Богданов и др. ; Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов "Мир без ожогов"». Москва, 2015. 12 с.
10. Козка А.А., Олифарова О.С. Ожоговая травма : учебное пособие. Благовещенск, 2021. 85 с.
11. Burns. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns> (date of access October 14, 2021).

12. Liu H.F., Zhang F., Lineaweaver W.C. History and advancement of burn treatments // *Ann. Plast. Surg.* 2017. Vol. 78, N 2. Suppl. 1. P. S2-S8. DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000896> PMID: 28079548.
13. Агаджанова К.В. Международные стандарты для лечения ожогов // *E-Scio.* 2019. № 12 (39). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnye-standarty-dlya-lecheniya-ozhogov> (дата обращения: 24.03.2023).
14. Петров С.В. Общая хирургия: учебник для вузов. 2-е изд., перераб. и доп. Санкт-Петербург: Питер, 2004. 768 с. SBN 5-318-00564-0.
15. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Яковлев В.П. Ожоговая инфекция: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение. Москва: Вузовская книга, 2010. 416 с. ISBN 978-5-9502-0419-7.
16. Безин А.И., Липатов В.А., Фрончек Э.В., Григорьев А.Ю., Нимзадзид М.Д.З. Применение хитозан-коллагенового комплекса с наночастицами серебра и химотрипсином в лечении гнойно-некротических ран // *Вестник новых медицинских технологий.* 2019. Т. 26, № 3. С. 23-28. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-hitozan-kollagenovogo-kompleksa-s-nano-chastitsami-serebra-i-himotripsinom-v-lechenii-gnoyno-nekroticheskikh-ran> (дата обращения: 13.04.2023).
17. Зудина И.В., Ведыаева А.П., Букина Н.В. и др. Изучение воздействия хитозана на процесс заживления костного дефекта in эксперименте in vivo и in vitro // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология.* 2016. Т. 16, № 2. С. 171-179.
18. Владимиров О.В., Лаврешин П.М., Минаев С.В., Кораблина С.С., Григорова А.Н., Зыбинский И.А. Опыт применения покрытия «Хитокол» в лечении инфицированных ран различной этиологии // *Главврач Юга России.* 2021. № 5 (80). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-pokrytiya-hitokol-v-lechenii-infitsirovannyh-ran-razlichnoy-etologii> (дата обращения: 21.03.2023).
19. Rabea E.I., Badawy M.E.-T., Stevens C.V., et al. Chitosan as antimicrobial agent: applications and mode of action // *Biomacromolecules.* 2003. Vol. 6, N 4. P. 1457-1465.
20. Ueno H., Mori T., Fujinaga T. Topical formulations and wound healing applications of chitosan // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001. Vol. 52, N 2. P. 105-115. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00189-2](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00189-2)
21. Богданов С.Б., Зиновьев Е.В., Османов К.Ф., Каракулев А.В., Поляков А.В., Попов А.А. и др. Совершенствование физических факторов в местном лечении ожоговых ран // *Инновационная медицина Кубани.* 2019. № 1. С. 44-52. URL: <https://inovmed.elpub.ru/jour/article/view/154/153>
22. Грибань П.А., Афанасов И.М., Усов В.В., Могурян О.Е., Сотниченко С.А., Филатов Ю.Н. и др. Эффективность применения биопластических материалов на основе хитозана в местном лечении пограничных ожогов // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2021. Т. 17, № 4. С. 709-714. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-primeneniya-bioplasticheskikh-materialov-na-osnove-hitozana-v-mestnom-lechenii-pogranichnyh-ozhogov> (дата обращения: 13.04.2023).
1. Greenhalgh D.G. Management of burns. *N Engl J Med.* 2019; 380 (24): 2349-59. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1807442> PMID: 31189038.
2. Porter C., Hardee J.P., Herndon D.N., Suman O.E. The role of exercise in the rehabilitation of patients with severe burns. *Exerc Sport Sci Rev.* 2015; 43 (1): 34-40. DOI: <https://doi.org/10.1249/JES.000000000000029> PMID: 25390300; PMCID: PMC4272612.
3. Daigeler A., Kapalschinski N., Lehnhardt M. Therapie von Brandverletzungen [Therapy of burns]. *Chirurg.* 2015; 86 (4): 389-401. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00104-014-2919-3> PMID: 25894015. (in German)
4. Tolles J. Emergency department management of patients with thermal burns. *Emerg Med Pract.* 2018; 20 (2): 1-4. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29369586.
5. Pittenger T., Curran D., Hermans M. Treatment of burns in adult patients with a concentrated surfactant gel: a real-life retrospective evaluation. *Wounds.* 2020; 32 (12): 339-44. PMID: 33472159.
6. Фрончек Э.В., Григорьев А.Ю., Блатун Л.А. Innovative biologically active wound healing and hemostatic agents based on chitosan and collagen: stages of development and medical and technical characteristics. Rany i ranevye infektsii. Zhurnal imeni professora N.M. Kostyuchenko [Wounds and Wound Infections. Journal named after Professor B.M. Kostyuchenko]. 2018; 5 (4): 14-21. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/innovatsionnye-biologicheski-aktivnye-ranozhivlyayushchie-i-krovoostanavlyayushchie-sredstva-na-osnove-hitozana-i-kollagena-etapy> (date of access April 08, 2023). (in Russian)
7. Global burn registry. URL: www.who.int (date of access March 17, 2023).
8. Medvedev G.V., Rodomanova L.A., Timirbaeva O.Yu., Zhogina M.A., Mel'nikov O.A., Mustafayev A.Sh., et al. Epidemiology of thermal hand injury in adults. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie [Siberian Medical Review].* 2022; (4): 89-97. DOI: <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-4-89-97> (in Russian)
9. Surgical treatment of burn victims. Clinical guidelines. In: A.A. Alekseev, A.E. Bobrovnikov, S.B. Bogdanov, et al. Moscow, 2015: 12 p. (in Russian)
10. Kozka A.A., Olifanova O.S. Burn injury. A textbook. Blagoveshchensk, 2021: 85 p. (in Russian)
11. Burns. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns> (date of access October 14, 2021).
12. Liu H.F., Zhang F., Lineaweaver W.C. History and advancement of burn treatments. *Ann Plast Surg.* 2017; 78 (2 suppl 1): S2-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000896> PMID: 28079548.
13. Agadzhanova K.V. International standards for the treatment of burns. *E-Scio.* 2019; 12 (39). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnye-standarty-dlya-lecheniya-ozhogov> (date of access March 24, 2023). (in Russian)
14. Petrov S.V. General surgery. A textbook for universities. 2nd ed., revised and additional. Saint Petersburg: Pitir, 2004; 768 p. SBN 5-318-00564-0. (in Russian)
15. Alekseev A.A., Krutikov M.G., Yakovlev V.P. Burn infection: etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment. Moscow: Vuzovskaya kniga, 2010: 416 p. ISBN 978-5-9502-0419-7. (in Russian)
16. Bezgin A.I., Lipatov V.A., Fronchek E.V., Grigor'yan A.Yu., Naimzada M.D.Z. The use of chitosan-collagen complex with silver nanoparticles and chymotrypsin in the treatment of purulent-nekrotic wounds. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Bulletin of New Medical Technologies].* 2019; 26 (3): 23-28. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-hitozan-kollagenovogo-kompleksa-s-nano-chastitsami-serebra-i-himotripsinom-v-lechenii-gnoyno-nekroticheskikh-ran> (date of access April 04, 2023). (in Russian)
17. Zudina I.V., Vedyayeva A.P., Bulkina N.V., et al. Study of the effect of chitosan on the process of bone defect healing in experiments in vivo and in vitro. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya [Proceedings of the Saratov University. New Series. Series: Chemistry, Biology, Ecology].* 2016; 16 (2): 171-9. (in Russian)
18. Vladimirova O.V., Lavreshin P.M., Minaev S.V., Korablina S.S., Grigorova A.N., Zybinsky I.A. The experience of applying the coating «Khitokol» in the treatment of infected wounds of various etiologies. *Glavvrach Yuga Rossii [Chief Physician of the South of Russia].* 2021; 5 (80). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-pokrytiya-hitokol-v-lechenii-infitsirovannyh-ran-razlichnoy-etologii> (дата обращения: 21.03.2023). (in Russian)
19. Rabea E.I., Badawy M.E.-T., Stevens C.V., et al. Chitosan as antimicrobial agent: applications and mode of action. *Biomacromolecules.* 2003; 6 (4): 1457-65.
20. Ueno H., Mori T., Fujinaga T. Topical formulations and wound healing applications of chitosan. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 52 (2): 105-115. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00189-2](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00189-2)
21. Bogdanov S.B., Zinov'ev E.V., Osmanov K.F., Karakulev A.V., Polyakov A.V., Popov A.A., et al. Improvement of physical factors in the local treatment of burn wounds. *Innovatsionnaya meditsina Kubani [Innovative Medicine of the Kuban].* 2019; (1): 44-52. URL: <https://inovmed.elpub.ru/jour/article/view/154/153> (in Russian)
22. Griban' P.A., Afanasov I.M., Usov V.V., Moguryan O.E., Sotnichenko S.A., Filatov Yu.N., et al. The effectiveness of the use of bioplastic materials based on chitosan in the local treatment of borderline burns. *Saratovskiy nauchno-meditsinskii zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research].* 2021; 17 (4): 709-14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-primeneniya-bioplasticheskikh-materialov-na-osnove-hitozana-v-mestnom-lechenii-pogranichnyh-ozhogov> (date of access April 13, 2023). (in Russian)

Экспериментальная оценка клинико-микробиологической эффективности системной антибиотикотерапии и местной фаготерапии при хирургическом лечении инфекции ожоговых ран

Тулупов А.А., Бесчастнов В.В., Широкова И.Ю., Ковалишена О.В.,
Тюменков Ю.О.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Тулупов Александр Андреевич –
младший научный сотрудник
университетской клиники
ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России
(Нижний Новгород,
Российская Федерация)
E-mail: tulupov.a.a@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6567-7803>

Цель – оценить клиническую и микробиологическую эффективность системной антибиотикотерапии и местной фаготерапии инфекции ожоговых ран после выполнения радикальной и/или частичной некрэктомии.

Материал и методы. Экспериментальное исследование выполнено на крысах ($n=90$). У животных 1-й группы ($n=30$) моделировали контактный ожог кожи 5% поверхности тела, после чего выполняли радикальную некрэктомию. Во 2-й группе ($n=30$) после моделирования контактного ожога 5% поверхности тела и выполнения радикальной некрэктомии в края постнекрэктомической раны вшивали кольцо из медицинской стали. У животных 3-й группы ($n=30$) моделировали контактный ожог кожи 20% поверхности тела, выполняли частичную фасциальную некрэктомию, в края образованной постнекрэктомической раны вшивали кольцо из медицинской стали. На этапе выполнения некрэктомии раны контаминировали *P. aeruginosa*. Через 3 сут от момента контаминации всем животным для лечения раневой инфекции проводили 7-дневный курс противомикробной терапии. По 10 животных из каждой группы в качестве этиотропной противомикробной терапии получали: системную антибиотикотерапию (терапия «А»), местную фаготерапию (терапия «Ф») и их комбинацию (терапия «АФ»).

Результаты. Помимо отсутствия клинической эффективности от противомикробной терапии, при наличии в ране некротических тканей и/или инородных тел, нами не было достигнуто элиминации *P. aeruginosa* с раневой поверхности ни у одного животного. При анализе результатов микробиологического исследования раневого отделяемого полученных на 4-е и 7-е сутки противомикробной терапии зафиксировано, что формирование микст-инфекции статистически значимо чаще происходило у животных, получающих терапию «А» и «АФ» ($p<0,01$).

Заключение. В результате проведенного экспериментального исследования получены данные, свидетельствующие о том, что местное применение поливалентного пиобактериофага в моно-режиме при лечении инфекции ожоговых ран снижает опасность инфицирования ран нозокомиальными патогенами и формирования микст-инфекции даже при наличии в ране некротических тканей и инородных тел.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России № 056-00015-21-00 «Изучение механизмов комплексной устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам и физическим антимикробным факторам и разработка способов ее преодоления».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова:

ожоговая рана;
некрэктомия;
раневая инфекция;
антибиотикотерапия;
фаготерапия

Для цитирования: Тулупов А.А., Бесчастнов В.В., Широкова И.Ю., Ковалишена О.В., Тюменков Ю.О. Экспериментальная оценка клинико-микробиологической эффективности системной антибиотикотерапии и местной фаготерапии при хирургическом лечении инфекции ожоговых ран // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 105–115. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-105-115>

Статья поступила в редакцию 04.05.2023. Принята в печать 01.08.2023.

Experimental evaluation of clinical and microbiological efficacy of systemic antibiotic therapy and local phage therapy in surgical treatment of burn wound infection

Tulupov A.A., Beschastnov V.V., Shirokova I.Yu., Kovalishena O.V., Tyumenkov Yu.O.

Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 603005, Nizhny Novgorod, Russian Federation

CORRESPONDENCE

Aleksandr A. Tulupov –
Junior Researcher at the University
Clinic, Privolzhsky Research Medical
University, Ministry of Health
of the Russian Federation (Nizhny
Novgorod, Russian Federation)
E-mail: tulupov.a.a@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6567-7803>

Keywords:

burn wound; necrectomy;
wound infection; antibiotic
therapy; phage therapy

Aim – was to evaluate the clinical and microbiological efficacy of systemic antibiotic therapy and local phage therapy of burn wound infection after radical and partial necrectomy.

Material and methods. The experimental study was performed on rats ($n=90$). Animals of the first group ($n=30$) were simulated contact skin burn of 5% of the body surface, after which radical necrectomy was performed. In the second group ($n=30$), after modeling a contact burn of 5% of the body surface and performing radical necrectomy, a ring made of medical steel was sewn into the edges of the post-necrectomy wound. Animals of the third group ($n=30$) were simulated contact skin burn of 20% of the body surface, partial fascial necrectomy was performed, a ring made of medical steel was sewn into the edges of the post-necrectomy wound. At the stage of necrectomy, the wounds were contaminated with *P. aeruginosa*. Three days after the moment of contamination, all animals underwent a seven-day course of antimicrobial therapy for the treatment of wound infection. Ten animals from each group received as etiotropic antimicrobial therapy: systemic antibiotic therapy (therapy "A"), local phage therapy (therapy "F") and their combination (therapy "AF").

Results. In addition to the lack of clinical efficacy from antimicrobial therapy, we have not achieved the elimination of *P. aeruginosa* from the wound surface in any animal. When analyzing the results of microbiological examination of wound discharge obtained on the fourth and seventh days of antimicrobial therapy, it was recorded that the formation of mixed infection was statistically significantly more frequent in animals receiving therapy "A" and "AF" ($p<0.01$).

Conclusion. As a result of the conducted experimental study, data were obtained indicating that the local use of polyvalent pyobacteriophage in a single mode in the treatment of burn wound infection reduces the risk of infection of wounds with nosocomial pathogens and the formation of mixed infection even in the presence of necrotic tissues and foreign bodies in the wound.

Funding. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of Russia No. 056-00015-21-00 "Study of the mechanisms of complex resistance of microorganisms to antimicrobial drugs and physical antimicrobial factors and the development of ways to overcome it."

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Tulupov A.A., Beschastnov V.V., Shirokova I.Yu., Kovalishena O.V., Tyumenkov Yu.O. Experimental evaluation of clinical and microbiological efficacy of systemic antibiotic therapy and local phage therapy in surgical treatment of burn wound infection. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 105–115. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-105-115> (in Russian)

Received 04.05.2023. Accepted 01.08.2023.

Инфекция ожоговых ран является ведущим фактором, определяющим течение как раневого процесса, так ожоговой болезни в целом. Несмотря на обилие антибиотиков и антисептиков, доля бактериального лизиса расщепленных аутодермотрансплантатов достигает 30%, а ведущей причиной смертности обожженных в период септи-

котоксемии является бактериальный сепсис [1–6]. Восприятие антибактериальной химиотерапии как обязательного пункта в алгоритме лечения раневой инфекции привело к росту антибиотикорезистентности госпитальной микрофлоры. Одним из направлений борьбы с антибиотикорезистентностью является фаготерапия, а бактериофаги рассматриваются

в качестве вспомогательного или альтернативного средства профилактики и борьбы с возбудителями раневой инфекции. Однако до настоящего времени не проводилось исследований по оценке клинической и микробиологической эффективности местной фаготерапии и системной антибиотикотерапии инфекции ожоговых ран в зависимости от наличия в ране некротических тканей и инородных тел.

Цель – оценить клиническую и микробиологическую эффективность системной антибиотикотерапии и местной фаготерапии инфекции ожоговых ран после выполнения радикальной и частичной некрэктомии.

Материал и методы

Экспериментальное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, протокол № 1 от 16.03.2022, выполнено в соответствии с Всемирной декларацией прав животных и Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях.

Исследование выполнено на белых беспородных крысах линии Wistar, одного возраста, массой от 460 до 480 г (самцы, $n=90$). Место проведения исследования – виварий экспериментально-биологической клиники ЦНИЛ ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. **Научная гипотеза:** местная фаготерапия в монорежиме снижает опасность вторичного инфицирования ран нозокомиальными патогенами и не приводит к формированию микст-инфекции независимо от объема некрэктомии. **Объект исследования:** инфицированная ожоговая рана. **Предмет исследования:** микробный пейзаж ожоговой раны; локальный статус раневой поверхности.

Дизайн исследования

По степени радикальности предстоящей хирургической обработки животные случайным образом были разделены на 3 группы. У животных 1-й группы ($n=30$) моделировали контактный ожог кожи 5% поверхности тела, после чего выполняли радикальную некрэктомию. Во 2-й группе ($n=30$) после моделирования контактного ожога 5% поверхности тела и выполнения радикальной некрэктомии в края постнекрэктомической раны вшивали кольцо из медицинской стали. У животных 3-й группы ($n=30$) моделировали контактный ожог кожи 20% поверхности тела, выполняли частичную фасциальную некрэктомию в центре струпа, в края образованной постнекрэктомической раны вшивали кольцо из медицинской стали.

Раны животных всех групп на этапе выполнения некрэктомии контаминировали патогенным

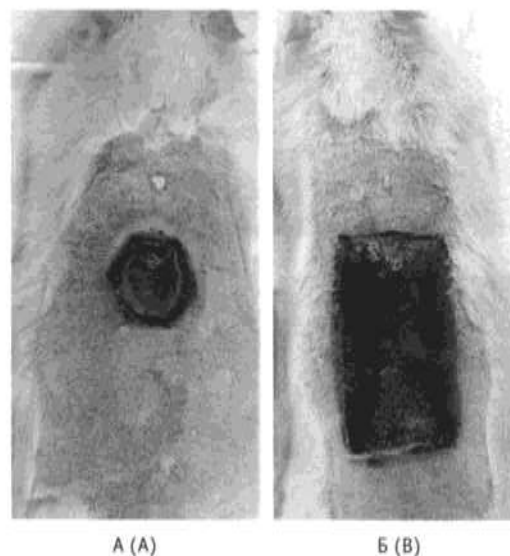


Рис. 1. Вид контактного ожога кожи площадью 5% (А) и 20% (Б) поверхности тела животного

Fig. 1. Type of contact skin burn with an area of 5% (A) and 20% (B) of the animal's body surface

штаммом *P. aeruginosa*. Через 3 сут от момента контаминации всем животным для лечения раневой инфекции проводили 7-дневный курс противомикробной терапии. По 10 животных из каждой группы в качестве этиотропной противомикробной терапии получали: системную антибиотикотерапию (терапия «А»), местную фаготерапию (терапия «Ф»), комбинацию системной антибиотикотерапии и местной фаготерапии (терапия «АФ»).

Наркотизация животных

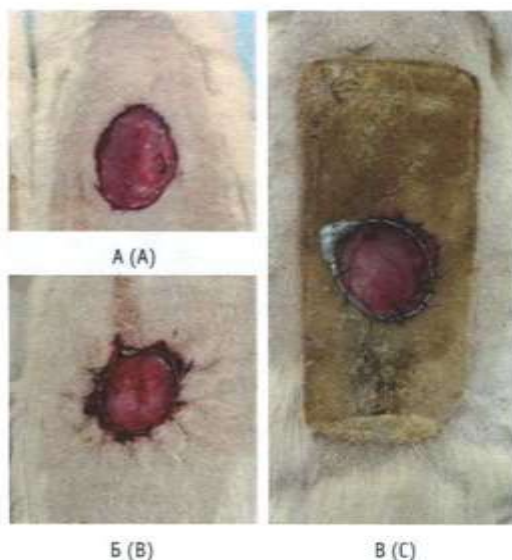
Каждый этап экспериментального исследования выполнен после предварительной наркотизации животных путем внутримышечного введения растворов Золетил 100 (Virbac, Франция) и XylaVET (S.o. Rompharm Company s.r.l., Румыния). Дозировка препаратов рассчитана на массу животного с учетом предполагаемой продолжительности и травматичности предстоящей манипуляции.

Моделирование контактного ожога

У всех животных в предварительно выбранной межлопаточной области смоделирован контактный ожог III степени. Для нанесения контактного ожога использовали электронагревательное устройство, оснащенное сменными металлическими контактными элементами двух видов: пластина размером $7 \times 4 \times 1$ см и шайба размером $3 \times 3 \times 1$ см. Металлические контактные элементы выполняли роль термического агента температурой 150°C . Время экспозиции термического агента на коже – 10 с. Площадь ожога кожи соответствовала виду используемого контактного элемента: для животных 1-й и 2-й группы – 5% поверхности тела (рис. 1А), для животных 3-й группы – 20% поверхности тела (рис. 1Б). Данный алгоритм создания ожоговой раны соответствует методике, описанной в модели ожога A. Orenstein [16].

Рис. 2. Вид ожоговых ран животных исследуемых групп (А – 1-я; Б – 2-я; В – 3-я) после хирургической некрэктомии и подшивания колец

Fig. 2. Type of burn wounds of animals of the studied groups (A – the first; B – the second; C – the third) after surgical necrectomy and ring stitching



Хирургическая обработка ожоговых ран

На 3-и сутки эксперимента у всех животных в зоне контактного ожога сформировался плотный сухой струп светло-коричневого цвета, спаянный с подлежащими тканями. У животных 1-й и 2-й группы некрэктомию выполняли по всей площади струпа. Животным 3-й группы, на поверхности струпа маркером рисовали круг диаметром 22 мм, по его окружности выполняли некрэктомию, тем самым формируя открытую ожоговую рану, окруженную струпом. Некрэктомию выполняли до фасции мышц спины, используя хирургические ножницы, скальпель и пинцет. Выполнение частичной некрэктомии у животных 3-й группы является имитацией клинической ситуации этапного хирургического лечения обширного термического повреждения кожи, когда одномоментное выполнение некрэктомии всей поверхности струпа невозможно или нецелесообразно.

С целью предотвращения ретракции кожи и моделирования клинической ситуации наличия в ране инородного тела в края постнекрэктомических ран животных 2-й и 3-й группы непрерывным швом вшивали стерильное кольцо из медицинской стали, используя нить AssuCryl Lactin 3-0 (Assut sutures, Швейцария). Вид ожоговых ран животных исследуемых групп после выполнения хирургической некрэктомии и подшивания колец представлен на рис. 2.

Колонизация раневой поверхности

Колонизацию раневой поверхности выполняли путем нанесения суспензии изолята клинического штамма *P. aeruginosa* в концентрации 1×10^8 КОЕ/мл. Используемый штамм *P. aeruginosa* получен из рабочей коллекции бактериологической лаборатории Университетской клиники ФГБОУ ВО

ПМУ Минздрава России и является исходно выделенным от пациента с ожоговыми ранами. Дополнительно в лабораторных условиях подтверждена чувствительность используемого изолята *P. aeruginosa* к комплексному поливалентному лиобактериофагу (НПО АО «Микроген», Нижний Новгород) и антибактериальному препарату, содержащему имипенем + иластатин (НПЦ «Эльфа», Москва).

Забор раневого отделяемого и его микробиологическое исследование

Забор раневого отделяемого от всех животных проводили на 3-и сутки, после контаминации ран *P. aeruginosa*, а также на 4-е и 7-е сутки противомикробной терапии. Методика забора раневого отделяемого: круговыми вращательными движениями от центра к периферии поверхности раны, при помощи стерильного зонда-тампона. Полученный материал в течение 1 ч транспортировали в бактериологическую лабораторию Университетской клиники ФГБОУ ВО ПМУ Минздрава России для определения видового и количественного состава раневой микрофлоры.

Микробиологическое исследование отделяемого ожоговых ран проводили в соответствии со стандартной операционной процедурой «Микробиологическое исследование отделяемого ран на аэробную и факультативно-анаэробную микрофлору» от 11.01.2021 и СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» от 28.01.2021.

Местная фаготерапия с использованием раневого покрытия – носителя бактериофагов «ПолиПран»

Учитывая фармакокинетику бактериофагов, в области раневой поверхности создавали депо раствора комплексного поливалентного лиобактериофага, путем интеграции его в состав гидрогеля. В качестве носителя раствора бактериофага использовали полимерную пленку ПолиПран (ООО «Новые перевязочные материалы», Москва). Насыщение ПолиПрана раствором бактериофага приводит к формированию гидрогелевой пластины, которой закрывали раневую поверхность (рис. 3). Продолжительность курса местной фаготерапии составила 7 сут. Замену гидрогелевой пластины выполняли на 4-е сутки местной фаготерапии.

Исследования литической активности бактериофагов в составе гидрогеля на основе ПолиПрана были проведены нами ранее *in vitro* [7], где показано, что литическая активность бактериофагов в создаваемом гидрогеле сохраняется до 7 сут.

Системная антибактериальная терапия

Для системной антибактериальной терапии использовали раствор, содержащий имипенем +

иластатин, из расчета 10 мг/кг внутривенно, 2 раза в день, в течение 7 дней. Инъекцию выполняли в нижний правый квадрант живота под углом 30–40° к брюшной стенке на глубину 0,5–1,0 см.

Оценка эффективности противомикробной терапии

При оценке микробиологической эффективности учитывали результаты микробиологического исследования раневого отделяемого, полученного на 4-е и 7-е сутки противомикробной терапии. За исходную степень бактериальной обсемененности принимали значение колониеобразующих единиц на 1 г (КОЕ/г) на 3-и сутки после контаминации раневого ложа, что соответствовало 0-м суткам (началу) противомикробной терапии. Микробиологический критерий эффективности: элиминация или снижение степени бактериальной обсемененности ожоговой раны на 7-е сутки противомикробной терапии.

Оценку клинической эффективности противомикробной терапии выполняли на основании локального статуса раневой поверхности на 4-е и 7-е сутки противомикробной терапии. Клинические критерии эффективности: отсутствие признаков воспаления, ярко-красный цвет грануляционной ткани, скудное серозно-геморрагическое отделяемое, участки эпителизации.

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием компьютерной программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США). Для оценки статистической значимости различий при сравнении 3 несвязанных групп по анализируемому количественному признаку использовали

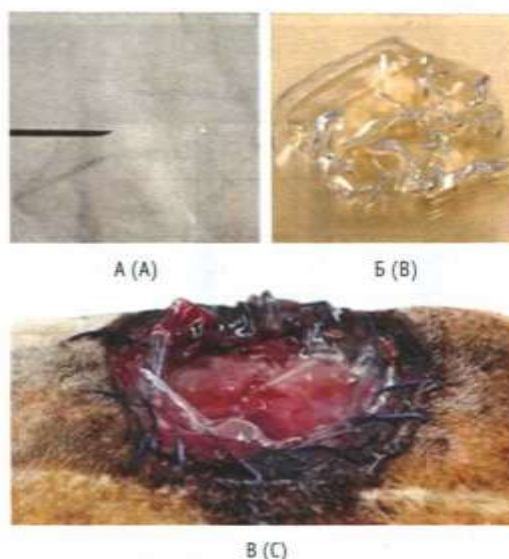


Рис. 3. Создание депо бактериофага на поверхности раны путем закрытия ее гидрогелевой пластиной ПолиПран. (А – нанесение бактериофага на ПолиПран; Б – сформированная гидрогелевая пластина; В – рана, закрытая гидрогелевой пластиной)

Fig. 3. Creation of a bacteriophage depo on the wound surface by closing it with a hydrogel plate "Polypran" (A – application of the bacteriophage to the "Polypran"; B – formed hydrogel plate; C – wound closed with a hydrogel plate)

непараметрический тест Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты

В ходе экспериментального исследования проанализировано 270 результатов микробиологических исследований раневого отделяемого, полученного от 90 животных с инфицированными ожоговыми ранами. В результате было высеяно и идентифицировано 368 штаммов бактерий, 270 (77 %) из которых – *P. aeruginosa*.

По данным микробиологического исследования раневого отделяемого, полученного на 3-и сутки после контаминации, зафиксировано, что ожоговые раны всех животных колонизированы моно-

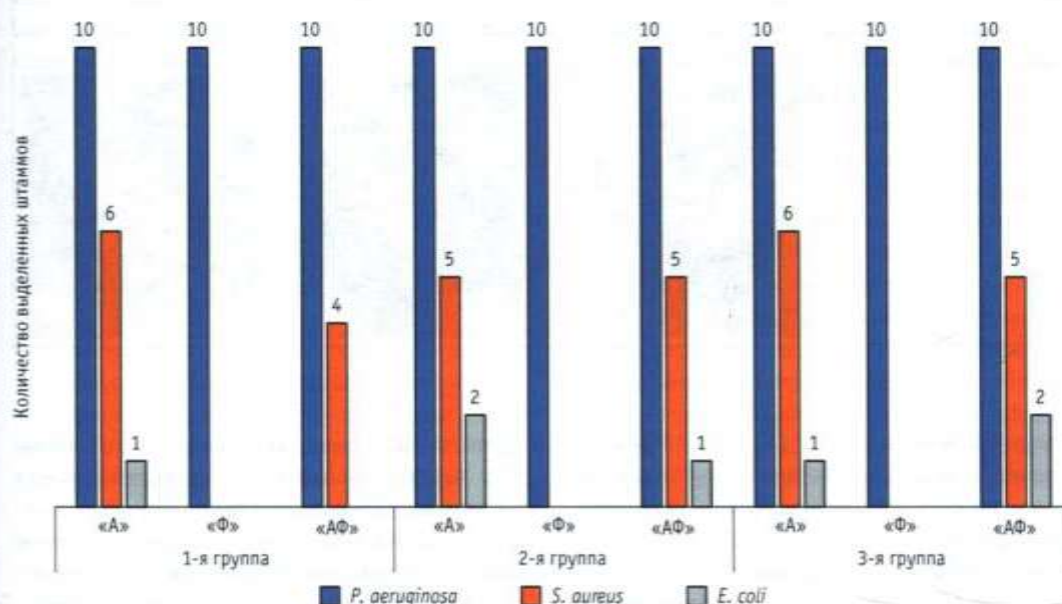
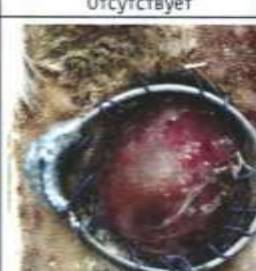


Рис. 4. Микрофлора ожоговых ран исследуемых животных на 4-е сутки противомикробной терапии

Fig. 4. Microflora of burn wounds of the studied animals on the fourth day of antimicrobial therapy

Результаты визуальной оценки локального статуса ран

Группа	Критерий	Характеристика локального статуса раны		
		0-е сутки терапии	4-е сутки терапии	7-е сутки терапии
1-я	А (экссудация раны)	Скудная	Скудная	Скудная
	Б (характер раневого отделяемого)	Фибринозное	Серозное	Серозное
	В (цвет раневого ложа)	Бледно-розовый	Ярко-красный	Ярко-красный
	Г (характер грануляционной ткани)	Грануляций нет	Мелкозернистые	Мелкозернистые
	Д (эпителизация раны)	Отсутствует	Краевая	Краевая
	Динамика раневого процесса			
2-я	А	Умеренная	Умеренная	Обильная
	Б	Фибринозно-гнойное	Фибринозно-гнойное	Гнойное
	В	Бордовый	Серо-бордовый	Серо-бордовый
	Г	Грануляций нет	Грануляций нет	Грануляций нет
	Д	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
	Динамика раневого процесса			
3-я	А	Умеренная	Умеренная	Обильная
	Б	Фибринозная	Фибринозно-гнойное	Фибринозно-гнойное
	В	Ярко-красный	Бледно-розовый	Бледно-розовый
	Г	Грануляций нет	Грануляций нет	Грануляций нет
	Д	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
	Динамика раневого процесса			

культурой *P. aeruginosa* 1×10^4 (1×10^3 ; 1×10^5) КОЕ/г. Идентифицированные колонии *P. aeruginosa* были чувствительны к противомикробным препаратам, используемым в эксперименте.

На 4-е сутки противомикробной терапии рост *P. aeruginosa* зафиксирован во всех посевах

раневого отделяемого. При этом штамм *P. aeruginosa* в виде моноинфекции был выделен только у животных, получающих терапию «Ф», независимо от группы. У 27 животных, получающих терапию «А», и у 11 животных «АФ» *P. aeruginosa* выделялась в сочетании с *S. aureus* – 31 штамм или *E. coli* –

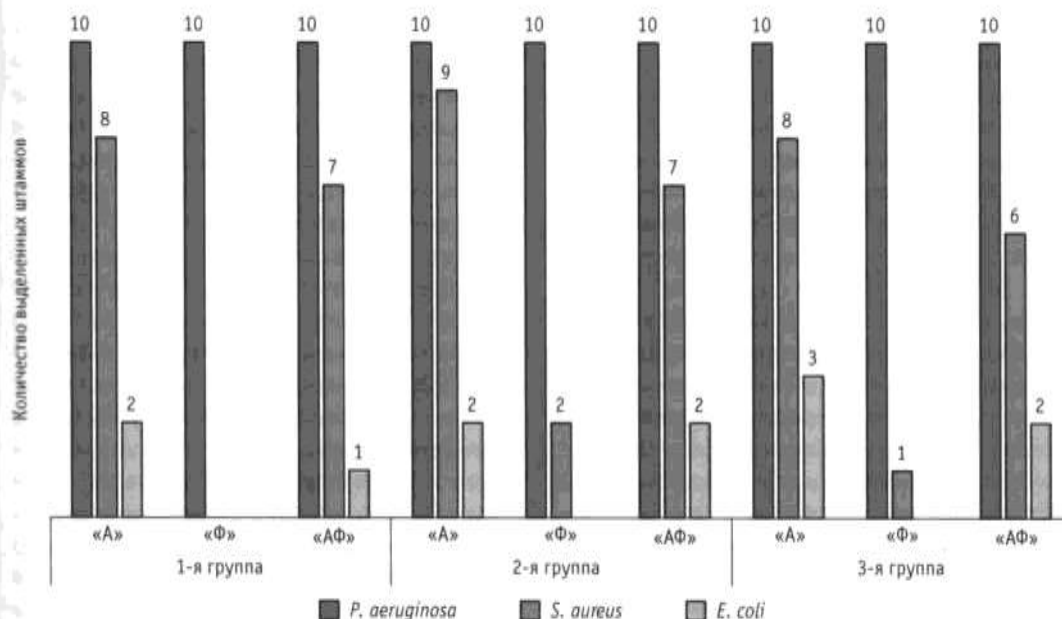


Рис. 5. Микрофлора ожоговых ран исследуемых животных на 7-е сутки противомикробной терапии

Fig. 5. Microflora of burn wounds of the studied animals on the seventh day of antimicrobial therapy

7 штаммов (рис. 4). Медиана степени бактериальной обсемененности ожоговых ран исследуемых животных при множественном сравнении групп составила 1×10^4 (1×10^3 ; 1×10^5) КОЕ/г ($p > 0,05$).

На 7-е сутки противомикробной терапии, элиминация *P. aeruginosa* не зафиксирована ни у одного животного. У 46 животных, получающих терапию «А», 3 животных «Ф» и 11 животных «АФ» *P. aeruginosa* выделялась в сочетании с *S. aureus* – 48 штаммов или *E. coli* – 12 штаммов (рис. 5). При множественном сравнении исследуемых групп медиана степени бактериальной обсемененности ожоговых ран составила 1×10^4 (1×10^3 ; 1×10^5) КОЕ/г ($p > 0,05$).

При анализе результатов микробиологического исследования раневого отделяемого, полученных на 4-е и 7-е сутки противомикробной терапии, зафиксировано, что формирование микст-инфекции статистически значимо чаще происходило у животных, получающих терапию «А» и «АФ» ($p < 0,01$).

За 7 дней противомикробной терапии не зафиксировано случаев формирования резистентности выделенной микрофлоры к используемым противомикробным препаратам.

При оценке клинической эффективности отмечено, что, независимо от вида противомикробной терапии, локальный статус ран в группах не имел явных визуальных отличий. В связи с этим результаты визуальной оценки локального статуса ран представлены в таблице с учетом объема некрэктомии, выполненной перед контаминацией раны и без учета вида противомикробной терапии.

Полученные результаты клинической эффективности противомикробной терапии на основании визуальной оценки локального статуса ран свидетельствуют о том, что при наличии в области ожо-

говой раны некротических тканей и инородных тел прогрессирует гнойно-воспалительный процесс, даже на фоне этиотропной противомикробной терапии.

Обсуждение

Консенсус специалистов, занимающихся лечением ран, заключается в том, что при наличии в области раневого дефекта некротических тканей и инородных тел процессы репаративной регенерации протекают замедленно за счет пролонгации фазы воспаления [8–11]. В реальной практике добиться идеального состояния раны чаще всего невозможно, и для снижения риска инфекционных осложнений хирургическое лечение пациентов в отделениях термической травмы и гнойной хирургии выполняется под прикрытием противомикробной терапии. Мы оценили влияние антибиотико- и фаготерапии на микробный пейзаж и локальный статус раневого поверхности при наличии, а также отсутствии в инфицированной ране некротических тканей и инородных тел.

В ходе экспериментального исследования при оценке локального статуса ран было отмечено, что при наличии в области раны некротических тканей и инородных тел формируется и прогрессирует местный гнойно-воспалительный процесс, несмотря на проведение этиотропной противомикробной терапии. Таким образом, местная фаготерапия, системная антибиотикотерапия и их комбинация оказались клинически неэффективны при наличии в инфицированной ране некрозов и инородных тел. Предполагаемый патофизиологический механизм прогрессирования гнойно-воспалительного процесса, присутствия

некрозов и инородных тел соответствует теории фагоцитоза [12]. Рассматривая теорию фагоцитоза в контексте проведенного экспериментального исследования, мы считаем, что кольца из медицинской стали и шовный материал в условиях инфицирования *P. aeruginosa* стали дополнительной целью для тканевых макрофагов, следствием чего явилось прогрессирование гнойно-воспалительного процесса. Это подтверждается экспериментальным исследованием ученых из Тайваня, в котором показано, что чем дольше в ожоговой ране животных сохраняются нежизнеспособные ткани, тем выше в крови концентрация макрофагов и провоспалительных цитокинов [13]. В свою очередь, высокая концентрация воспалительных цитокинов и макрофагов приводит к дополнительному повреждению здоровых клеток, что поддерживает воспалительный процесс и препятствует тканевой регенерации, а именно переходу раневого процесса из фазы воспаления в фазу пролиферации [14, 15].

Помимо отсутствия клинической эффективности от противомикробной терапии, при наличии в ране некротических тканей и/или инородных тел, нами не было достигнуто элиминации *P. aeruginosa* с раневой поверхности ни у одного животного. Вероятно, это обусловлено образованием бактериальных биопленок на раневой поверхности за 72 ч, предшествующих началу противомикробной терапии. Полученные нами данные об отсутствии микробиологической эффективности используемой противомикробной терапии в присутствии некротических тканей и инородных тел согласуются с результатами исследования *in vitro*, выполненного коллегами из Словакии [16], в ходе которого не было достигнуто эрадикации патогенной микрофлоры в модели ожоговой раны при начале местной антибиотикотерапии спустя 24 ч от момента инокуляции. Такое быстрое формирование устойчивости бактерий к противомикробной терапии объясняется данными исследований, выполненных коллегами из Испании, Великобритании, Китая: процесс формирования биопленки *in vitro* начинается спустя 2 ч от момента посева бактерий на питательную среду [17–21]. Важно отметить, что, помимо длительной бактериальной контаминации, в ранах животных 2-й и 3-й групп присутствовали шовный материал и кольца из медицинской стали, которые являются идеальным плацдармом для бактериальных биопленок. Отметим, что идентификация биопленок на поверхности ожоговых ран не являлась предметом нашего исследования. Данный вопрос требует дальнейшего детального изучения.

При оценке микробиологических критериев эффективности противомикробной терапии нами выявлено, что системная антибиотикотерапия привела к вторичному инфицированию ран и формированию микст-инфекции. Основываясь на лите-

ратурных данных [22–28], мы предполагаем, что это является следствием антибиотико-индуцированного нарушения баланса между резидентными и транзиторными представителями микробиома по причине неизбирательного антибактериального эффекта препарата широкого спектра действия, содержащего имипенем + иластатин.

В последние годы научным сообществом обозначены ключевые моменты клинического применения бактериофагов с учетом их фармакокинетики. Основа фармакокинетики фагов заключается в том, что для достижения клинической эффективности концентрация вирулентных фагов в зоне клинического интереса должна превышать концентрацию бактерий-мишеней на 2 порядка [29]. Такой концентрации невозможно достичь при стандартном применении влажно-высыхающих повязок, даже при условии их ежедневной замены. Помимо этого, литическое действие фага *in vitro* на культуру патогенного микроорганизма и формирование прозрачной зоны лизиса без колоний вторичного роста не равны элиминации патогенной микрофлоры с раневой поверхности *in vivo* по причине экссудации раны, испарения раствора бактериофага. Таким образом, восприятие бактериофагов в роли чудодейственного раствора высоковирулентного вируса, 1 флакона которого достаточно для орошения раны и последующей элиминации возбудителя раневой инфекции, является иллюзией, которой подвержены многие клиницисты.

Использование нами бактериофагов в составе гидрогеля обосновано их фармакокинетикой и позволяет создать в области раны концентрацию фагов, необходимую для преодоления «порога затопления» бактерий-мишеней [30], что согласуется с результатами исследований, делающих акцент на необходимости иммобилизации фагов в структуру полимерных носителей [31, 32]. Также необходимо отметить, что фаготерапия, как и любая другая противомикробная терапия, должна быть рациональной. Клиническое применение умеренных бактериофагов недопустимо, поскольку фаги играют существенную роль в эволюции бактерий. При инфицировании патогена умеренным фагом без последующего лизиса формируется профаг [33]. Встраивание профага в ДНК патогенных бактерий способствует приобретению ими дополнительных факторов вирулентности и резистентности как к антимикробным препаратам, так и к последующему инфицированию аналогичным фагом [34]. В связи с этим бактериофаги, применяемые для борьбы с патогенными микроорганизмами, должны быть исключительно вирулентными. При оценке литической активности фага по 5-балльной шкале (по количеству «крестов») [35] литическая активность фага *in vitro* в отношении клинически значимого патогена должна быть не менее «+++».

В целом полученные результаты не ставят под сомнение клиническую эффективность применения антибиотиков и бактериофагов при лечении раневой инфекции. Несмотря на то что в рамках смоделированной нами ситуации хирургического лечения инфицированных ожоговых ран используемые противомикробные препараты не проявили ожидаемой эффективности, в клинической практике обойтись без противомикробной терапии зачастую невозможно. Для снижения риска формирования микст-инфекции борьба с ее возбудителями должна основываться на принципах рациональной противомикробной терапии, по возможности минимизируя риск нарушения баланса между представителями микробиома. Не стоит забывать наставление патриархов гнойной хирургии [36], актуальность которого сохраняется до сих пор: противомикробная терапия лишь дополняет хирургическое лечение, а лучший антибиотик – это радикальная хирургическая обработка.

Заключение

В результате проведенного экспериментального исследования получены данные, свиде-

тельствующие о том, что местное применение поливалентного пиобактериофага в монорежиме при лечении инфекции ожоговых ран снижает опасность их инфицирования нозокомиальными патогенами и формирования микст-инфекции даже при наличии в ране некротических тканей и инородных тел.

Выводы

1. Начало этиотропной противомикробной терапии спустя 72 ч от момента инфицирования не приводит к элиминации возбудителя раневой инфекции и снижению степени бактериальной обсемененности раны.

2. Местная фаготерапия, системная антибиотикотерапия и их комбинация клинически неэффективны при наличии в ране некротических тканей, инородных тел даже при чувствительности патогенной раневой микрофлоры к используемым противомикробным препаратам.

3. Системная антибиотикотерапия в монорежиме и в комбинации с местной фаготерапией приводит к формированию нозокомиальной микст-инфекции.

Литература

- Murray C.K. Infections in burns // *J. Trauma*. 2007. Vol. 62, N 6. P. 73. DOI: <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318065af1a>
- Boehm D., Menke H. Sepsis in burns-lessons learnt from developments in the management of septic shock // *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 58, N 1. P. 26. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58010026>
- Rex S. Burn injuries // *Curr. Opin. Crit. Care*. 2012. Vol. 18, N 6. P. 671–676. DOI: <https://doi.org/10.1097/mcc.0b013e328359fd6e>
- Manning J. Sepsis in the burn patient // *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2018. Vol. 30, N 3. P. 423–430. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.05.010>
- Tridente A. Sepsis 3 and the burns patient: do we need Sepsis 3.1? // *Scars Burn. Heal.* 2018. Vol. 4. Article ID 2059513118790658. DOI: <https://doi.org/10.1177/2059513118790658>
- Safiri S., Ashrafi-Asgarabad A. Platelet count: a predictor of sepsis and mortality in severe burns; methodological issues // *Burns* 2018. Vol. 44, N 3. P. 728–729. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.10.027>
- Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Леонтьев А.Е., Тулупов А.А. и др. Исследование in vitro жизнеспособности бактериофагов в составе комплексных гидрогелевых раневых покрытий // *Современные технологии в медицине*. 2021. Т. 13, № 2. С. 32–39. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.03>
- Bolton L. Burn debridement: are we optimizing outcomes? // *Wounds*. 2019. Vol. 31, N 12. P. 298–300.
- Moussa A., Lo C.H., Cleland H. Burn wound excision within 24 h: a 9-year review // *Burns*. 2021. Vol. 47, N 6. P. 1300–1307. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.12.014>
- Мартыненко Е.Е., Усов В.В., Рева Г.В., Обиженникова Т.Н. и др. Результаты активного хирургического лечения термических ожогов. Взаимосвязь клинических результатов с морфологическими изменениями и состоянием локального иммунного гомеостаза в ожоговых ранах // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 5. С. 81.
- Glaser J., Ziegler B., Hirche C., Tapking C. et al. The status quo of early burn wound excision: Insights from the German burn registry // *Burns*. 2021. Vol. 47, N 6. P. 1259–1264. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.06.010>
- Heifets L. Centennial of Metchnikoff's discovery // *J. Reticuloendothel. Soc.* 1982. Vol. 31, N 5. P. 381–391.
- Chang K.C., Ma H., Liao W.C., Lee C.K. et al. The optimal time for early burn wound excision to reduce pro-inflammatory cytokine production in a murine burn injury model // *Burns*. 2010. Vol. 36, N 7. P. 1059–1066. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2010.02.004>
- Medzhitov R., Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 9. P. 692–703.
- Ivashkiv L.B. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function // *Trends Immunol.* 2013. Vol. 34. P. 216–223.
- Hajská M., Slobodníková L., Hupková H., Koller J. In vitro efficacy of various topical antimicrobial agents in different time periods from contamination to application against 6 multidrug-resistant bacterial strains isolated from burn patients // *Burns*. 2014. Vol. 40, N 4. P. 713–718. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.09.003>
- Žiemytė M., Carda-Diéguez M., Rodríguez-Díaz J.C., Venter M.P. et al. Real-time monitoring of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm growth dynamics and persister cells' eradication // *Emerg. Microbes Infect.* 2021. Vol. 10, N 1. P. 2062–2075. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1994355>
- Gutiérrez D., Hidalgo-Cantabrana C., Rodríguez A., García P. et al. Monitoring in real time the formation and removal of biofilms from clinical related pathogens using an impedance-based technology // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 10. Article ID e0163966. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163966>
- Giorgi F., Curran J.M., Patterson E.A. Real-time monitoring of the dynamics and interactions of bacteria and the early-stage formation of biofilms // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. P. 18146. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22669-0>
- Fu J., Zhang Y., Lin S., Zhang W. et al. Strategies for interfering with bacterial early-stage biofilms // *Front. Microbiol.* 2021. Vol. 12. P. 1339. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.675843>
- Harrison-Balestra C., Cazzaniga A.L., Davis S.C., Mertz P.M. A wound-isolated *Pseudomonas aeruginosa* grows a biofilm in vitro within 10 hours and is visualized by light

microscopy // *Dermatol. Surg.* 2003. Vol. 29, N 6. P. 631–635. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29146.x>

22. Nel Van Zyl K., Matukane S.R., Hamman B.L., White-law A.C. et al. Effect of antibiotics on the human microbiome: a systematic review // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2022. Vol. 59, N 2. Article ID 106502. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106502>

23. Kelly S.A., Nzakizwanayo J., Rodgers A.M., Zhao L. et al. Antibiotic therapy and the gut microbiome: investigating the effect of delivery route on gut pathogens // *ACS Infect. Dis.* 2021. Vol. 7, N 5. P. 1283–1296. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscinfdis.1c00081>

24. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation // *Genome Med.* 2016. Vol. 78, N 1. P. 39. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0294-z>

25. Giannelli F.R. Antibiotic-associated diarrhea // *JAAPA.* 2017. Vol. 30, N 10. P. 46–47. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000524721.01579.c9>

26. McDonnell L., Gilkes A., Ashworth M., Rowland V. et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis // *Gut Microbes.* 2021. Vol. 13, N 1. P. 1–18. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1870402>

27. Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of antibiotics on gut microbiota // *Dig. Dis.* 2016. Vol. 34, N 3. P. 260–268. DOI: <https://doi.org/10.1159/000443360>

28. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L., Maruy A. et al. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. Vol. 10. Article ID 572912. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>

References

- Murray C.K. Infections in burns. *J Trauma.* 2007; 62 (6): 73. DOI: <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318065af1a>
- Boehm D., Menke H. Sepsis in burns—lessons learnt from developments in the management of septic shock. *Medicina (Kaunas).* 2021; 58 (1): 26. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58010026>
- Rex S. Burn injuries. *Curr Opin Crit Care.* 2012; 18 (6): 671–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/mcc.0b013e3182359fd6>
- Manning J. Sepsis in the burn patient. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018; 30 (3): 423–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.05.010>
- Tridente A. Sepsis 3 and the burns patient: do we need Sepsis 3.1? *Scars Burn. Heal.* 2018; 4: 2059513118790658. DOI: <https://doi.org/10.1177/2059513118790658>
- Safiri S., Ashrafi-Asgarabad A. Platelet count: a predictor of sepsis and mortality in severe burns: methodological issues. *Burns.* 2018; 44 (3): 728–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.10.027>
- Beschastnov V.V., Ryabkov M.G., Leont'ev A.E., Tulupov A.A., et al. In vitro study of the viability of bacteriophages as part of complex hydrogel wound coatings. *Sovremennye tekhnologii v meditsine [Modern Technologies in Medicine].* 2021; 13 (2): 32–9. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.03> (in Russian)
- Bolton L. Burn debridement: are we optimizing outcomes? *Wounds.* 2019; 31 (12): 298–300.
- Moussa A., Lo C.H., Cleland H. Burn wound excision within 24 h: a 9-year review. *Burns.* 2021; 47 (6): 1300–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.12.014>
- Martynenko E.E., Usov V.V., Reva G.V., Obyednikova T.N., et al. Results of active surgical treatment of thermal burns. The relationship of clinical results with morphological changes and the state of local immune homeostasis in burn wounds. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education].* 2017; (5): 81. (in Russian)
- Glaser J., Ziegler B., Hirche C., Tapking C., et al. The status quo of early burn wound excision: Insights from the German burn registry. *Burns.* 2021; 47 (6): 1259–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.06.010>
- Heifets L. Centennial of Metchnikoff's discovery. *J Reticuloendothel Soc.* 1982; 31 (5): 381–91.
- Chang K.C., Ma H., Liao W.C., Lee C.K., et al. The optimal time for early burn wound excision to reduce pro-inflammatory cytokine production in a murine burn injury model.

29. Abedon S.T., Katsaounis T.I. Basic phage mathematics // *Methods Mol. Biol.* 2018. Vol. 1681. P. 3–30. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7343-9_1

30. Danis-Wlodarczyk K., Dąbrowska K., Abedon S.T. Phage therapy: the pharmacology of antibacterial viruses // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2021. Vol. 40. P. 81–164. DOI: <https://doi.org/10.21775/cimb.040.081>

31. Jault P., Leclerc T., Jennes S., Pirnay J.P. et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial // *Lancet Infect. Dis.* 2019. Vol. 19, N 1. P. 35–45. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30482-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30482-1)

32. Chang R.Y.K., Okamoto Y., Morales S., Kutter E. et al. Hydrogel formulations containing non-ionic polymers for topical delivery of bacteriophages // *Int. J. Pharm.* 2021. Vol. 605, N 1. Article ID 20850. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120850>

33. Nepal R., Houtak G., Wormald P.J., Psaltis A.J. et al. Prophage: a crucial catalyst in infectious disease modulation // *Lancet Microbe.* 2022. Vol. 3, N 3. P. e162–e163. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00354-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00354-2)

34. Owen S.V., Wenner N., Dulberger C.L., Rodwell E.V. et al. Prophages encode phage-defense systems with cognate self-immunity // *Cell Host Microbe.* 2021. Vol. 29, N 11. P. 1620–1633.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.09.002>

35. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Пунченко О.Е. и др. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике: методические рекомендации. Москва, 2022. 32 с.

36. Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. 4-е изд. Москва: БИНОМ, 2006. 704 с.

Burns. 2010; 36 (7): 1059–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2010.02.004>

14. Medzhitov R., Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9: 692–703.

15. Ivashkiv L.B. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function. *Trends Immunol.* 2013; 34: 216–23.

16. Hajska M., Slobodnikova L., Hupkova H., Koller J. In vitro efficacy of various topical antimicrobial agents in different time periods from contamination to application against 6 multidrug-resistant bacterial strains isolated from burn patients. *Burns.* 2014; 40 (4): 713–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.09.003>

17. Ziemyt M., Carda-Díez M., Rodríguez-Díaz J.C., Ventero M.P., et al. Real-time monitoring of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm growth dynamics and persister cells' eradication. *Emerg Microbes Infect.* 2021; 10 (1): 2062–75. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1994355>

18. Gutiérrez D., Hidalgo-Cantabrana C., Rodríguez A., García P., et al. Monitoring in real time the formation and removal of biofilms from clinical related pathogens using an impedance-based technology. *PLoS One.* 2016; 11 (10): e0163966. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163966>

19. Giorgi F., Curran J.M., Patterson E.A. Real-time monitoring of the dynamics and interactions of bacteria and the early-stage formation of biofilms. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 18146. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22669-0>

20. Fu J., Zhang Y., Lin S., Zhang W., et al. Strategies for interfering with bacterial early-stage biofilms. *Front Microbiol.* 2021; 12: 1339. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.675843>

21. Harrison-Balestra C., Cazzaniga A.L., Davis S.C., Mertz P.M. A wound-isolated *Pseudomonas aeruginosa* grows a biofilm in vitro within 10 hours and is visualized by light microscopy. *Dermatol Surg.* 2003; 29 (6): 631–5. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29146.x>

22. Nel Van Zyl K., Matukane S.R., Hamman B.L., White-law A.C., et al. Effect of antibiotics on the human microbiome: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2022; 59 (2): 106502. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106502>

23. Kelly S.A., Nzakizwanayo J., Rodgers A.M., Zhao L., et al. Antibiotic therapy and the gut microbiome: investigating the effect of delivery route on gut pathogens. *ACS Infect Dis.* 2021; 7 (5): 1283–96. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscinfdis.1c00081>

24. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative

- approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016; 18 (1): 39. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0294-z>
25. Giannelli F.R. Antibiotic-associated diarrhea. *JAA-PH.* 2017; 30 (10): 46-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000524721.01579.c9>
26. McDonnell L., Gilkes A., Ashworth M., Rowland V., et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2021; 13 (1): 1-18. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1870402>
27. Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of antibiotics on gut microbiota. *Dig Dis.* 2016; 34 (3): 260-8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000443360>
28. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L., Maruy A., et al. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 572912. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912>
29. Abedon S.T., Katsouris T.I. Basic phage mathematics. *Methods Mol Biol.* 2018; 1681: 3-30. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7343-9_1
30. Danis-Wlodarczyk K., Dąbrowska K., Abedon S.T. Phage therapy: the pharmacology of antibacterial viruses. *Curr Issues Mol Biol.* 2021; 40: 81-164. DOI: <https://doi.org/10.21775/cimb.040.081>
31. Jault P., Leclerc T., Jennes S., Pirnay J.P., et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19 (1): 35-45. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30482-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30482-1)
32. Chang R.Y.K., Okamoto Y., Morales S., Kutter E., et al. Hydrogel formulations containing non-ionic polymers for topical delivery of bacteriophages. *Int J Pharm.* 2021; 605 (1): 20850. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120850>
33. Nepal R., Houtak G., Wormald P.J., Psaltis A.J. et al. Prophage: a crucial catalyst in infectious disease modulation // *Lancet Microbe.* 2022. Vol. 3, N 3. P. e162-e163. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00354-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00354-2)
34. Owen S.V., Wenner N., Dulberger C.L., Rodwell E.V., et al. Prophages encode phage-defense systems with cognate self-immunity. *Cell Host Microbe.* 2021; 29 (11): 1620-33.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.09.002>
35. Aslanov B.I., Zueva L.P., Puchenko O.E., et al. Rational use of bacteriophages in therapeutic and antiepidemic practice. Methodological recommendations. Moscow, 2022: 32 p. (in Russian)
36. Voyno-Yasenetsky V.F. Essays on purulent surgery. 4th ed. Moscow: BINOM, 2006: 704 p. (in Russian)

Гемадсорбция для инфекционного эндокардита, требующего операции на открытом сердце

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Куанышбек Айдын Саятович –
директор клинико-академического
департамента анестезиологии,
реанимации и интенсивной
терапии НАО «Национальный
научный кардиохирургический
центр» (Астана, Республика
Казахстан)
E-mail: aidyn_ks@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6431-5173>

Ключевые слова:

гемадсорбция;
инфекционный
эндокардит;
кардиохирургия

Куанышбек А.С., Лесбеков Т.Д., Бекишев Б.Е., Калиев Р.Б., Джабаева Н.А.,
Фаизов Л.Р.

Некоммерческое акционерное общество «Национальный научный кардиохирургический центр», 010000,
г. Астана, Республика Казахстан

Инфекционный эндокардит (ИЭ) связан с высоким уровнем смертности, чрезмерной системной гиперинфекционной реакцией или сепсисом. Лечение тяжелого ИЭ включает в себя комбинацию хирургического вмешательства и антибиотиков. Однако традиционной терапии может оказаться недостаточно для борьбы с инфекцией. В последнее время гемадсорбция является многообещающей терапией для лечения пациентов с сепсисом. Этот метод все чаще используется для предотвращения септических осложнений после операций на сердце. Гемадсорбция (ГА) была предложена в качестве дополнительной терапии ИЭ, но ее эффективность остается неясной.

Мы провели собственное исследование, изучающее влияние длительной гемадсорбционной терапии на концентрацию маркеров воспаления у пациентов, оперированных по поводу ИЭ в раннем послеоперационном периоде, сравнивая CytoSorb-300 с адсорберами HA-330. Поскольку результаты являются предварительными, мы провели обзор литературы, чтобы сопоставить полученные данные и ответить на вопросы об эффективности и безопасности гемадсорбционной терапии у пациентов после кардиохирургических вмешательств по поводу инфекционного эндокардита.

Цель – оценить безопасность и эффективность длительной гемадсорбционной терапии у пациентов с ИЭ, перенесших операцию на открытом сердце.

Материал и методы. Мы провели всестороннее компьютеризированное исследование литературы, чтобы выявить исследования, анализирующие терапию ГА при ИЭ, используя MEDLINE и EMBASE с января 2020 г. по 15 мая 2020 г., используя как терминологию заголовков медицинских тем (MeSH), так и релевантные ключевые слова для строк поиска. Для поиска исследований использовались следующие термины: “гемадсорбция”, “инфекционный эндокардит” и “операция на открытом сердце”. Мы провели это исследование, чтобы ответить на вопросы об эффективности и безопасности гемадсорбционной терапии. Кроме того, данные нашего исследования изучают влияние периоперационной терапии ГК на показатели воспаления и гемодинамический статус у прооперированных пациентов, оперированных по поводу ИЭ. Где пациенты были случайным образом распределены на терапию CytoSorb-300, или Jafron HA-330, или в контрольную группу. Терапия ГА была начата интраоперационно и продолжалась в течение 72 ч после операции.

Результаты. С января 2021 г. по апрель 2022 г. 39 пациентов были включены в исследование и случайным образом распределены в группу гемадсорбции или контрольную группы. 3 из них были исключены из-за невозможности подписания информированного согласия. Таким образом, в исследование были включены 36 пациентов: ЦитоСорб-300 ($n=12$), HA-330 ($n=13$), контрольная группа ($n=11$).

Количество койко-дней в отделении интенсивной терапии ($p=0,6$), длительность искусственной вентиляции легких ($p=0,57$), а также количество осложнений, таких как значимое кровотечение ($p=1$), ишемический инсульт ($p=0,53$), делирий ($p=0,78$) не отличалась между группами гемадсорбции и контрольной группой. Статистически значимая разница была обнаружена по показателям IL-10 ($p<0,01$), IL-8 через 24 ч после операции ($p=0,04$) и СРБ ($p<0,01$).

При сравнении цитокиновых фильтров и контроля во всех исследованиях не было выявлено существенной разницы в операционной смертности, продолжительности искусственной вентиляции легких, сроках пребывания в больнице и отделении интенсивной терапии.

Заключение. Применение процедур ГА интраоперационно и в послеоперационном периоде оказывает влияние на снижение концентрации маркеров воспаления. Мы считаем, что терапия ГА может быть полезна пациентам с ИЭ и высоким риском сепсиса.

Финансирование. Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант № BR 10965200, AP 09258870).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Куанышбек А.С., Лесбеков Т.Д., Бекишев Б.Е., Калиев Р.Б., Джабаева Н.А., Фаизов Л.Р. Гемадсорбция для инфекционного эндокардита, требующего операции на открытом сердце // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 116–125. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-116-125>

Статья поступила в редакцию 21.06.2023. Принята в печать 28.08.2023.

Hemadsorption in infectious endocarditis requiring open heart surgery

Kuanyshbek A.S., Lesbekov T.D., Bekishev B.E., Kaliev R.B., Jabayeva N.A., Faizov L.R.

National Research Center for Cardiac Surgery, 010000, Astana, Republic of Kazakhstan

Infectious endocarditis (IE) is associated with a high mortality rate, excessive systemic hyperinflammatory response or sepsis. Treatment of severe IE involves a combination of surgical intervention and antibiotics. However, traditional therapy may not be sufficient to control the infection. Recently, hemadsorption is a promising therapy to treat patients with sepsis. This method has been increasingly used to prevent septic complications after cardiac surgery. Hemadsorption (HA) has been proposed as adjunctive therapy for IE, but its efficacy remains unclear.

We conducted our own research investigating the effects of prolonged hemadsorption therapy on the concentration of inflammatory markers in patients operated for IE in the early postoperative period comparing CytoSorb-300 with HA-330 adsorbers. As the results are preliminary, we performed a literature review to match the data and to cover questions about the effectiveness and safety of hemadsorption therapy for patients after cardiac surgery due to infective endocarditis.

Aim. To assess the safety and efficacy of prolonged hemadsorption therapy for patients with IE undergoing open-heart surgery.

Material and methods. We conducted comprehensive computerized literature research to identify studies analyzing HA therapy for IE using MEDLINE and, involving both medical subject heading (MeSH) terminology and relevant keywords for search strings. The following items were used to search for the studies: "hemadsorption," "infective endocarditis", "infectious endocarditis," and "open heart surgery." We performed this research to cover questions about the effectiveness and safety of hemadsorption therapy. Furthermore, data from our study investigates the effect of perioperative HA therapy on inflammatory parameters and hemodynamic status in the patients operated on for IE. The patients were included into CytoSorb-300, or Jafron HA-330 HA therapy, or the control group. The HA therapy was initiated intraoperatively and continued for 72 hours postoperatively.

Results. Between January 2021, and April 2022, a total of 39 patients were randomly assigned to hemadsorption or control groups. Three patients were excluded because they were unable to sign an informed consent form thus, 36 patients were enrolled in the study: CytoSorb-300 ($n=12$), HA-330 ($n=13$), control group ($n=11$). Length of stay in the intensive care unit ($p=0.6$), the duration of mechanical ventilation ($p=0.57$), as well as the number of complications such as significant bleeding ($p=1$), ischemic stroke ($p=0.53$), delirium ($p=0.78$) did not differ between the groups. A statistically significant difference was found in the level of IL-10 ($p<0.01$), IL-8 24 hours after surgery ($p=0.04$) and CRP ($p<0.01$).

When comparing cytokine filters and control across all studies there was no significant difference in operative mortality, ventilation duration, hospital stay and ICU length of stay.

CORRESPONDENCE

Aidyn S. Kuanyshbek –
Director of the Clinical
and Academic Department
of Anesthesiology, Resuscitation
and Intensive Care National
Research Center for Cardiac Surgery
(Astana, Republic of Kazakhstan)
E-mail: aidyn_ks@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6431-5173>

Keywords:

hemadsorption; infective
endocarditis; cardiac
surgery

Conclusion. The use of HA procedures intraoperatively and in the postoperative period has an impact on the reduction of the inflammatory markers concentration. We believe that HA therapy may be beneficial for patients with IE and a high risk of sepsis.

Funding. This research is funded by the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (Grant N BR 10965200, AP 09258870).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Kuanyshbek A.S., Lesbekov T.D., Bekishev B.E., Kaliev R.B., Jabayeva N.A., Faizov L.R. Hemadsorption in infectious endocarditis requiring open heart surgery. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023; 11 (3): 116–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-116-125>

Received 21.06.2023. **Accepted** 28.08.2023.

Abbreviations

AKI – Acute kidney injury	ICU – Intensive care unit
APACHE – Acute physiology and chronic health evaluation	IL – Interleukin
CPB – Cardiopulmonary bypass	IE – Infectious Endocarditis
CRP – C-reactive protein	NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
HA – Hemadsorption	PCT – Procalcitonin
HIT – Heparin-induced thrombocytopenia	TNF- α – Tumor necrosis factor-alpha
	WBC – White blood cells

Infectious endocarditis (IE) is a multiorgan disease caused by microbial infection of the endocardium. Despite advances in medicine in the past decade, its incidence and mortality rates have not declined [1]. Treatment of IE is associated with a longer hospital stay. Early surgery is performed in approximately half of patients for the treatment of IE [2]. Patients who are operated on for IE are at high risk of developing complications such as excessive systemic hyperinflammation and sepsis [3].

The duration and severity of harmful triggers for IE have a negative impact on the future course of the disease. In fact, the systemic inflammatory background is exacerbated by massive therapeutic interventions and enhanced by surgical trauma, cardiopulmonary bypass (CPB) [4] and hematransfusion in patients requiring surgery [5]. Our concept was to control this overwhelming inflammatory response by hemadsorption throughout the perioperative period to improve organ function. This study aims to assess the safety and efficacy of cytokine prolonged hemadsorption therapy for patients with IE undergoing open heart surgery.

Material and methods

We conducted a retrospective study of prospectively collected data in a single tertiary care center. The presented data were collected prospectively at the intensive care unit at the National Research Cardiac Surgery Center (NRCSC) between January 2021 and April 2022. All patients included were treated per protocol as part of standard care. The

study was approved by the Local Bioethics Committee of the National Research Cardiac Surgery Center (N 01-74/2021 from 10/06/20), and registered in Clinical Trials.gov PRS, Protocol registration and results system (NCT05042622). The preliminary results of the study are presented in the article.

Study participants

Patients with confirmed native heart valve IE (IE was confirmed by an investigation at ECHO), who underwent cardiac surgery, were recruited into the study between January 2021 and April 2022. Inclusion criteria for the study were having diagnosis IE and open valve surgery with CPB, being 18 years old or higher, and giving an informed consent to participate in the study. Patients with acute kidney injury (AKI) at baseline were excluded from the study.

Thirty-nine patients with IE were enrolled in this single-center intervention study. Written informed consent was obtained from participants and their legal guardians to participate in the study. Three patients were excluded because they were unable to sign an informed consent form thus, 36 patients were enrolled in the study: CytoSorb-300 ($n=12$), HA-330 ($n=13$), control group ($n=11$). Patients in the control group had not received the HA intervention during this study.

Study outcomes

The primary endpoint of the study was the postoperative course of inflammatory markers and infection parameters (IL 6, IL-8, IL-10, TNF- α , C-reactive protein (CRP), leukocytes, lactate, and procalcitonin).

Secondary outcomes compared between groups were days of mechanical ventilation, days of ICU stay, NT – proBNP level, and health complications as acute kidney injury (AKI), liver injury, delirium, heparin-induced thrombocytopenia (HIT), ischemic stroke.

Study data

The concentrations of inflammatory markers were determined in blood samples. Blood sampling was carried out seven times: before surgery, 2 hours (h) after the start of CPB, 6 h after surgery, 24 h after surgery, 36 h after surgery, 48 h after surgery, and 72 h after surgery. APACHE II score was used to assess the status of the patients at 6 h after surgery in the ICU.

Study procedures

Two types of adsorbers were used for the procedures from HA: CytoSorb-300 (Cytosorbents Europe GmbH) and HA-330 (Jafron Biomedical Co., Ltd. China). HA-330 is made of proprietary and patented cross-linked divinylbenzene polymer with pores size of 60kDa, while CytoSorb-300 is a styrene-divinylbenzene copolymer adsorbing molecules with size ranging from 10 to 60 kDa. The maximum pressure and maximum duration of hemadsorption with HA-330 are 760 mm Hg and 24 h, and 750 mm Hg and 6 h for CytoSorb-300. The cartridge volume is slightly bigger in HA-330 (330 ml) than in CytoSorb-300 (300 ml).

Three consecutive HA procedures were applied to each patient in the study groups (one in the intraoperative period and two procedures in the postoperative period). Duration of HA with CytoSorb-300 adsorber was set at 24 h, and 6 h with HA-330 adsorber, as recommended by a manufacturer.

Priming and heparinization were performed according to the manufacturer's instructions: 5 min with 2000 ml of 0.9% NaCl solution for CytoSorb in 5 min and 50 min with 2500 ml of 0.9% NaCl solution and 12 500 ME heparin. The blood flow rate in the hemoperfusion device was 160–200 ml/min. Anticoagulation targeting ACT 180–210 s was achieved by administration of heparin (individual dose depending on laboratory data and postoperative bleeding status).

The first HA procedure was initiated intraoperatively with the onset of cardiopulmonary bypass (CPB). Intraoperative application of HA was performed with a standard CPB roller system (Stockert S5, LivaNova Deutschland GmbH), with a mean aortic pressure between 68 and 84 mmHg. Cytokine adsorption was performed on the CPB circuit (shown in fig. 1) or separately with a hemoperfusion machine (shown in fig. 2) and/or via an ECMO circuit and/or in combination with renal replacement therapy (RRT).

The second procedure was continued in the early postoperative period in the intensive care unit, 6 h after surgery. The third HA procedure was initiated

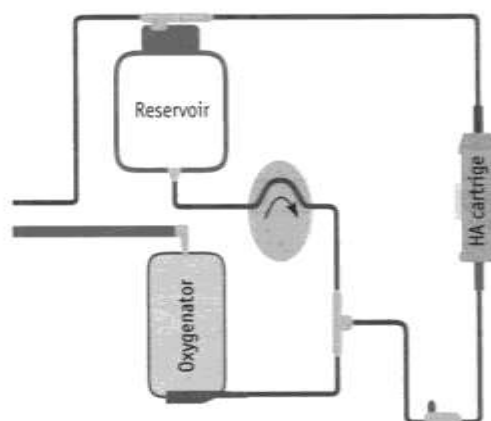


Fig. 1. Scheme of Hemadsorption cartridge via cardiopulmonary bypass

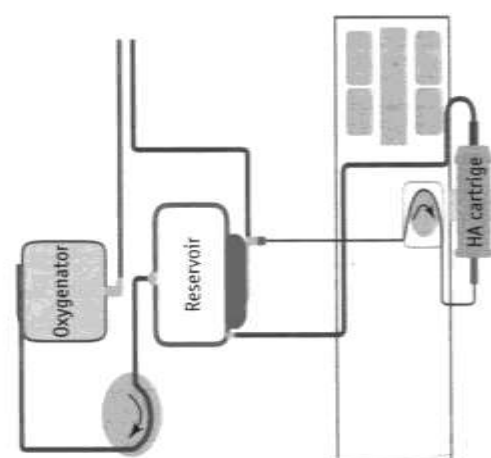


Fig. 2. A scheme of Hemadsorption by Hemoperfusion machine Model: JF-800A with cartridge HA via cardiopulmonary bypass

ated 24 h after the second procedure. In the postoperative intensive care unit (ICU) phase, days of mechanical ventilation, average days of ICU stay, average days of hospital stay, and in-hospital mortality were evaluated.

Statistical analysis

Data were analyzed using IBM SPSS Statistics version 26 software (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) and R statistical software. Normally distributed continuous data were presented as means and standard deviations (SD), while non-normal data were summarised as medians and interquartile ranges (IQR). Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies. The time adjusted AUC was used to compare the levels of inflammatory markers between treatment groups over time. The change in levels of inflammatory markers was estimated by using the trapezoidal rule. Data correction for missing values was not performed. Kruskal–Wallis test was performed to compare time-adjusted AUC values between treatment groups as the number of patients in each group was small. Repeated measures of inflammatory markers at each time point [before, 2 h after, 6 h after, 24 h after, 36 h after, 48 h after and 72 h after surgery] were also compared using the Kruskal–Wallis test.

Table 1. Baseline demographical, clinical, and surgical characteristics of study patients with infective endocarditis who underwent cardiac valve replacement surgery stratified by treatment groups (HA-330 adsorber, CytoSorb-300 adsorber and control) in Nur-Sultan, Kazakhstan from January 2021 to April 2022

Variables	HA-330 group (n=13)	CytoSorb-300 group (n=12)	Control group (n=11)
Age (years), mean±SD	49.5±14.5	54.3±18.9	54.3±14.2
Male, n (%)	10 (76.9)	8 (66.7)	8 (72.7)
BMI in kg/m ² , mean±SD	26.7±4.0	27.5±6.2	27.3±6.1
<i>Comorbidities</i>			
Insulin-dependent diabetes, n (%)	2 (15.4)	3 (25.0)	2 (18.2)
Arterial hypertension, n (%)	11 (84.6)	11 (91.7)	10 (90.9)
Persistent atrial fibrillation, n (%)	3 (23.1)	2 (16.7)	2 (18.2)
Ischemic heart disease, n (%)	3 (23.1)	1 (8.3)	2 (18.2)
NYHA IV class, n (%)	1 (7.7)	1 (8.3)	2 (18.2)
<i>Endocarditis-related characteristics</i>			
Single valve, n (%)	5 (38.5)	5 (41.7)	5 (45.5)
Multiple valve, n (%)	8 (61.5)	7 (58.3)	6 (54.5)
Cardiogenic shock, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
<i>Surgical characteristics</i>			
Apache II score, mean±SD	23.9±6.7	25.3±7.6	23.1±6.0
Reoperation, n (%)	4 (30.8)	0 (0)	1 (9.1)
Emergency surgery, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)
AV surgery, n (%)	2 (15.4)	4 (33.3)	1 (9.1)
MV surgery, n (%)	3 (23.1)	2 (16.7)	4 (36.4)
AV +MV surgery, n (%)	4 (30.8)	2 (16.7)	2 (18.2)
AV+TV, n (%)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)
MV+TV, n (%)	2 (15.4)	2 (16.7)	1 (9.1)
AV+MV+TV surgery, n (%)	2 (15.4)	1 (8.3)	3 (27.3)
CBP time (min), mean±SD	242±77.2	203±43.8	202±60.7
Cross clamp time, mean±SD	162±76.8	132±49.3	132±49.3
Circulatory arrest, n (%)	1 (7.7)	0 (0)	1 (9.1)

Note. SD – standard deviation; BMI – body mass index; AV – aortic valve; MV – mitral valve; TV – tricuspid valve; CBP – cardiopulmonary bypass; NYHA – New York Heart Association of Heart Failure Classification.

Post hoc pairwise comparisons between treatment groups were made with the Mann–Whitney *U* test using the Bonferroni correction. Statistical significance level was identified at *p*-value less than 0.05.

Results

Baseline parameters and details of the surgery

The mean age of the HA-330 group was 49.5±14.5 years, that of the CytoSorb-300 group was 54.3±18.9 years and that of the control group was 54.3±14.2 years. 72 percent of the patients were male. There were no statistically significant differences between the groups in terms of baseline demographic characteristics (table 1).

The most common comorbidity was arterial hypertension, with 85% frequency in all groups. The next most frequent comorbidities among patients were insulin-dependent diabetes, persistent atrial fibrillation, and ischemic heart disease. Fifteen patients were diagnosed with a single valvular heart defect and 21 with multiple valvular heart defects (table 1).

The mean score on the Apache II scale was around 23–25 points (table 1). Five patients required reoperation (four in the HA-330 group and one in the control group). A patient in the control group underwent emergency surgery.

Sixteen patients underwent single valve surgery. Fourteen patients underwent double valve surgery and six patients underwent triple valve surgery. The mean value of the CBP time was 242±77.2 min in the HA-330 group, 203±43.8 min in the CytoSorb-300 group and 202±60.7 min in the control group. The cross-clamp time was similar in all groups with an average value of 140 min.

Two patients had circulatory arrest with hypothermia, one in the HA-330 group and the other in the control group. In the postoperative period, five patients required ECMO support due to hemodynamic instability.

Primary outcomes

The initial levels of interleukins and inflammatory markers were elevated in all patients due to valve infection. Interleukin levels were elevated immediately after the start of surgery and decreased 2–6 h

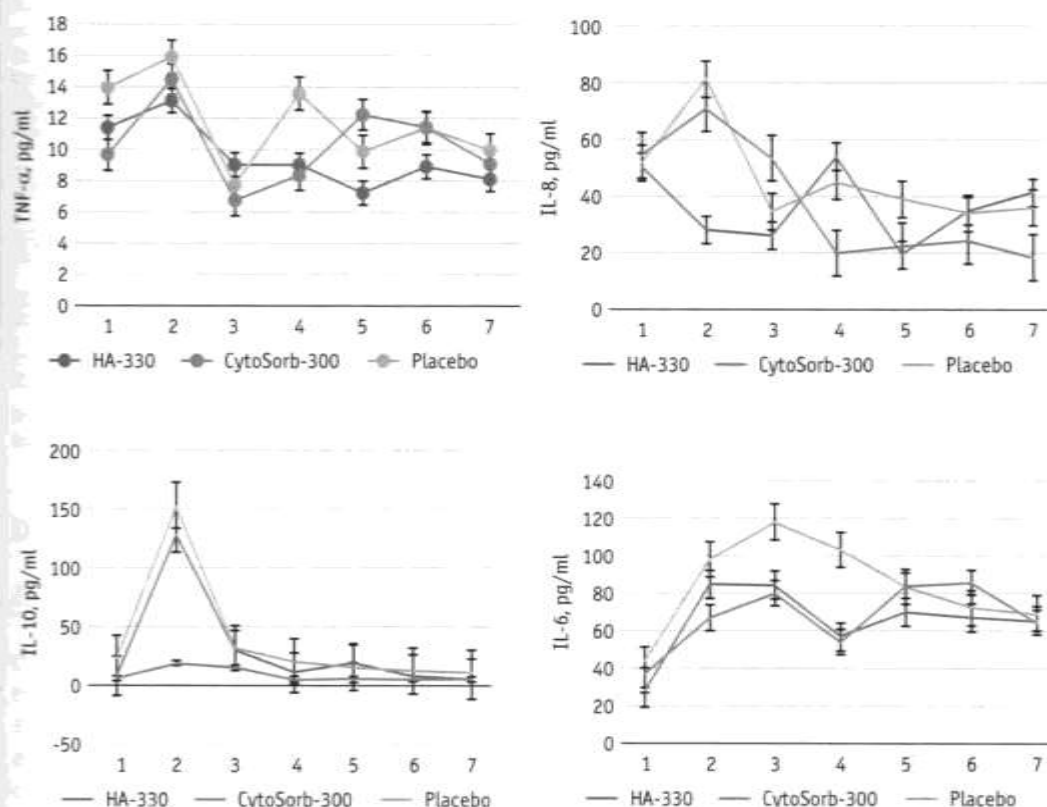


Fig. 3. Trend of the interleukins over seven-blood collection time points. The points on the horizontal axis reflect the following time points: 1 – blood sampling before surgery; 2 – blood sampling 2 h after the start of CPB; 3 – blood sampling 6 h after surgery; 4 – blood sampling 24 h after surgery; 5 – blood sampling 36 h after surgery; 6 – blood sampling 48 h after surgery; 7 – blood sampling 72 h after surgery

CRP – C-reactive protein;
TNF-α – Tumor necrosis factor-alpha;
IL-8 – Interleukin-8;
IL-10 – Interleukin-10;
IL-6 – Interleukin-6.

after surgery (fig. 3). Similarly, inflammatory markers such as CRP, leukocytes, and PCT were elevated after the start of surgery and decreased 24–36 h after surgery (fig. 4). The use of HA had positive effects on some laboratory indicators.

Median IL-10 concentrations over time for treatment groups with HA-330 (184.1) and CytoSorb-300 (72.1) were lower than in control group (280.4). This difference was statistically significant ($p > 0.001$) (table 2). Median CRP concentrations were also

lower in treatment groups with HA-330 (22.9) and CytoSorb-300 (48.6) than in control group (56.5). The difference in these values was also statistically significant ($p > 0.01$). There were not any other statistically significant differences between control and both treatment groups for changes in the levels of other interleukins and inflammatory markers over time (table 2).

A statistically significant difference was found across in IL-10 ($p < 0.01$), IL-8 24 h after surgery

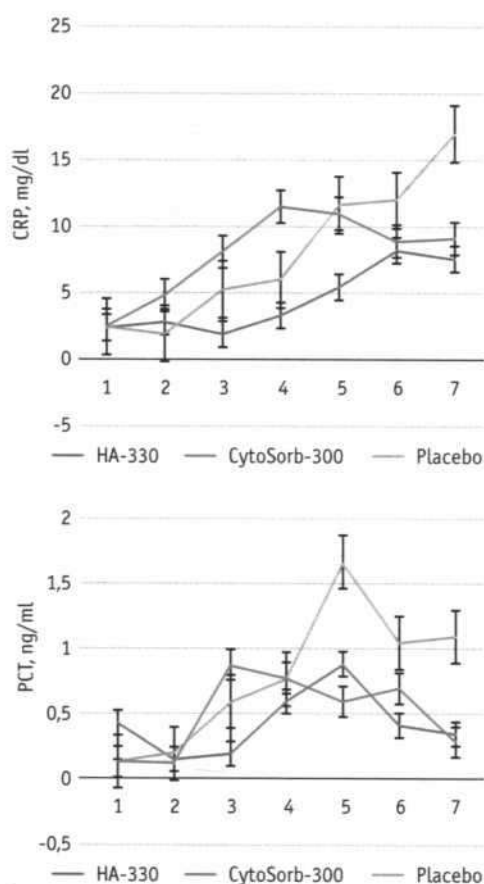
Table 2. Postoperative characteristics and complications of study patients with infective endocarditis who underwent cardiac valve replacement surgery stratified by treatment groups (HA-330 adsorber, CytoSorb-300 adsorber and control) in Nur-Sultan, Kazakhstan from January 2021 to April 2022

Variables	HA-330 group (n=13)	CytoSorb-300 group (n=12)	Control group (n=11)	p
ICU LOS (days), mean±SD	5.8±8.5	6.6±8.4	4.3±5.7	0.60
Mechanical ventilation LOS, mean±SD	2.5±3.9	2.0±1.8	2.2±1.5	0.57
Hospital LOS (days), mean±SD	28.2±10.9	26.4±14.7	28.0±11.3	0.86
Complications				
Bleeding*	2 (15.4)	1 (8.3)	1 (9.1)	1.00
AKI	3 (23.1)	3 (25.0)	2 (18.2)	1.00
Liver injury	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0)	1.00
Ischemic stroke	0 (0)	1 (8.3)	1 (9.1)	0.53
Delirium	2 (15.4)	3 (25.0)	3 (27.3)	0.78
VA ECMO	2 (15.4)	1 (8.3)	2 (18.2)	0.85
HIT	1 (7.7)	0 (0)	1 (9.1)	0.75
Mortality, n (%)	1 (7.7)	1 (8.3)	2 (18.2)	0.66

Note. ICU – intensive care unit; LOS – length of stay; HIT – heparin induced thrombocytopenia; AKI – acute kidney injury; VA ECMO – venoarterial extracorporeal membrane oxygenation; * – active bleeding in immediate postoperative period, more than 400 ml in 3 h.

Fig. 4. Trend of levels of inflammatory markers and NT-PBNP over seven-blood collection time points. The points on the horizontal axis reflect the following time points:
1 – blood sampling before surgery;
2 – blood sampling 2 h after the start of CPB;
3 – blood sampling 6 h after surgery;
4 – blood sampling 24 h after surgery;
5 – blood sampling 36 h after surgery;
6 – blood sampling 48 h after surgery;
7 – blood sampling 72 h after surgery

CRP – C-reactive protein;
PCT – Procalcitonin;
WBC – White blood cells;
NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

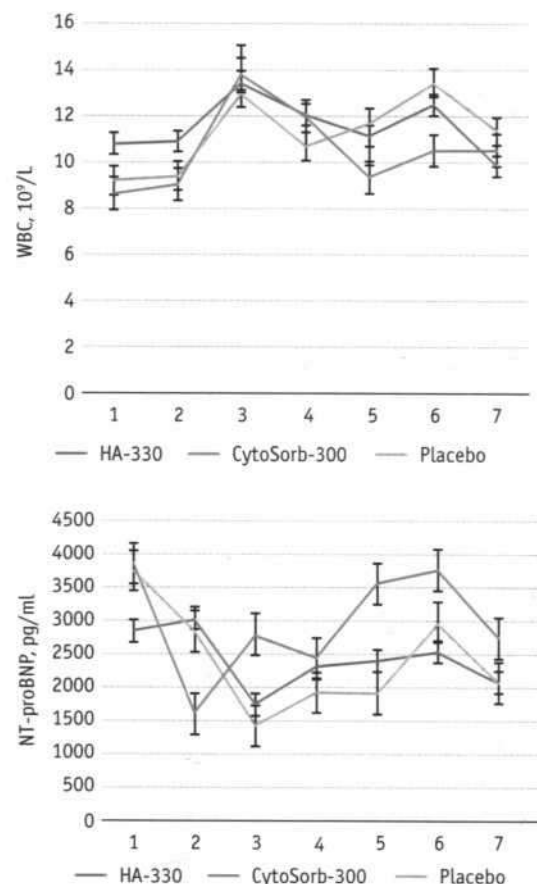


($p=0.04$) and CRP ($p<0.01$) (table 3). No statistically significant differences were found for other laboratory parameters (IL-6, TNF- α , leukocytes, PCT).

Postoperative characteristics

There were no statistically significant differences in the length of stay in the ICU, hospital stay, and days of mechanical ventilation (table 4). Patients experienced complications in the postoperative period. The most common complications were: AKI (HA-330 group – 23.1%, CytoSorb-300 group – 25.0%, control group – 18.2%), delirium (HA-330 group – 15.4%, CytoSorb-300 group – 25.0%, control group – 27.3%), bleeding (more than 400 ml per 3 h) was observed in all groups (HA-330 group – 15.4%, CytoSorb-300 group – 8.3%, control group – 9.1%). One patient in the Jafron HA-330 group and one in the CytoSorb-300 group had liver damage (table 4).

There was a statistically significant difference in the concentration of IL-10 between treatment and control groups before surgery ($p<0.001$), 2 h ($p<0.01$), 6 h ($p=0.04$) and 72 h ($p=0.04$) after the surgery (table 3). The level of IL-8 was also different across groups 2 h after the surgery ($p=0.04$). CPR level differed between treatment and control groups at all time points after one day passed



from the surgery ($p=0.04$, $p<0.01$, $p=0.04$, $p<0.01$). No statistically significant differences were detected for other laboratory parameters (IL-6, TNF, leukocytes, PCT),

Secondary outcomes

There were no statistically significant differences in the duration of the ICU stay, hospital stay, and mechanical ventilation days. In the postoperative period, the patients had complications. The most common complications were: Acute kidney injury (AKI) (HA-330 group – 23.1%, CytoSorb-300 group – 25.0%, control group – 18.2%), Delirium (HA-330 group – 15.4%, CytoSorb-300 group – 25.0%, control group – 27.3%), Bleeding (more than 400 ml per 3 h) were detected in all groups (HA-330 group – 15.4%, CytoSorb-300 group – 8.3%, control group – 9.1%).

The liver injury had one patient in the Jafron HA-330 group, one in the CytoSorb-300 group (table 4). Laboratory-diagnosed heparin-induced thrombocytopenia (HIT) was found in one patient in the HA-330 group, and in one patient in the control group. Mortality was observed in all groups. In absolute numbers, one incident occurred in the HA-330 group, one in the CytoSorb-300 group, and two incidents occurred in the control group.

Table 3. Comparison of area under the curve between treatment groups (HA-330 adsorber, CytoSorb-300 adsorber and control) among patients with infective endocarditis who underwent cardiac valve replacement surgery in Nur-Sultan, Kazakhstan from January 2021 to April 2022)

Variables	Area under the curve, median (IQR)			p
	HA-330 group (n=13)	CytoSorb group (n=12)	Control group (n=11)	
TNF- α	60.8 (52.2–68.8)	63.7 (50.7–81.6)	73.9 (51.8–87.0)	0.51
IL8	385.7 (322.8–423.2)	323.0 (203.2–482.6)	320.6 (288.9–397.9)	0.86
IL10	184.1 (167.8–409.6)	72.1 (40.9–78.7)	280.4 (206.6–366.3)	<0.001
IL6	468.7 (256.9–520.9)	458.1 (385.0–647.6)	525.5 (481.3–626.2)	0.20
CRP	22.9 (15.8–31.1)	48.6 (40.9–61.5)	56.5 (39.6–89.3)	<0.01
Leukocytes	67.5 (54.5–83.8)	61.0 (54.8–75.6)	76.7 (63.8–81.0)	0.53
PCT	3.1 (1.9–7.4)	3.8 (2.8–5.6)	6.0 (2.6–10.5)	0.47
NT-proBNP	11,993 (9,084–24,171)	21,857 (11,056–28,266)	21,505 (10,981–26,355)	0.59

Note. IQR – interquartile range (Q₁–Q₃); TNF- α – tumour necrosis factor alpha; IL-8 – interleukin 8; I-10 – interleukin 10, IL-6 – interleukin 6; CRP – C-reactive protein; PCT – procalcitonin; NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide

Discussion

Epidemiology of infectious endocarditis

In the largest comprehensive review estimating the burden of IE globally, Bin Abdulhak et al. reported that the incidence rate ranged between 1.5 cases and 9.6 cases per 100,000 people [6]. Moreover, the incidence varies considerably according to region and country, and even within national borders. In high-income countries, its incidence is approximately one case for every 1000 hospital admissions [7]. Epidemiological data on IE in Kazakhstan cannot be found in available publications, yet the incidence of cardiovascular disease is high according to the World Health Organization (WHO) [8].

Therapy of infectious endocarditis

Therapy options for IE include antibiotics, surgery and adjuvant methods. Optimal therapy for infective endocarditis requires bactericidal antibiotics for a prolonged period. The exact duration and use of single-drug vs combination drug therapy vary according to the pathogen, the presence of antibiotic resistance (as discussed below), and whether the infection involves a native or prosthetic valve [9]. Guidelines for surgical treatment of infective endocarditis are largely based

on observational studies [10]. Indications for surgical valve repair or replacement include acute complications, such as valve dysfunction resulting in heart failure, which are associated with a higher risk of mortality or major morbidity than if treated with antibiotic therapy alone. Surgery is performed during the index hospitalization in about half of left-sided infections (infection of a native or prosthetic mitral or aortic valve) most commonly for heart failure due to acute, severe valvular regurgitation [11].

Hemadsorption therapy

Hemadsorption is the elimination of inflammatory cytokines by adsorption depending on their plasma concentration by using biocompatible highly porous polymer cartridges. One example is the Cytokine (RenalTech International, New York, NY, USA) adsorber, which demonstrated its initial efficacy of cytokines removal *in vitro*. [12]. Septic shock leads to an uncontrolled release of pro-inflammatory cytokines and mediators known as “cytokine storm” leading to increased mortality. Additional case reports and case series revealed beneficial outcomes with improved hemodynamics and inflammatory parameters when treating septic patients with Cytokine adsorbers [13–18].

Table 4. P-values based on comparison of laboratory measurements of study patients with infective endocarditis who underwent cardiac valve replacement surgery between treatment groups (HA-330 adsorber, CytoSorb-300 adsorber and control) each time points (Nur-Sultan, Kazakhstan from January 2021 to April 2022)

Variables	Before	2 h after	6 h after	24 h after	36 h after	48 h after	72 h after
TNF- α	0.40	0.53	0.22	0.29	0.26	0.22	0.98
IL-8	0.97	0.04	0.95	0.24	0.95	0.39	0.46
IL-10	<0.001	<0.01	0.04	0.10	0.12	0.10	0.04
IL-6	0.40	0.25	0.27	0.06	0.40	0.58	0.91
CRP	0.68	0.41	0.15	0.04	<0.01	0.04	0.01
Leukocytes	0.37	1.00	0.80	0.64	0.13	0.09	0.77
PCT	0.13	0.63	0.41	0.96	0.92	0.31	0.31
NT-proBNP	0.95	0.34	0.78	0.89	0.52	0.88	0.66

Note. TNF- α – tumour necrosis factor alpha; IL-8 – interleukin 8; I-10 – interleukin 10; IL-6 – interleukin 6; CRP – C-reactive protein; PCT – procalcitonin, NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide

This therapeutic removal of a wide range of inflammatory cytokines has recently been applied in treating the novel SARS-CoV-2 virus. Severe vasodilation and release of high levels of IL-6 have been identified as predictors of fatal outcomes in COVID-19 disease. Randomised clinical trials are currently being conducted to investigate outcomes when using Cytosorb adsorber in patients suffering from COVID-19 [19, 20].

The theoretical benefits for the application of cytokine filters during CPB in cardiac surgery include the effective reduction of cytokines produced, and thus cytokine-induced organ damage, improved haemodynamics, resulting in reduced postoperative complications, and therefore costs [8].

Patients operated for infective endocarditis are at high risk of excessive systemic hyperinflammatory state, resulting in systemic inflammatory response syndrome and septic shock. In this occasion, HA by cytokine adsorbers has been successfully applied to remove inflammatory mediators [21]. Different studies have shown contrasting results for perioperative HA procedures. According to Silke Asch et al. [20], HA therapy did not reduce inflammatory parameters or improve postoperative hemodynamics in 25 patients. The primary endpoint of the study was the postoperative course of cytokine levels (IL-6, TNF- α , IL-1 β) and inflammatory parameters (CRP, PCT, leukocytes). Morbidity was the secondary endpoint estimated from SOFA, SAPS II and APACHE II scores, postoperative catecholamine and fluid requirements, and in-hospital mortality. The authors concluded that IE per se does not seem to be an indication for HA therapy in cardiac surgery, regardless of the severity of SIRS or sepsis.

However, some studies supported the hemadsorption method. Perioperative HA could reduce the incidence of postoperative sepsis and sepsis-related death. Additionally, patients with intraoperative hemadsorption showed greater hemodynamic stability. These data suggest that intraoperative hemadsorption may improve surgical outcomes in patients with mitral valve endocarditis [18].

In our center, we had a promising sporadic experience with the use of HA for cytokine storms (both CytoSorb-300 and Jafron HA-330 adsorbers). Therefore, we decided to compare the efficacy and safety of CytoSorb-300 and HA-330 adsorbers in the perioperative period in patients with IE who require open heart surgery. We found that in the perioperative period, the concentration of inflammatory markers was greatly increased. After completion of valve surgery and within 72 h (during HA procedures), IL-6, CRP, and leukocyte levels decreased, but after 6–24 h, a repeated increase was observed. The mean length of stay in the ICU and the mortality rate were almost the same in both groups.

According to our study, the use of HA procedures may have an impact on the level of inflammatory markers. However, more than three follow-up procedures are required in patients with IE. This issue requires further research.

According to our data, the application of the HA procedure is possible with both CytoSorb-300 and HA-330 adsorbers. The application of both cartridges does not cause any technical difficulties.

Conclusion

The results of our study and literature review suggest that the use of hemadsorption in patients undergoing open-heart surgery due to IE neither associated with clinical course improvement, nor higher morbidity and mortality. Nevertheless, laboratory findings from our research substantiated statistically significant decrease in the level of IL-10, IL-8, and CRP. This effect was permanent for the whole period of extracorporeal HA application for both CytoSorb-300 and Jafron HA-330 devices. Other bigger studies on the HA are needed to identify the correct management of IE patients with unfavorable clinical course to choose the methodology, proper duration of HA, and the proper device.

Литература/References

- Shah A.S., McAllister D.A., Gallacher P., Astengo F., Rodriguez Pérez J.A., Hall J., et al. Incidence, microbiology, and outcomes in patients hospitalized with infective endocarditis. *Circulation*. 2020; 141 (25): 2067–77.
- Rajani R., Klein J.L. Infective endocarditis: a contemporary update. *Clin. Med.* 2020; 20 (1): 31.
- Träger K., Fritzer D., Fischer G., Schröder J., Skrabal C., Liebold A., et al. Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemadsorption: a case series. *Int J Artif Organs*. 2016; 39 (3): 141–6.
- Cremer J., Martin M., Redl H., Bahrami S., Abraham C., Graeter T., et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61 (6): 1714–20.
- Abdulhak A.A.B., Baddour L.M., Erwin P.J., Hoen B., Chu V.H., Mensah G.A., et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990–2010: a systematic review of the literature. *Glob Heart*. 2014; 9 (1): 131–43.
- Ambrosioni J., Hernandez-Meneses M., Téllez A., Pericás J., Falces C., Tolosana J.M., et al.; Hospital Clinic Infective Endocarditis Investigators. The changing epidemiology of infective endocarditis in the twenty-first century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017; 19: 1–10.
- World Health Organization. Kazakhstan statistics. 2020. URL: https://www.who.int/nmh/countries/kaz_en.pdf
- Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., Fowler V.G. Jr, Tleyeh I.M., Rybak M.J., et al.; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132 (15): 1435–86.

9. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. III, Guyton R.A., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2438–88.
10. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., Miró J.M., Fowler V.G., Bayer A.S., et al.; International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (5): 463–73.
11. Pant S., Patel N.J., Deshmukh A., Golwala H., Patel N., Badheka A., et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65 (19): 2070–6.
12. Ellis M.E., Al-Abdely H., Sandridge A., Greer W., Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clin Infect Dis*. 2001; 32 (1): 50–62.
13. Brouqui P., Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14 (1): 177–207.
14. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongjorn M.G., Casalta J.P., Zotti F.D., et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69 (1).
15. Salaun E., Habib G. Beyond standard echocardiography in infective endocarditis: computed tomography, 3-dimensional imaging, and multi-imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018; 11 (3): e007626.
16. Siciliano R.F., Randi B.A., Gualandro D.M., Sampaio R.O., Bittencourt M.S., da Silva Pélães C.E., et al. Early-onset prosthetic valve endocarditis definition revisited: prospective study and literature review. *Int J Infect Dis*. 2018; 67: 3–6.
17. Swart L.E., Gomes A., Scholtens A.M., Sinha B., Tanis W., Lam M.G., et al. Improving the diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography in prosthetic heart valve endocarditis. *Circulation*. 2018; 138 (14): 1412–27.
18. Diab M., Lehmann T., Bothe W., Akhyari P., Platzer S., Wendt D., et al. Cytokine hemoadsorption during cardiac surgery versus standard surgical care for infective endocarditis (REMOVE): results from a multicenter randomized controlled trial. *Circulation*. 2022; 145 (13): 959–68.
19. Taleska Stupica G., Sostarić M., Božhinovska M., Rupert L., Bosnić Z., Jerin A., et al. Extracorporeal hemadsorption versus glucocorticoids during cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized, controlled trial. *Cardiovasc Ther*. 2020. 2020: 7834173.
20. Asch S., Kaufmann T.P., Walter M., Leistner M., Danner B.C., Perl T., et al. The effect of perioperative hemadsorption in patients operated for acute infective endocarditis. A randomized controlled study. *Artif Organs*. 2021; 45 (11): 1328–37.
21. Jamil M., Sultan I., Gleason T.G., Navid F., Fallert M.A., Suffoletto M.S., et al. Infective endocarditis: trends, surgical outcomes, and controversies. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (11): 4875.

Случай развития циркулярного инфаркта миокарда с разрывом стенки левого желудочка после инфицирования SARS-CoV-2

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Альпидовская Ольга Васильевна –
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры общей
и клинической морфологии
и судебной медицины,
ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»,
Чебоксары, Российская Федерация
E-mail: olavorobeva@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>

Ключевые слова:

COVID-19; тромбоз;
коронарные артерии;
разрыв стенки левого
желудочка; гемоперикард

Альпидовская О.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428015, г. Чебоксары, Российская Федерация

В статье демонстрируется случай развития циркулярного инфаркта миокарда после инфицирования SARS-CoV-2. У пациентки произошла внезапная смерть с остановкой кровообращения, причиной которой стал разрыв стенки левого желудочка (ЛЖ) и гемоперикард.

Клинический случай. Больная, 34 года, 20.05.2023 находилась на стационарном лечении с диагнозом: новая коронавирусная инфекция тяжелой степени. Острый циркулярный инфаркт миокарда. Жалобы при поступлении: резкие давящие боли в области сердца. Из анамнеза заболевания: заболела 3 нед назад до предшествующей госпитализации, отмечала повышение температуры тела до 37,2 °С, принимала жаропонижающие препараты. В течение нескольких дней температура тела достигала 38,5 °С: пациентка отмечала преходящий дискомфорт за грудиной в покое, состояние больной ухудшилось, появились давящие боли за грудиной. По данным электрокардиограммы (ЭКГ): увеличение зубца Q в отведениях II, III, aVF и V₂–V₆. В этих же отведениях имелись подъем сегмента ST и инверсия зубца T. Артериальное давление (АД) 100/75 мм рт.ст. Оценка состояния по шкале NEWS2 составляла 9 баллов. ПЦР-тест на коронавирус положительный. Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости: КТ-признаки вирусной интерстициальной пневмонии. КТ-3 (71% поражения легочной ткани). Несмотря на начатое лечение, наступил летальный исход. На аутопсии определялись признаки вирусной интерстициальной пневмонии. В сердце – некротизированные кардиомиоциты, скопление крови между миоцитами. Определялся щелевидный неправильной формы дефект с нарушением целостности миокарда в зонах нижней и переднебоковой стенки ЛЖ.

Заключение. Циркулярный ИМ развился у молодой пациентки без сопутствующей патологии после инфицирования SARS-CoV-2. Возникли тяжелые осложнения – разрывы нижней и переднебоковой стенки ЛЖ и гемоперикард.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Альпидовская О.В. Случай развития циркулярного инфаркта миокарда с разрывом стенки левого желудочка после инфицирования SARS-CoV-2 // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 126–130. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-126-130>

Статья поступила в редакцию 26.05.2023. Принята в печать 01.08.2023.

Case of development of circular myocardial infarction with rupture of the left ventricular wall after SARS-CoV-2 infection

Alpidovskaya O.V.

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, 428015, Cheboksary, Russian Federation

The article demonstrates a case of development of circular myocardial infarction after infection with SARS-CoV-2. The patient suffered sudden death with circulatory arrest, which was caused by a rupture of the left ventricular (LV) wall and hemopericardium.

Clinical case. Patient 34 years old on May 20, 2023, was hospitalized with a diagnosis of a severe new coronavirus infection. Acute circular myocardial infarction. Complaints at admission: sharp pressing pains in the region of the heart. From the anamnesis of the disease: she fell ill three weeks ago, before the previous hospitalization, she noted an increase in body temperature to 37.2 °C, she took antipyretic drugs. Within a few days the body temperature reached – 38.5 °C. In the evening – 05/19/2023, the patient noted transient discomfort behind the sternum at rest, 05/20/2023 – the patient's condition worsened, pressing pains behind the sternum appeared, called an ambulance. According to the electrocardiogram (ECG): an increase in the Q wave in leads II, III, aVF and V₂–V₆. In the same leads, there was a rise in the ST segment and inversion of the T wave. Blood pressure (BP) – 100/75 mm Hg. The assessment of the state on the NEWS2 scale was 9 points. PCR test for coronavirus was positive. Computed tomography (CT) of the chest cavity: CT signs of viral interstitial pneumonia. CT-3 (71% lung tissue damage). Despite treatment, the patient died. At autopsy, signs of viral interstitial pneumonia are determined. In the heart – necrotic cardiomyocytes, accumulation of blood between myocytes. A slit-like irregularly shaped defect is determined, with a violation of the integrity of the myocardium in the zones of the lower and anterior – lateral wall of the left ventricle.

Conclusion. In this case, circular MI developed in a young patient without comorbidity after SARS-CoV-2 infection. There were severe complications – ruptures of the lower and anterior – lateral wall of the left ventricle and hemopericardium.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Alpidovskaya O.V. Case of development of circular myocardial infarction with rupture of the left ventricular wall after SARS-CoV-2 infection. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 126–30. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-126-130> (in Russian)

Received 26.05.2023. **Accepted** 01.08.2023.

CORRESPONDENCE

Olga V. Alpidovskaya – MD, Associate Professor of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov (Cheboksary, Russian Federation)
E-mail: olavorobeva@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>

Keywords:

COVID-19; thrombosis; coronary arteries; left ventricular wall rupture; hemopericardium

Наряду с респираторным синдромом у части больных после инфицирования SARS-CoV-2 возникает системный воспалительный ответ и изменению в системе гемостаза. Это сопряжено с риском осложнений [1–3]. Если возникающая при тяжелом течении инфекции вторичная активация свертывающей системы крови выходит из-под контроля эндогенных антикоагулянтных механизмов, а острая генерализованная воспалительная реакция приводит к эндотелиальной дисфункции сосудов, возникает генерализованный тромбоз с ишемическим повреждением тканей.

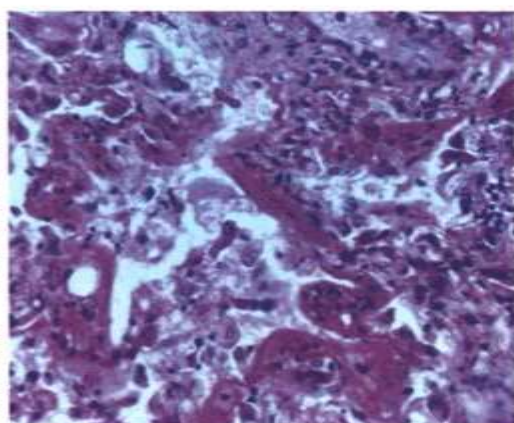
Процент осложнений после инфицирования SARS-CoV-2 со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) колеблется от 5 до 38% среди госпитализированных больных [3–5]. Осложнения проявляются в виде острой сердечной недостаточности: острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ), миокардит, аритмии [2, 3]. Инфекция COVID-19 затрагивает важные пути биохимической регуляции сердца, такие как путь передачи сигналов ACE2, пути фибриногена, окислительно-восстановительный гомеостаз, приводит к деста-

билизации и разрыву атеросклеротических бляшек, усугубляет повреждение и дисфункцию миокарда [6, 7]. Повреждение миокарда без прямого разрыва бляшки также может возникать вследствие «цитокинового шторма», гипоксического состояния, спазма коронарных сосудов, эндотелиальной или сосудистой дисфункции [8–10]. Несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению случаев COVID-19, проблема продолжает оставаться, ИМ на фоне COVID-19 остается одним из обсуждаемых вопросов в медицинском научном обществе. В связи с актуальностью проблемы представляется случай развития циркулярного ИМ, миомаляции, разрыва стенки нижней и переднебоковой стенки левого желудочка (ЛЖ) и гемоперикарда после инфицирования SARS-CoV2.

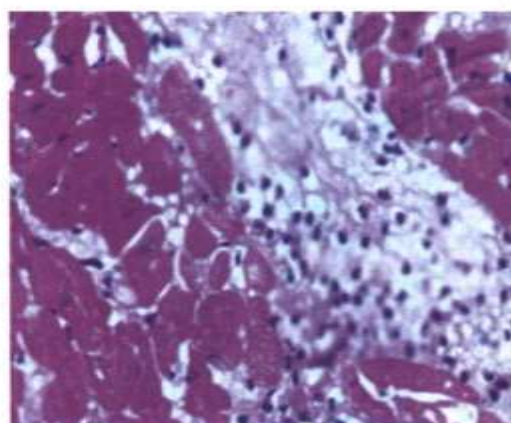
Клинический случай

Больная, 34 года, находилась на стационарном лечении в БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашии. Жалобы при поступлении: резкие давящие боли в области

Рис. 1. Микроскопическая картина:
А – отечной жидкости в просветах альвеол, гиалиновых мембран по контуру альвеол;
Б – кардиомиоцитов с признаками кариолиза. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$



А (А)



Б (Б)

Fig. 1. Microscopic picture:

A – edematous fluid in the lumen of the alveoli, hyaline membranes along the contour of the alveoli;
B – cardiomyocytes with signs of karyolysis. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 900$

сердца. Из анамнеза заболевания: заболела 3 нед назад, когда появилась слабость, повышение температуры тела до $37,3^{\circ}\text{C}$, принимала анальгетики с временным улучшением. В течение нескольких дней температура тела достигла $38,4^{\circ}\text{C}$, принимала жаропонижающие средства и было улучшение. Внезапно отметила переходящий дискомфорт за грудиной в покое, утром состояние больной ухудшилось, появились давящие боли за грудиной, принимала нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – без эффекта. На фоне сохраняющейся клинической картины вызвала скорую медицинскую помощь и была доставлена в БУ «Республиканский кардиологический диспансер».

Перенесенные заболевания: по данным амбулаторной карты хронических заболеваний со стороны внутренних органов не отмечено. За медицинской помощью не обращалась.

Объективно: общее состояние тяжелое. Нормостенического телосложения. Поверхностная и глубокая чувствительность сохранена. Кожные покровы цианотической окраски. Сердечно-сосудистая система: артериальное давление (АД) – $100/75$ мм рт.ст. Тоны сердца приглушены. Органы дыхания: число дыханий 25 в минуту. Дыхание жесткое, аускультативно мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких. Мочеиспускание и выделение не нарушены. Оценка состояния по шкале NEWS2 составляет 9 баллов.

Лабораторно-инструментальные методы исследования. Общий анализ крови: лейкоциты $19,3 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 2%, моноциты 4%. Коагулограмма: D-димер $21,95$ мкг/мл, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) $64,0$ с, фибриноген $15,9$ г/л, тропонин Т $2,2$ нг/мл. Тест полимеразно-цепной реакции (ПЦР-тест) на коронавирусу положительный.

По данным ЭКГ: увеличение зубца Q в отведениях II, III, aVF и V_2-V_6 . В этих же отведениях имеется подъем сегмента ST и инверсия зубца T.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости: признаки вирусной интерстициальной пневмонии. КТ-3 (71% поражения легочной ткани).

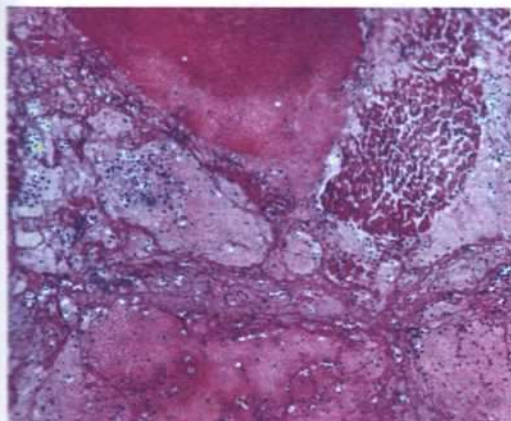
Несмотря на начатое лечение [введение нитратов внутривенно, антибактериальные, антиагреганты, петлевые диуретики, искусственная вентиляция легких (ИВЛ)], подготовку к проведению коронароангиографии (КАГ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) внезапно наступил летальный исход. Непосредственная причина смерти – легочно-сердечная недостаточность вследствие COVID-ассоциированного пневмонита, альвеолита и циркулярного ИМ. Выставлен заключительный клинический диагноз.

Основные заболевания: 1. Новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, тяжелой степени. 2. Острый циркулярный ИМ с подъемом сегмента ST и с зубцом Q.

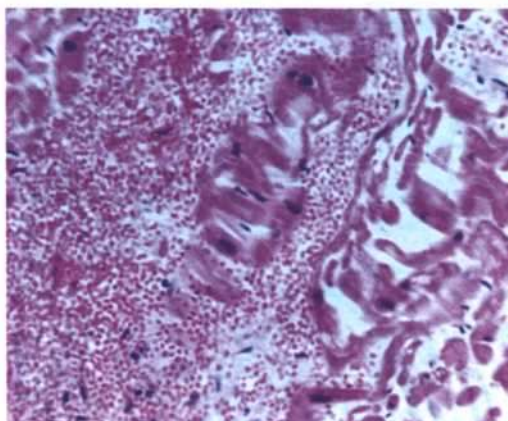
Осложнения основного заболевания: вирусная интерстициальная пневмония. Дыхательная недостаточность (ДН) III степени. Острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН).

При секционном исследовании в органах дыхания определялись следующие изменения: легкие с участками неравномерного уплотнения, тяжелые, безвоздушные, на разрезах красные. При гистологическом исследовании выявлялись расширенные полнокровные сосуды с явлениями периваскулярного склероза. Альвеолы неравномерно расправлены, их просветы заполнены серозным экссудатом, местами – с примесью эритроцитов, слущенными альвеолоцитами и макрофагами, на стенках части из них наложения гомогенных розовых масс в виде «полунуний» по типу гиалиновых мембран (рис. 1А). В просвете части альвеол – отечная жидкость. Межальвеоларные перегородки между ними утолщены и склерозированы, неравномерно полнокровные.

В области верхушки миокарда циркулярно дряблый, со сливающимися участками красного цвета, отмечался щелевидный неправильной формы дефект с нарушением целостности миокарда в обла-



А (А)



Б (В)

Рис. 2. Микроскопическая картина:

А – участков некроза кардиомиоцитов;
Б – инфильтрации эритроцитами и скопление крови между миоцитами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 2. Microscopic picture:

А – areas of necrosis of cardiomyocytes;
Б – erythrocyte infiltration and accumulation of blood between myocytes. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$

сти нижней и переднебоковой стенки ЛЖ, миокард по краям щели красного цвета. В этой же области выявлялся участок размягчения размерами до $2,5 \times 2,4 \times 1,5$ см. В просвете передней межжелудочковой артерии определялись тромботические массы с плотным прикреплением к интиме сосуда. При гистологическом исследовании выявлялись стаз крови в капиллярах, отек интерстиция. Терялись поперечная исчерченность кардиомиоцитов, некротические зоны. По периферии некроза выявлялись скопления полиморфноядерных лейкоцитов – демаркационная зона между некротизированной и интактной тканью (см. рис. 1Б). Выявлялось скопление крови между миоцитами (рис. 2). Результат вирусологического исследования секционного материала: РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в легком, в сердце.

Выставлен патологоанатомический диагноз (коморбидный). Основные заболевания (сочетанные): 1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (результат вирусологического исследования секционного материала – ткани легкого, сердца). РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена. 2. Острый циркулярный ИМ. Осложнения основного заболевания: двусторонняя вирусная интерстициальная пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром. Отек легких. Разрывы наружной стенки в области верхушки. Миомаляция. Гемоперикард.

На основании проведенного патологоанатомического исследования выявлено, что смерть пациентки наступила от бикаузальной патологии, представленной основными нозологиями: COVID-ассоциированным пневмонитом, альвеолитом с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и острым циркулярным ИМ. Крайне неблагоприятными осложнениями, развившимися у больной и повлиявшими на исход этих заболеваний, следует рассматривать миомаляцию, разрывы наружной (боковой) стенки в области верхушки, которые повлияли на декомпенсацию сердечной деятельности.

Обсуждение

Патогенетические механизмы, лежащие в основе повреждения сердца после инфицирования SARS-CoV-2, – вазоконстрикция (вследствие повышенной концентрации ангиотензина II после блокировки вирусом рецепторов ангиотензин-превращающего фермента II); гипоксическое состояние на фоне респираторной недостаточности; ИМ (1-го и 2-го типов – на фоне ишемии из-за повышенной потребности миокарда в кислороде или уменьшения коронарного кровотока, например на фоне спазма коронарных артерий, эмболии, гипотензии); вследствие острого вирусного миокардита и «цитокинового шторма»; тромбоза из-за COVID-ассоциированной коагулопатии [9]. Таким образом, под влиянием SARS-CoV-2 повышается концентрация ангиотензина II и снижается уровень ангиотензина II–VII, обладающего кардиопротективными свойствами [8]. Ангиотензин II, в свою очередь, оказывает вазоконстрикторное и проатеросклеротическое влияние [7–9]. Кроме того, увеличивается экспрессия TNF- α , усиливается локальный и системный воспалительный процесс, приводя к дальнейшему повреждению миокарда [6, 7, 9]. Респираторная недостаточность и генерализованный воспалительный процесс приводят к несоответствию между потреблением и доставкой кислорода к тканям с развитием гипоксии, что приводит к избыточному внутриклеточному накоплению кальция, апоптозу клеток миокарда и его повреждению [6–8]. Непосредственное проникновение SARS-CoV-2 в клетки также может привести к некрозу кардиомиоцитов и к деструкции миокарда [6–9].

Заключение

В представленном случае циркулярный ИМ возник у молодой пациентки без сопутствующей патологии после инфицирования SARS-CoV-2. Возникли тяжелые осложнения – миомаляция, разрывы стенки нижней и переднебоковой стенки ЛЖ и гемоперикард.

Литература

- Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study // *Lancet Haematol.* 2020. Vol. 7, N 8. P. e575–e582. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7) PMID: 32619411.
- Бабаев М.А., Петрушин М.А., Дубровин И.А., Кострица Н.С., Еременко А.А. Острое повреждение миокарда при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) (разбор клинического случая). Клиническая и экспериментальная хирургия // Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020. Т. 8, № 3. С. 87–94. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-3-87-94>
- Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т. 2, № 2. С. 6–15. DOI: <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15>
- Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5, N 7. P. 811–818.
- Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5, N 7. P. 802–810.
- Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 // *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. Vol. 14, N 3. P. 247–250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013> PMID: 32247212.
- Tajbakhsh A., Hayat S.M. G., Taghizadeh H., Akbari A., Inabadi M., Savardashtaki A. et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2021. Vol. 19, N 3. P. 345–357. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737> PMID: 32921216.
- Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., Belliato M., Sciutti F., Bottazzi A. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock // *Eur. J. Heart Fail.* 2020. Vol. 22, N 5. P. 911–915. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.1828> PMID: 32275347.
- Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // *Cardiovasc. Res.* 2020. Vol. 116, N 10. P. 1666–1687. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106> PMID: 32352535.
- Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Изменения в органах при COVID-19 на фоне гипертонической болезни и аневризмы аорты: клинический случай // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24, № 4. С. 41–44.
- Воробьева О.В., Романова Л.П. Случай абсцедирующей пневмонии при инфицировании COVID-19 у молодой пациентки // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 2, № 4. С. 779–783. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ACO-1582>

References

- Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (8): e575–82. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7) PMID: 32619411.
- Babaev M.A., Petrushin M.A., Dubrov I.A., Kostritsa N.S., Eremenko A.A. Acute myocardial injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19) (case report). *Clinical and Experimental Surgery, Petrovsky Journal.* 2020; 8 (3): 87–94. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-3-87-94> (in Russian)
- Shatohin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki [South-Russian Journal of Therapeutic Practice].* 2021; 2 (2): 6–15. DOI: <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15> (in Russian)
- Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811–8.
- Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 802–10.
- Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (3): 247–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013> PMID: 32247212.
- Tajbakhsh A., Hayat S.M. G., Taghizadeh H., Akbari A., Inabadi M., Savardashtaki A. et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021; 19 (3): 345–57. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737> PMID: 32921216.
- Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., Belliato M., Sciutti F., Bottazzi A. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22 (5): 911–5. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.1828> PMID: 32275347.
- Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020; 116 (10): 1666–87. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106> PMID: 32352535.
- Vorob'eva O.V., Lastochkin A.V. Organ changes in COVID-19 patients with essential hypertension and aortic aneurysm: clinical observation. *Profilakticheskaya meditsina [Preventive Medicine].* 2021; 24 (4): 41–4. (in Russian)
- Vorob'eva O.V., Romanova L.P. A case of abscessed pneumonia due to COVID-19 infection in a young patient. *Infektsiya i immunitet [Infection and Immunity].* 2022; 12 (4): 779–83. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ACO-1582> (in Russian)

Повреждение сердца иглой. Анализ проблемы и клинический случай

Аникин С.В., Заваруев А.В., Рябов Е.В.

Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, Российская Федерация

Цель – продемонстрировать редкий случай успешного лечения пациента с травмой сердца швейной иглой, фрагментированной на 2 части.

Материал и методы. Представлен редкий случай ранения сердца пациента с развитием гемоперикарда при пенетрации грудной клетки швейной иглой и фрагментации ее на 2 фрагмента, которые были успешно удалены хирургическим способом путем торакотомии.

Заключение. Проблема ранения сердца иглами имеет высокую актуальность ввиду сложности диагностики и тактики лечения. Авторы сделали вывод о необходимости выполнения оперативного вмешательства в случае раннего обращения пациента как можно раньше ввиду риска потенциально фатальных осложнений в различные сроки после травмы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аникин С.В., Заваруев А.В., Рябов Е.В. Повреждение сердца иглой. Анализ проблемы и клинический случай // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 131–136. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-131-136>

Статья поступила в редакцию 04.01.2023. Принята в печать 25.08.2023.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Аникин Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, врач-хирург хирургического торакального отделения, ТАУЗ АО АМКБ (Благовещенск, Российская Федерация)
E-mail: surgej@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2613-0781>

Ключевые слова:

повреждение сердца;
швейная игла в сердце;
инородное тело сердца;
сердечная хирургия
повреждения в сердце;
гемоперикард

Heart damage by sewing needle. Problem analysis and clinical case

Anikin S.V., Zavaruev A.V., Ryabov E.V.

Amur Regional Clinical Hospital, 675028, Blagoveshchensk, Russian Federation

Aim – to present a rare case of successful treatment of the patient with heart damage by sewing needle fragmented for 2 pieces and to analyze recent literature data describing this problem.

Material and methods. A rare clinical case of the heart damage with hemopericardium by sewing needle penetration of the thoracic wall and its fragmentation for 2 pieces that was successfully removed by surgery is described. An analysis of the up-to-date literature is also presented.

Conclusion. The problem of the heart damage by sewing needles is still actual because of the quite difficult diagnostics and treatment tactics. The authors made conclusion that it's compulsory to make surgery as early as its possible in a cases of early patient admission because of high risk of complications in different time after the trauma.

Funding. The study had no sponsor support

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Anikin S.V., Zavaruev A.V., Ryabov E.V. Heart damage by sewing needle. Problem analysis and clinical case. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 131–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-131-136> (in Russian)

Received 04.01.2023. Accepted 25.08.2023.

CORRESPONDENCE

Sergey V. Anikin – MD, PhD, Assistant Professor, Surgeon of the Surgical Thoracic Department, Amur Regional Clinical Hospital (Blagoveshchensk, Russian Federation)
E-mail: surgej@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2613-0781>

Keywords:

heart damage; sewing needle in the heart; foreign body in the heart; heart damage surgery; hemopericardium

Повреждения сердца являлись во все времена сложной и опасной проблемой. Даже сегодня, на пике развития медицинской науки и техники, ранения сердца характеризуются высокими рисками осложнений и летальности. Инородные тела бытового значения, такие как швейные иглы, крайне редко являются причиной повреждений сердца. К сожалению, ввиду редкости, сложности диагностики и неопределенности тактики лечения данной патологии нередко летальные случаи. В связи с этим представляем случай ранения сердца фрагментированной на 2 части швейной иглой с успешным лечением пациента.

Клинический случай. Пациент, 25 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи (СМП) в приемно-диагностическое отделение ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» через 2 ч с момента получения травмы. При поступлении предъявлял жалобы на боль колющего характера в области сердца, усиливающуюся на высоте малейшего вдоха и при движениях в грудном отделе позвоночника с иррадиацией в левую половину шеи, одышку смешанного характера в покое, слабость и недомогание. Из анамнеза установлено, что травма получена в результате падения на диван, в котором ранее супругой случайно была оставлена швейная игла. Пациент сразу отметил выраженную боль и наличие края иглы над поверхностью кожи. Он сразу попытался удалить иглу с помощью имеющегося дома инструмента, однако на вдохе игла уходила все глубже и удалить ее самостоятельно не удалось. Через 2 ч с момента получения травмы на фоне прогрессирования жалоб была вызвана бригада СМП, пациент доставлен в приемно-диагностическое отделение ГАУЗ АО «Амурская ОКБ». В анамнезе жизни не выявлено каких-либо клинически значимых фактов.

При осмотре обращало на себя внимание тяжелое состояние пациента, обусловленное болевым синдромом, сердечно-легочной недостаточностью, общим самочувствием и характером травмы. Положение пациента было вынужденное – ортопноэ: пациент не мог занять горизонтальное положение из-за усиления болевого синдрома, так как при каждом движении, в том числе при вдохе, боль интенсифицировалась. При дыхании на высоте каждого вдоха отмечалось страдальческое выражение лица. Кожный покров бледен, влажный, испарина на лице. Пульс 100 в минуту. Артериальное давление 130/80 мм рт.ст. Аускультативно тоны сердца ритмичные, приглушены, патологические шумы не определяются. Дыхание поверхностное, частое. Частота дыхательных движений 22 в минуту. Левая половина грудной клетки ограниченно участвует в дыхании. При аускультации дыхание везикулярное, проводится во все точки. При локальном визуальном осмотре в области внедрения иглы

каких-либо ранений не обнаружено, пальпаторно – болезненность, но наличие инородных тел под кожей не определялось.

При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки (ОГК) в прямой и боковой проекции обнаружено 2 фрагмента инородного тела металлической плотности в проекции грудной стенки без признаков проникновения и наличия легочно-плевральных осложнений. По данным компьютерной томографии (КТ) ОГК обнаружены 2 фрагмента иглы (см. рисунок А), один из которых находился в хрящевой части VI ребра (см. рисунок Б), проникая концом в полость перикарда, а второй – в области переднего средостения перпендикулярно первому (см. рисунок В).

Также по данным КТ ОГК в полости перикарда обнаружено слабогиперденсивное содержимое (плотностью +40 Нв), толщиной слоя 13 мм (кровь). Данные электрокардиографии (ЭКГ) при поступлении: ритм синусовый, 86 в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Повышена нагрузка на левый желудочек. Синдром ранней реполяризации желудочков. Все остальные методы исследования не имели каких-либо клинически значимых изменений.

Учитывая наличие проникающего ранения грудной клетки инородным телом с признаками повреждения сердца и гемоперикарда, а также тяжелые клинические проявления повреждения, решено было оперировать пациента в экстренном порядке по жизненным показаниям.

Операция проведена под комбинированным эндотрахеальным наркозом переднебоковой торакотомией в пятом межреберье слева в латеральной позиции пациента на правом боку. При выполнении торакотомии, ориентируясь на снимки КТ, проводилась тщательная диссекция тканей в зоне интереса и обнаружена часть иглы около 1 мм, выступающая над хрящевой частью VI ребра. Фрагмент иглы захвачен зажимом типа «москит» с техническими сложностями ввиду малых размеров выступающей части и удален с умеренным усилием (фрагмент около 24 мм). Вскрыта плевральная полость – в ней сухо. При ревизии: на передней поверхности перикарда в зоне соприкосновения с удаленным фрагментом иглы множественные дырчатые дефекты и кровоподтеки. В полости перикарда обнаружена кровь, перикард несколько напряжен, но пульсация передается. Перикард вскрыт типично кпереди от диафрагмального нерва. При этом из перикардальной полости выделилось не менее 150 мл жидкой крови и сгустков. Сердце вывихнуто – на стенке правого желудочка также обнаружены множественные дырчатые дефекты с кровоизлияниями в области последних и диафедальным кровотечением. Данные изменения были обусловлены тем, что фрагмент иглы в ребре был плотно фиксирован перпендикулярно грудной стенке и в виде шипа во время

каждого сердечного цикла травмировал перикард и стенку правого желудочка. Сердце возвращено в полость перикарда. Далее, строго ориентируясь на КТ-снимки, проведен поиск второго фрагмента иглы.

Следует признать, что поиск данного фрагмента был более сложной задачей, так как он не был найден в непосредственной близости к первому фрагменту так, как это было представлено томограммой. Для его поиска медиальный край перикардиотомической раны взят на держалки и проведена пальпаторная ревизия перикарда бимануально с наружной и внутренней стороны. Таким образом, в толще перикардального жира пальпаторно обнаружен второй фрагмент иглы в удалении от дырчатых дефектов в 4 см краниальнее, т.е. данный фрагмент мигрировал и был потенциально опасным, так как в последующем мог травмировать жизненно важные структуры средостения. Над данным фрагментом иглы перикард был рассечен до 3 мм, и зажимом тупо проведена диссекция тканей с ориентированием по пальцу руки, находящемуся на внутренней поверхности перикарда. Фрагмент был удален (около 13 мм). Со стороны перикарда в области множественных ранений отмечалась умеренная кровоточивость, которая была остановлена аппликацией пластины «Тахокомб». Для профилактики посттравматического экссудативного перикардита на заднюю стенку перикарда наложены дренирующее окно и редкие швы на перикард. При ревизии травмированного эпикарда правого желудочка клинически значимого кровотечения не выявлено. Выполнено дренирование плевральной полости силиконовым трубчатым дренажем 10 мм в нижней точке плевральной полости по заднеаксиллярной линии и установлена дренажная система по Бюлау. Продолжительность операции – 90 мин.

Пациент выписан с выздоровлением через 10 сут с момента поступления без каких-либо осложнений.

Обсуждение

Первое упоминание о хирургическом удалении иглы, травмирующей сердце, в России датируется 24 января 1891 г., когда доктор П.С. Качановский удалил толстую иглу длиной 3,4 см, проникшую в стенку правого желудочка через грудную стенку во втором межреберье. Повреждения были аналогичны представленному нами случаю – на поверхности сердца было множество уколов, нанесенных острием иглы вследствие работы сердца и дыхательных движений грудной стенки. К сожалению, пациент умер через 4 ч после операции [1].

По современным отечественным данным, обнаружено 5 случаев ранений сердца швейными иглами, и большинство из них, к сожалению, закончились летально (см. таблицу).



А (А)



Б (В)



В (С)

Компьютерная томография пациента при поступлении:
А – 3D-моделирование (в овале 2 фрагмента иглы);
Б – сагиттальный срез КТ-томограммы (стрелка указывает на горизонтально расположенный фрагмент в грудной стенке);
В – сагиттальный срез КТ-томограммы (стрелка указывает на вертикально расположенный фрагмент в перикарде)

Computer tomography of the patient before surgery:
А – 3D model (2 needle fragments in oval area);
В – sagittal CT-view (arrow shows on horizontal fragment of the needle in thoracic wall);
С – sagittal CT-view (arrow shows on vertical fragment of the needle in pericardium)

Отдельная категория пациентов – наркоманы, использующие внутривенное введение психоактивных веществ и, в ходе инъекций ломающие инъекционные иглы, которые, в свою очередь, могут привести к эмболии сердца [6].

Необходимо различать возможные варианты ранения сердца иглой. Наиболее частой причиной является эмболизация сердца фрагментами иглы, т.е. перемещение их по току крови в полостную систему сердца с места внедрения в сосудистую систему к месту ранения. Это может быть при психо-

Случаи ранения сердца иглой

Источ- ник	Случай кратко	Операция	Результат
Артемьева Е.Н. [2]	1. Женщина, 48 лет, с множественными повреждениями иглой без оказания медицинской помощи. 2. Женщина, 59 лет, смерть от неясной причины	1. Не выполнена. 2. Не выполнена	1. Смерть от гемотампонады и повреждения иглой левой коронарной артерии. 2. Смерть. При аутопсии в перикарде обнаружен металлический предмет с признаками ржавчины и обызвествления. Смерть от миокардита
Захарова Н.В. [3]	Мужчина, 34 года, страдал эпилепсией. Поступил с клинической картиной острого коронарного синдрома	Не проведена	Смерть от гемотампонады. Постерно выявлены повреждения сердца, перикарда, левой доли печени ободочной иглой
Зиков В.В. [4]	Мужчина, 40 лет, с психоаффективным поведением, множественными металлическими телами в грудной и брюшной полости	Не проведена	Смерть предположительно через 1 мес после травмы от гемотампонады
Низовцева С.А. [5]	Мужчина, 24 года, во время сна проколол грудь иглой	Первичная операция – удаление фрагмента иглы из груди. Вторая – на 4-е сутки с момента травмы при помощи аппарата искусственного кровообращения удален фрагмент из межжелудочковой перегородки	Выздоровление

аффективных состояниях, внутривенных инъекциях либо, более редкий вариант, – в случае оставления игл во внутренних средах организма в ходе оперативных вмешательств с их последующей транслокацией в сосудистую систему и по току крови в полостную систему сердца [1, 6–8]. Вторым вариантом – пенетрация, т.е. проникновение иглы в полость грудной клетки непосредственно при ее ранении.

Представленный нами случай также представляется интересным, так как в описанных в данной статье данных имеются ссылки на случаи повреждения сердца множеством игл [9]. Однако наш случай уникален тем, что в ходе пенетрации иглы в грудную стенку произошла ее фрагментация на 2 отдельных фрагмента, удаленных друг от друга, но каждый из них находился в грудной полости и приводил к ранению сердца, что, конечно, усложняло работу хирурга.

Клинически наиболее частыми жалобами являются боль в грудной клетке и одышка. При этом в подавляющем большинстве случаев боль носит стенокардический характер, что требует дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом, как это описывают в своих статьях ряд авторов [3, 6, 8]. Среди редких клинических проявлений травмы – рекуррентная лихорадка [10], пневмоторакс [11, 12] и наиболее редкий вариант – рекуррентная диарея с приступами судорог у 13-месячной девочки с интракардиальным расположением иглы [13].

Собрать анамнез не всегда представляется возможным по ряду причин. В ряде случаев пациент не

помнит факта повреждения иглой грудной стенки ввиду нахождения в момент травмы в психоаффективном состоянии [3, 4]. Описаны случаи, когда клиническая манифестация повреждения сердца происходила спустя многие годы после проникновения иглы в грудную клетку и пациенты попросту не связывали свое заболевание с этим фактом либо не помнили его. Так, в статье М.А. Dato Guglielmo и соавт. [10] описаны случаи повреждения сердца иглой у 9-летнего мальчика с клинической картиной рекуррентной лихорадки спустя 2 года после ранения и 51-летнего мужчины спустя 45 лет после ранения (в 6-летнем возрасте)!

При травме грудной клетки иглой с ее пенетрацией в анамнезе на первом месте стоит вопрос о положении иглы по отношению к витальным органам и ее потенциальной опасности. В этом случае требуется проведение визуализирующих методов диагностики [3, 6, 8].

Следует напомнить, что проведение магнитно-резонансной томографии абсолютно противопоказано в данном случае из-за потенциального риска миграции ферромагнитного инородного тела в витальные структуры организма [7].

Описан случай, когда причина гемотампонады у пациента с нестабильной гемодинамикой предоперационно не была выявлена и игла найдена только в ходе эксплоративной торакотомии [14].

Конечно, при отсутствии возможности проведения диагностики соответствующего уровня на месте при удовлетворительном состоянии пациента и при наличии инородного потенциально опасного тела

в грудной клетке в проекции витальных органов, и в частности органов средостения, в том числе сердца, возникает вопрос: что делать дальше? Ответ очевиден – требуется решение вопроса о транспортировке в специализированное отделение для оказания торакохирургической и (или) сердечно-сосудистой специализированной медицинской помощи. Однако описанный в данной статье опыт указывает, что смерть может произойти в любой момент от ранения иглой. Методов предотвращения летального исхода по существу нет, так как смерть может произойти как от гемоторакса, так и от ранения коронарной артерии и соответственно от острой коронарной недостаточности.

С другой стороны, выполнение оперативного вмешательства на месте, т.е. в месте непосредственного обращения пациента, не всегда адекватно, так как в ряде случаев выполнение операции при наличии инородного тела в проекции сердца требует применения специализированной квалифицированной помощи, в частности применения аппарата искусственного кровообращения (АИК), что применимо только в узкоспециализированных учреждениях. Авторы указывают [6], что удаление иглы не всегда необходимо, если она находится в стабильном состоянии и нет опасности ее миграции. Однако, как показывают представленные данные, фатальные осложнения возможны даже в отдаленном периоде после пенетрации иглой грудной стенки от косвенных изменений, например при развитии миокардита.

Поэтому согласимся с авторами лишь отчасти: в случае стабильности фрагментов иглы и отсутствия риска миграции может быть принято решение о транспортировке пациента в учреждение с мультидисциплинарной командой для выполнения оперативного вмешательства в отсроченном порядке. Исключением, может быть случайное нахождение фрагментов игл в области сердца при отсутствии клинических проявлений спустя длительное время

(годы) после факта проникновения иглы в грудную клетку, стабильности положения фрагментов и отсутствия риска эмболизации. В этом случае описаны случаи успешного наблюдения и консервативного лечения пациентов без хирургического вмешательства [10]. В случае же клинически манифестного ранения иглой сердца и других витальных структур средостения, особенно сопровождающегося нестабильностью гемодинамики и дыхания, положения иглы или ее фрагментов, а именно их перемещением в глубже лежащие структуры, с риском эмболизации при нахождении в просвете сосудистой системы – оперативное лечение должно быть выполнено в кратчайшие сроки по абсолютным показаниям.

В случае выполнения оперативного вмешательства доступом выбора были торакотомия и стернотомия, как правило, в случае интракардиального расположения иглы и необходимости выполнения операции с искусственным кровообращением [15]. Конечно, совершенно очевидным является факт, что при интракардиальном расположении иглы требуется проведение операции с помощью АИК. Однако описан случай успешного удаления интракардиально расположенной иглы без АИК путем ее выявления пальпацией стенки правого желудочка и надавливания в этой области на стенку: при этом часть иглы, находящаяся в стенке желудочка, вышла на поверхность сердца и была удалена [16]. В доступной литературе не найдено случаев успешного удаления игл торакоскопическим доступом.

Заключение

Травма сердца иглой является потенциально фатальной патологией, требующей оказания квалифицированной специализированной помощи и хирургического лечения в минимально короткие сроки.

Литература

1. Глянцев С.П., Логинов Д.Т. Первое в России удаление инородного тела (швейной иглы) из мышцы сердца // Бюллетень НЦССХ имени А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2002. Т. 3, № 11. С. 387.
2. Артемьева Е.Н., Фролов В.В. Редкие случаи смертельных колотых ранений // Судебная медицина. 2016. Т. 2. № 1. С. 35–37. DOI: <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2016-2-1-35-37>
3. Захарова Н.В., Брацлавский В.Б., Яромин А.Ф., Свиридов Д.А. Клиника острого коронарного синдрома, спровоцированная инородным телом в сердце // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. 2012. Т. 4, № 1. С. 116–120.
4. Зыков В.В., Малышев А.Е. Судебно-медицинский анализ случая самоповреждения с наступлением смерти в отдаленном периоде // Вятский медицинский вестник. 2018. № 2 (58). С. 62–64.
5. Низовцева С.А., Масляков В.В., Горбелли В.Р., Чуманов А.Ю. Инородное тело сердца (клиническое наблюдение) // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». 2019. № 6. С. 123–125.
6. Hatcherson S., Venkata V.S., Aedma S., Nikhil N., Sivadasan M.L. Needle embolism to the heart: a case report and review // Cureus. 2021. Vol. 13, N 4. Article ID e14469. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.14469>
7. Contegiacomo A., Conti M., Trombatore P., Dezio M., Muciaccia M., Lozupone E. et al. Radiological features and management of retained needles // Br. J. Radiol. 2020. Vol. 93. Article ID 20200316.
8. Pólos M., Domokos D., Şulea C.M., Benke K., Csikós G., Nagy A. et al. Needle in the heart: a rare case of cardiac tamponade caused by a migrated foreign body and mimicking ST segment elevation myocardial infarction // BMC Cardiovasc. Disord. 2021. Vol. 21. P. 143. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01950-6>
9. Soren S., Surjit, Chaudhury S., Bakhtia A.K. Multiple self-inserted pins and nails in pericardium in a patient of schizophrenia: case report and review // Ind. Psychiatry J. 2015.

Vol. 24, N 1. P. 82-87. DOI: <https://doi.org/10.4103/0972-6748.160959> PMID: 26257490; PMCID: PMC4525439

10. Dato Guglielmo M.A., Arslanian A., Marzio P.D., Filoso P.L., Ruffini E. Posttraumatic and iatrogenic foreign bodies in the heart: Report of fourteen cases and review of the literature // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 126. P. 408-414. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)00399-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00399-4)

11. Al-Sahaf M., Harling L., Harrison-Phipps K., Bille A. An unusual case of needle embolus presenting with delayed spontaneous pneumothorax // *Ann. Thorac. Surg.* 2016. Vol. 102, N 3. P. e201-e203.

12. Jamilla F.P., Casey L.C. Self-inflicted intramyocardial injury with a sewing needle: a rare cause of pneumothorax // *Chest.* 1998. Vol. 113, N 2. P. 531-534. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.113.2.531> PMID: 9498978.

13. Dong X., Zhai B., Li W., Cui Y., Chen Z., Wang P. Surgical removal of an intracardiac sewing needle in a 13-month-old

Chinese girl: report of a case // *Int. Surg.* 2015. Vol. 100, N 3. P. 510-513. DOI: <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-14-00166> PMID: 25785336; PMCID: PMC4370544.

14. Rijal S., Reddy R. A rare case of hemorrhagic pericardial effusion with cardiac tamponade caused by needle embolism in an intravenous drug user // *Cureus.* 2022. Vol. 14, N 4. Article ID e23825. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.23825>

15. Perrotta S., Perrotta A., Lentini S. In patients with cardiac injuries caused by sewing needles is the surgical approach the recommended treatment? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2010. Vol. 10, N 5. P. 783-792. DOI: <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.226167>

16. Supomo, Darmawan H. An unusual foreign body in the heart: a case report // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018. Vol. 24, N 4. P. 205-207. DOI: <https://doi.org/10.5761/atcs.cr.17-00117>

References

1. Glyantsev S.P., Loginov D.T. The first foreign body (sew needle) removal from heart muscle. *Byulleten' NTSSKh imeni A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya* [Bulletin of the Scientific Center of Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev RAMS. Cardiovascular Diseases]. 2002; 3 (11): 387. (in Russian)

2. Artem'eva E.N., Frolov V.V. Rare cases of fatal stab wounds. *Sudebnaya meditsina* [Forensic Medicine]. 2016; 2 (1): 35-7. DOI: <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2016-2-1-35-37> (in Russian)

3. Zakharova N.V., Bratslavsky V.B., Yaromich A.F., Svirido D.A. Clinic of acute coronary syndrome, provoked a foreign body in the heart. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni I.I. Mechnikova* [Bulletin of the North-Western State Medical University Named after I.I. Mechnikov]. 2012; 4 (1): 116-20. (in Russian)

4. Zykov V.V., Mal'tsev A.E. Forensic research of the case of self-damage with long-term death. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik* [Vyatka Medical Bulletin]. 2018; 2 (58): 62-4. (in Russian)

5. Nizovtseva S.A., Maslyakov V.V., Gorbely V.R., Chumakov A.Yu. Foreign body of the heart (clinical case). *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»* [Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ»]. 2019; (6): 123-5. (in Russian)

6. Hatcherson S., Venkata V.S., Aedma S., Nikhil N., Sivadasan M.L. Needle embolism to the heart: a case report and review. *Cureus.* 2021; 13 (4): e14469. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.14469>

7. Contegiacomo A., Conti M., Trombatore P., Dezio M., Muciaccia M., Lozupone E., et al. Radiological features and management of retained needles. *Br J Radiol.* 2020; 93: 20200316.

8. Pólos M., Domokos D., Şulea C.M., Benke K., Csikós G., Nagy A., et al. Needle in the heart: a rare case of cardiac tamponade caused by a migrated foreign body and mimicking ST segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021; 21: 143. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01950-6>

9. Soren S., Surjit, Chaudhury S., Bakhla A.K. Multiple self-inserted pins and nails in pericardium in a patient of schizophrenia: case report and review. *Ind Psychiatry J.* 2015; 24 (1): 82-7. DOI: <https://doi.org/10.4103/0972-6748.160959> PMID: 26257490; PMCID: PMC4525439

10. Dato Guglielmo M.A., Arslanian A., Marzio P.D., Filoso P.L., Ruffini E. Posttraumatic and iatrogenic foreign bodies in the heart: Report of fourteen cases and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 408-14. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)00399-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00399-4)

11. Al-Sahaf M., Harling L., Harrison-Phipps K., Bille A. An unusual case of needle embolus presenting with delayed spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102 (3): e201-3.

12. Jamilla F.P., Casey L.C. Self-inflicted intramyocardial injury with a sewing needle: a rare cause of pneumothorax. *Chest.* 1998; 113 (2): 531-4. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.113.2.531> PMID: 9498978.

13. Dong X., Zhai B., Li W., Cui Y., Chen Z., Wang P. Surgical removal of an intracardiac sewing needle in a 13-month-old Chinese girl: report of a case. *Int Surg.* 2015; 100 (3): 510-3. DOI: <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-14-00166> PMID: 25785336; PMCID: PMC4370544.

14. Rijal S., Reddy R. A rare case of hemorrhagic pericardial effusion with cardiac tamponade caused by needle embolism in an intravenous drug user. *Cureus.* 2022; 14 (4): e23825. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.23825>

15. Perrotta S., Perrotta A., Lentini S. In patients with cardiac injuries caused by sewing needles is the surgical approach the recommended treatment? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 10 (5): 783-92. DOI: <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.226167>

16. Supomo, Darmawan H. An unusual foreign body in the heart: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 24 (4): 205-7. DOI: <https://doi.org/10.5761/atcs.cr.17-00117>

AL-амилоидоз тонкой кишки, осложнившийся массивным кровотечением

Гроева З.В.¹, Вандышева Р.А.¹, Бирюков А.Е.¹, Селезнев Д.Е.^{2,3}, Гутырчик Н.А.^{1,4},
Мхитаров В.А.¹, Печникова В.А.¹, Мидибер К.Ю.^{1,4}, Михалева Л.М.¹

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

³ Акционерное общество «К+31», 119415, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Гроева Зарина Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий центральной патологоанатомической лабораторией
НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына, ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Российская Федерация)
E-mail: groeva_z@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5456-8692>

Ключевые слова:

амилоидоз; тонкая кишка; кишечное кровотечение; AL-лямбда амилоидоз; мальформация

Актуальность. Амилоидоз органов пищеварения до настоящего времени остается достаточно редко встречающейся патологией. Кровотечение, возникающее при отложении амилоида в стенках кровеносных сосудов кишки, является одним из опасных и тяжелых осложнений гастроинтестинального амилоидоза. При отсутствии правильно установленного диагноза и адекватного лечения острая кровопотеря может привести к летальному исходу.

Представлено клиническое наблюдение пациентки с амилоидозом тонкой кишки, который проявился массивным кишечным кровотечением и первоначально был расценен как множественная мальформация сосудов тонкой кишки.

Методы и результаты. Пациентка, 60 лет, обратилась в отделение гастроэнтерологии с жалобами на боли в эпигастральной области и стул черного цвета. Была проведена эзофагогастродуоденоскопия, во время которой обнаружен участок плотной инфильтрированной слизистой оболочки белесоватого цвета с усиленным сосудистым рисунком и контактно ранимой поверхностью. Выполнены биопсия для патологоанатомической верификации диагноза и татуаж области дефекта. При проведении патоморфологического исследования в собственной пластинке слизистой оболочки, прилежащей к подслизистой основе, а также в стенке кровеносных сосудов обнаружены гомогенные зоинофильные массы, которые при окрашивании конго красным и исследовании в поляризованном свете имели характерное для амилоида яблочно-зеленое свечение. Проведено иммуногистохимическое типирование амилоида, при котором отмечалась положительная реакция с антителом к Р-компоненту амилоида и AL-лямбда амилоиду.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует сложность и многогранность проблемы диагностики амилоидоза тонкой кишки.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда № 23-15-00138 от 15.05.2023.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гроева З.В., Вандышева Р.А., Бирюков А.Е., Селезнев Д.Е., Гутырчик Н.А., Мхитаров В.А., Печникова В.А., Мидибер К.Ю., Михалева Л.М. AL-амилоидоз тонкой кишки, осложнившийся массивным кровотечением // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 137–143. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-137-143>

Статья поступила в редакцию 02.06.2023. Принята в печать 08.08.2023.

AL-amyloidosis of the small intestine complicated by massive bleeding

Groeva Z.V.¹, Vandysheva R.A.¹, Biryukov A.E.¹, Seleznev D.E.^{2,3}, Gutyrchik N.A.^{1,4}, Mkhitarov V.A.¹,
Pechnikova V.A.¹, Midiber K.Yu.^{1,4}, Mikhaleva L.M.¹

CORRESPONDENCE

Zarina V. Gioeva –
MD, Associate Professor,
Head of the Central Pathological
Anatomical Laboratory Research
Institute of Human Morphology
named after Academician
A.P. Avtsyn, Petrovsky National
Research Center of Surgery
(Moscow, Russian Federation)
E-mail: gioeva_z@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5456-8692>

Keywords:

amyloidosis; small
intestine; intestinal
bleeding; AL-lambda
amyloidosis; malformation

¹Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn, Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

³LLC "K+31", 119415, Moscow, Russian Federation

⁴Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 117198, Moscow, Russian Federation

Background. As known gastrointestinal amyloidosis is an uncommon disorder. Bleeding caused by amyloid deposition in the wall of small intestine vessels is one of the severe and serious complications of gastrointestinal amyloidosis associated with multiple non-specific clinical manifestations. Misdiagnosis and inadequate treatment of acute bleeding could lead to a lethal outcome.

To present a case report of the patient with amyloidosis of the small bowel that manifested as massive intestinal bleeding and was initially misdiagnosed as multiple vascular malformations of the small intestine.

Methods and results. A 60-year-old patient was admitted to the gastroenterology department complaining of epigastric pain and black stool. Esophagogastroduodenoscopy and enteroscopy revealed an area of dense off-white infiltrated mucosa with accentuated vascular pattern and damage problems of the mucosal surface caused by scope passage. Biopsy specimen was taken for pathological verification of diagnosis and tattoo of the defect was performed. Pathomorphological assessment included Congo red staining that highlighted the eosinophilic material in the proper mucous plate, adjacent submucous layer and in the vascular walls which showed apple-green birefringence under polarized light typical for amyloid. Immunohistochemical typing of amyloid revealed a positive reaction with the antibody against amyloid P-component and AL-lambda amyloid.

Conclusion. The presented clinical case has demonstrated the complexity and versatility of diagnosing amyloidosis of the small intestine.

Funding. This research was funded by the Russian Science Foundation, grant No. 23-15-00138.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Gioeva Z.V., Vandysheva R.A., Biryukov A.E., Seleznev D.E., Gutyrchik N.A., Mkhitarov V.A., Pechnikova V.A., Midiber K.Yu., Mikhaleva L.M. AL-amyloidosis of the small intestine complicated by massive bleeding. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 137–143. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-137-143> (in Russian)

Received 02.06.2023. **Accepted** 08.08.2023.

Амилоидоз относится к редко встречающимся заболеваниям и характеризуется отложением аномального фибриллярного белка амилоида в разных органах и тканях. В настоящее время наиболее часто диагностируется AL-амилоидоз, который может быть как локальным, так и системным. Органы пищеварения достаточно часто поражаются при AL-амилоидозе, однако своевременная диагностика данной патологии затруднена ввиду того, что заболевание может длительно протекать бессимптомно либо манифестировать в виде таких неспецифических проявлений, как потеря массы тела, диарея, диспепсия, мальабсорбция, перфорация органа, кровотечения из верхних или нижних отделов желудочно-кишечного тракта различной степени интенсивности [1, 2].

Чаще всего отложения амилоида наблюдаются в тонкой кишке [3]. Представляем клиническое

наблюдение AL-амилоидоза у пациентки с массивным кровотечением из тонкой кишки, первоначально расцененным как множественная мальформация сосудов тонкой кишки, осложнившаяся кровотечением.

Пациентка М., 60 лет, обратилась в отделение гастроэнтерологии Клиники «К+31» с жалобами на боли в эпигастриальной области и стул черного цвета. Экстренно была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС), при которой во всех отделах желудка отмечались очаговая гиперемия слизистой оболочки, умеренный отек и наличие острых эрозий размером 1–2 мм, с гематином на поверхности. Луковица двенадцатиперстной кишки деформирована, с постязвенным рубцом, при инсuffляции расправляется, слизистая оболочка очагово гиперемирована, бархатистая, мягкая. Тощая кишка и проксимальные отделы подвздошной

кишки с широким просветом, нормальными складками, слизистая оболочка розовая. По ходу тощей кишки имеется фокус размером 3×5 мм, напоминающий ангиодисплазию, без кровотечения на момент осмотра. В тощей кишке на расстоянии 60–70 см от связки Трейца обнаружен участок плотной инфильтрированной слизистой оболочки диаметром около 25 мм белесоватого цвета, с усиленным сосудистым рисунком с контактно ранимой поверхностью (рис. 1).

Выполнены биопсия для патологоанатомической верификации диагноза и татуаж области дефекта. Эндоскопический диагноз: ангиодисплазия тощей кишки. Очаговое инфильтративное поражение тощей кишки. Эрозивный гастрит. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки без стенозирования просвета. Выполнено разрушение ангиодисплазии тощей кишки методом аргонплазменной коагуляции с формированием стойкого посткоагуляционного струпа. Кровотечения в момент операции и в течение последующих 5 мин наблюдения не отмечалось. Результаты патологоанатомического исследования: в биоптате визуализируются мелкие фрагменты слизистой оболочки тонкой кишки; в собственной пластинке слизистой оболочки, прилежащей к подслизистой основе, а также в стенках кровеносных сосудов обнаружены гомогенные эозинофильные массы, которые при окрашивании конго красным и исследовании в поляризованном свете имеют характерное для амилоида яблочно-зеленое свечение (рис. 2). Проведено иммуногистохимическое типирование амилоида, при котором выявлена положительная реакция с антителом к Р-компоненту амилоида и AL-лямбда амилоиду, а также отрицательная реакция с антителами к AA-, AL-каппа и транстиретиновому амилоиду.

На основании результатов проведенного патоморфологического исследования в сочетании с иммуногистохимическим методом сформулировано патологоанатомическое заключение: AL-амилоидоз тощей кишки лямбда изотипа.

Учитывая микроскопические находки, возникла необходимость уточнения клинических и анамнестических данных пациентки. Стало известно, что 4 мес назад у пациентки внезапно развилась слабость и появилась примесь крови в стуле. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка была доставлена в Республиканскую больницу (Калмыкия). После осмотра в приемном отделении пациентка в состоянии средней тяжести, ясном сознании, с артериальным давлением (АД) 100/60 мм рт.ст., частотой дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту была госпитализирована в хирургическое отделение.

Выполнена ЭФДС, которая не выявила кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного



Рис. 1. При проведении эзофагогастродуоденоскопии на расстоянии 60–70 см от связки Трейца визуализируется участок плотной инфильтрированной слизистой оболочки белесоватого цвета с усиленным сосудистым рисунком и контактно ранимой поверхностью

Fig. 1. Oesophagogastroduodenoscopy enabled to visualize an area of dense off-white infiltrated mucosa with accentuated vascular pattern and damage problems of the mucosal surface caused by scope passage at a distance of 60 to 70 cm from the ligament of Treitz

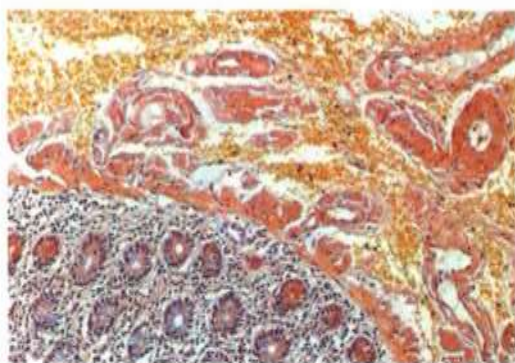
тракта. При проведении колоноскопии обнаружены признаки продолжающегося кровотечения, однако источник установить не удалось. Предположили, что вероятный очаг кровотечения локализован в тонкой кишке.

После проведения консервативного лечения, которое состояло из инфузионной, гемотрансфузионной, антибактериальной, гемостатической терапии, положительной динамики в состоянии пациентки не отмечено, кровотечение продолжалось, что потребовало проведения лапаротомии с ревизией органов брюшной полости. Интраоперационно в подвздошной кишке был определен участок уплотнения с отеком, который был расценен как источник кровотечения. Выполнены резекция подвздошной кишки с наложением илеоасцендоанастомоза, дренирование брюшной полости. Послеоперационный период протекал без осложнений. Признаков продолжающегося кровотечения не было. Больная была выписана на 12-е сутки после операции под наблюдение хирурга в поликлинику по месту жительства. Заключение патологоанатомического исследования операционного материала: в подслизистом слое резецированного фрагмента подвздошной кишки длиной 50 см определяются множественные очаги ангиоматоза с обширными кровоизлияниями.

Нами были запрошены стеклопрепараты данного операционного материала, при микроскопическом исследовании которых обнаружены обширные очаги кровоизлияний и крупные васкулярные и периваскулярные амилоидные отложения, напоминающие фокусы, описанные нами ранее при исследовании биоптата тонкой кишки этой пациентки, взятого при проведении ЭФДС в отделении гастроэнтерологии Клиники «К+31» спустя 4 мес после операции.

Массивные амилоидные отложения в стенке кровеносных сосудов артериального типа, определяющиеся во всех слоях стенки тонкой кишки, привели к выраженному утолщению стенок сосудов и были расценены коллегами как очаги ангиоматоза (мальформации). При дальнейшем исследовании операционного материала было выявлено,

Рис. 2. Биоптат тонкой кишки. Эзофагогастродуоденоскопия от 16.09.2022. В биоптате тонкой кишки обнаружены выраженные васкулярные, периваскулярные и интерстициальные амилоидные отложения (А), которые при исследовании в поляризованном свете (Б) имеют яблочно-зеленое свечение, характерное для амилоида; окраска конго красным, $\times 400$



А (А)

Б (Б)

Fig. 2. Biopsy of the small intestine. Oesophagogastroduodenoscopy from 16.09.2022. In the biopsy specimen of the small intestine, pronounced vascular, perivascular and interstitial amyloid deposits are observed (A) which show apple-green birefringence under polarized light typical for amyloid (B). Congo red stain, $\times 400$

что в подслизистой основе и мышечной оболочке обнаружены массивные гомогенные эозинофильные конгломераты, которые при окрашивании конго красным и исследовании в поляризованном свете имели характерное для амилоида яблочно-зеленое свечение. В стеклопрепаратах брыжейки тонкой кишки были найдены аналогичные отложения амилоида в стенках кровеносных сосудов (рис. 3).

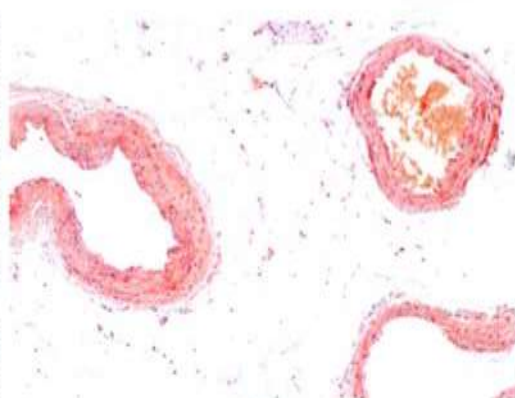
Иммуногистохимическое типирование резецированного участка тонкой кишки выявило иммунопозитивную окраску с антителом к Р-компоненту амилоида и AL-лямбда амилоиду, а также отрицательную реакцию с антителами к AA-, AL-каппа и транстретиновому амилоиду (рис. 4).

Таким образом, на основании патоморфологического исследования биопсийного и операционного материалов с применением поляризационного и иммуногистохимического методов исследования было сформулировано следующее патологоанатомическое заключение: AL-лямбда амилоидоз подвздошной кишки и ее брыжейки (операционный материал), а также тощей кишки (биопсийный материал).

Обсуждение

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) часто вовлекается в патологический процесс при системном амилоидозе. Согласно эндоскопическим данным,

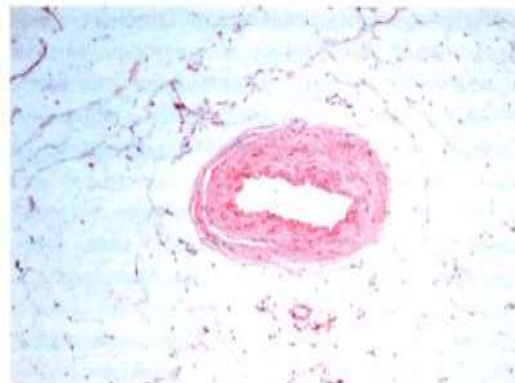
Рис. 3. Отложения амилоида: А, Б – в стенках кровеносных сосудов брыжейки тонкой кишки; В, Г – яблочно-зеленое свечение амилоида при исследовании в поляризованном свете; окраска конго красным, $\times 200$



А (А)

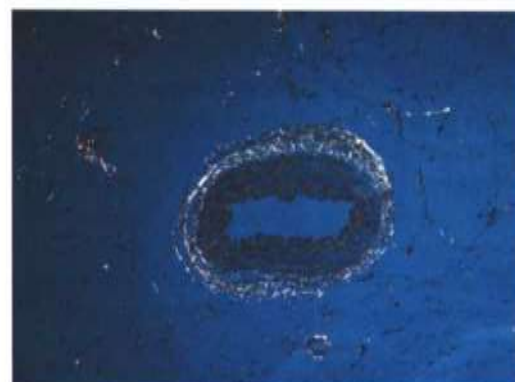
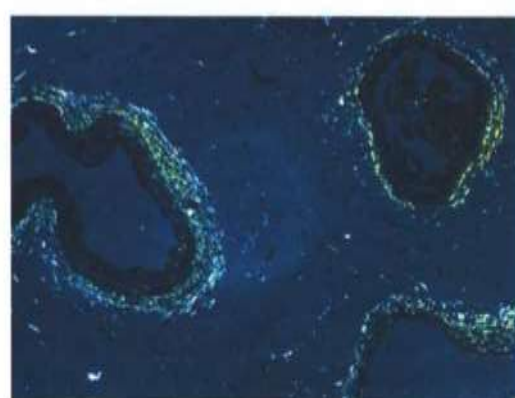
Б (Б)

Fig. 3. Amyloid deposits: A, B – in the walls of the mesenteric vessels of the small intestine; C, D – apple-green birefringence of amyloid deposits under polarized light. Congo red stain, $\times 200$



В (С)

Г (Д)



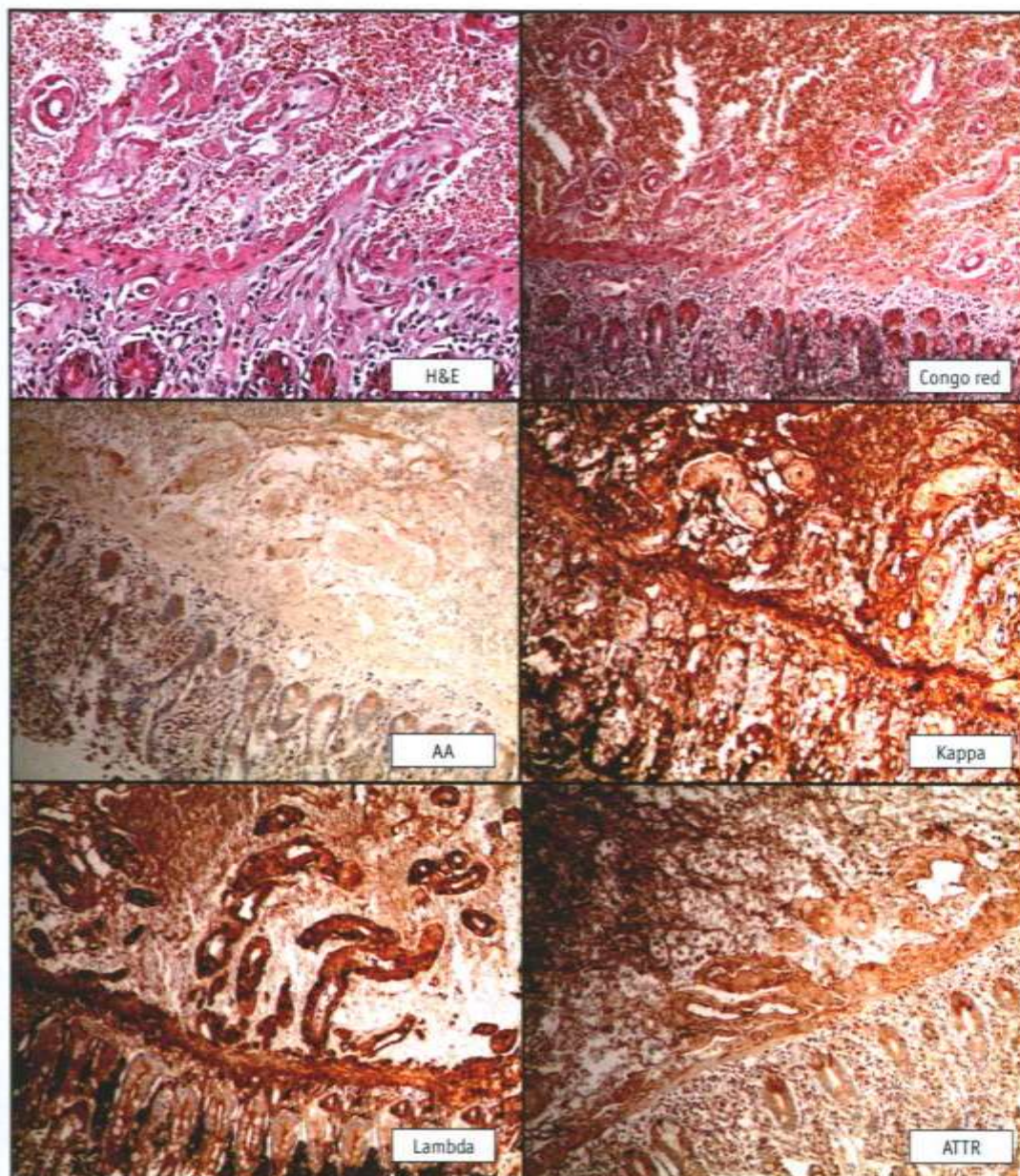


Рис. 4. Иммуногистохимическое типирование амилоидных отложений в резецированном участке подвздошной кишки. В биоптате тонкой кишки гомогенные эозинофильные массы (H&E), при окрашивании конго красным имеющие характерный для амилоида кирпично-красный цвет (Congo red). Отмечена выраженная иммунопозитивная реакция при окраске с антителом к AL-лямбда амилоиду (Lambda); негативная иммунная окраска с антителами к AA-, AL-каппа и транстиретиновому амилоиду (AA, Kappa, ATTR), ×400

Fig. 4. Immunohistochemical typing of amyloid deposits in small intestine. In the biopsy specimen of the small intestine, the homogenous eosinophilic amyloid material is detected (H&E). The amyloid material stained by Congo red shows a typical brick-red color (Congo red). An intense positive reaction with AL-lambda amyloid antibody (Lambda). Negative immune staining with AA-, AL-kappa and transthyretin amyloid antibodies (AA, Kappa, ATTR), ×400

описанным в литературе, амилоидные отложения в органах пищеварения могут отличаться в зависимости от типа амилоида. Так, например, для AA-амилоидоза характерны мелкозернистые отложения, приводящие к хрупкости слизистой оболочки и эрозиям. При AL-амилоидозе аномальный белок обнаруживается в слизистых оболочках, подслизистой основе, *muscularis propria* и визуализируется при эндоскопическом исследовании в виде множественных или единичных полиповидных выпячиваний желто-белого цвета, выступающих складок, кровоизлияний в слизистую оболочку, поверхностных язв, восковидных бляшек и рыхлости слизистой оболочки [4–6]. В представленном клиническом наблюдении при эндоскопическом исследовании амилоидные отложения

имели вид плотного очагового инфильтративного образования с усиленным сосудистым рисунком на поверхности, которая кровоточила при малейшем прикосновении к ней. Такой тип амилоидных отложений характерен для амилоидом – опухолеподобных амилоидных отложений, обнаруживающихся у 3,5% пациентов с амилоидозом, причем не только в пищеварительном тракте, но и в легких, мочевом пузыре, предстательной железе, носоглотке, переднем средостении [7]. С гастроэнтерологической точки зрения амилоидомы бывают единичными или множественными и могут локализоваться во всех отделах пищеварительного тракта, однако чаще всего эти поражения наблюдаются в тонкой или толстой кишке. Хотя механизм, лежащий в основе развития таких опухолеподобных

поражений неясен, наличие амилоидных отложений в сосудистой стенке, которые формируются в дальнейшем в узловые образования, по-видимому, приводит к ишемическим изменениям в кишке.

Амилоиды тонкой кишки обычно диагностируются после резекции из-за возможных осложнений, таких как стриктура кишки или кровотечение, или из-за трудностей в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований. В нашем клиническом наблюдении пациентка была прооперирована по поводу продолжающегося кровотечения из подвздошной кишки, источником которого стали пораженные амилоидными отложениями кровеносные сосуды, расцененные как очаги выраженного ангиоматоза.

Интенсивность кровотечения, обусловленного амилоидными отложениями в ЖКТ, может варьировать от положительного результата анализа кала на скрытую кровь до массивных кровотечений, приводящих к смерти пациента при отсутствии своевременного лечения [8, 9]. Известно несколько механизмов развития кровотечений при амилоидозе ЖКТ [4]:

- 1) кровотечение может возникнуть из-за ишемии кишки, которая обусловлена диффузным отложением амилоида во всех слоях ее стенки, либо в стенках мелких сосудов, питающих кишку. В таком случае возникает диффузная кровоточивость или диффузное подкравливание;
- 2) в связи с образованием язвы, возникающей вторично из-за сильной инфильтрации стенок амилоидными отложениями;
- 3) отложение амилоида в кровеносных сосудах брыжейки и подслизистого слоя кишки может привести к изменению артериального или венозного русла и ломкости (хрупкости) сосудов с последующим кровотечением;
- 4) считается, что дефицит факторов свертывания крови, связанный с развитием амилоидоза,

способствует развитию массивных кровотечений. Согласно литературным данным, приобретенный дефицит фактора X (Стюарта-Прауера) может развиваться у 8,7–14% пациентов с AL-амилоидозом и является важным маркером злокачественного прогрессирования заболевания [10, 11].

В данном наблюдении в резецированном участке тонкой кишки отмечались выраженные амилоидные отложения в стенках интестинальных кровеносных сосудов и ее брыжейки.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложность и многогранность проблемы диагностики амилоидоза тонкой кишки ввиду отсутствия специфической симптоматики и многообразия клинических проявлений. Важным аспектом в диагностике гастроинтестинального амилоидоза является грамотное патологоанатомическое исследование биопсийного или операционного материала, которое позволит вовремя поставить диагноз и поможет клиницистам правильно подобрать патогенетическую терапию.

У пациентов, получающих хирургическое лечение в связи с массивным кровотечением неясной этиологии из тонкой кишки, нельзя забывать об амилоидозе как об одной из причин массивных рецидивирующих кровотечений, развивающихся в результате выраженных амилоидных отложений в стенках интестинальных кровеносных сосудов.

Во всех случаях обнаружения опухолевидных амилоидных отложений следует тщательно проводить дифференциальный диагноз с лимфомой, аденокарциномой и гастроинтестинальными стромальными опухолями. Для окончательного подтверждения диагноза рекомендуется проведение множественных биопсий не только из явно аномальных участков, но и из относительно интактной слизистой оболочки кишки.

Литература

1. Abdullah K.M., Alsuraimi A., Kagbo-Kue S., Vela M. Gastroperesis: an under-recognised manifestation of systemic amyloidosis // *BMJ Case Rep.* 2023. Vol. 16, N 5. Article ID e254634. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-254634> PMID: 37130641; PMCID: PMC10163518.
2. Smeets S., Dedeurwaerdere F., Thomaere E., Houthoff B., D'Huylst L., Wilmes P. et al. Isolated amyloidosis of the gastro-intestinal tract // *Acta Gastroenterol. Belg.* 2022. Vol. 85, N 1. P. 80–84. DOI: <https://doi.org/10.51821/85.1.8499> PMID: 35304997.
3. Yumoto S., Doi K., Higashi T., Shimao Y., Ueda M., Ishihara A. et al. Intra-abdominal bleeding caused by amyloid transthyretin amyloidosis in the gastrointestinal tract: a case report // *Clin. J. Gastroenterol.* 2022. Vol. 15, N 1. P. 140–145. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01551-y> Epub 2021 Nov 19. PMID: 34797488.
4. Chiang H.S., Myung S.J., Yang S.K., Jung H.Y., Lee G.H., Hong W.S. et al. Massive small bowel bleeding in a patient with amyloidosis // *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 59, N 1. P. 126–129. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(03\)02352-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(03)02352-6) PMID: 14722567.
5. Iida T., Yamano H., Nakase H. Systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: diagnosis from endoscopic and histological views // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 33, N 3. P. 583–590. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.13996> PMID: 28940821.
6. Аникина М.С. Эндоскопическая симптоматика гастроинтестинального амилоидоза // *EndoExpert. Электронный журнал.* 2019. № 9 (2). URL: <https://endoexpert.ru/stati/endorskopicheskaya-semiotika-gastrointestinalnogo-amiloidoza/>
7. Talar-Wojnarowska R., Jamrozik K. Intestinal amyloidosis: clinical manifestations and diagnostic challenge // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2021. Vol. 30, N 5. P. 563–570. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/133521> PMID: 33974753.
8. Muchtar E., Dispenzieri A., Magen H., Grogan M., Maurer M., McPhail E.D. et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review // *J. Intern. Med.* 2021. Vol. 289, N 3. P. 268–292. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13169> Epub 2020 Sep 14. PMID: 32929754.

9. Hani A.C., Tobón A., Vargas M.J., Muñoz O.M. Gastrointestinal bleeding as the first manifestation of gastric amyloidoma: a case report // *Rev. Gastroenterol. Mex. (Engl. Ed.)*. 2022. Vol. 87, N 4. P. 503–505. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmexen.2022.06.006> Epub 2022 Jul 6. PMID: 35810094.

10. Gailani D., Wheeler A.P., Neff A.T. Chapter 137. Rare coagulation factor deficiencies // *Hematology*. 7th ed. Elsevier,

2018. P. 2034–2050. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00137-2> ISBN 9780323357623.

11. Patel G., Hari P., Szabo A., Rein L., Kreuziger L.B., Chhabra S., et al. Acquired factor X deficiency in light-chain (AL) amyloidosis is rare and associated with advanced disease // *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 2019. Vol. 12, N 1. P. 1014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.05.002> Epub 2018 Jun 28. PMID: 30879471.

References

1. Abdullah K.M., Alsuraimi A., Kagbo-Kue S., Vela M. Gastroparesis: an under-recognised manifestation of systemic amyloidosis. *BMJ Case Rep.* 2023; 16 (5): e254634. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-254634> PMID: 37130641; PMCID: PMC10163518.

2. Smeets S., Dedeurwaerdere F., Thomaere E., Houthoofd B., D'Huist L., Wimes P., et al. Isolated amyloidosis of the gastrointestinal tract. *Acta Gastroenterol Belg.* 2022; 85 (1): 80–4. DOI: <https://doi.org/10.51821/85.1.8499> PMID: 35304997.

3. Yumoto S., Doi K., Higashi T., Shimao Y., Ueda M., Ishihara A., et al. Intra-abdominal bleeding caused by amyloid transthyretin amyloidosis in the gastrointestinal tract: a case report. *Clin J Gastroenterol.* 2022; 15 (1): 140–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01551-y> Epub 2021 Nov 19. PMID: 34797488.

4. Chang H.S., Myung S.J., Yang S.K., Jung H.Y., Lee G.H., Hong W.S., et al. Massive small bowel bleeding in a patient with amyloidosis. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59 (1): 126–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(03\)02352-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(03)02352-6) PMID: 14722567.

5. Iida T., Yamano H., Nakase H. Systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: diagnosis from endoscopic and histological views. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33 (3): 583–90. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.13996> PMID: 28940821.

6. Anikina M.S. Endoscopic semiotics of gastrointestinal amyloidosis. *EndoExpert. Electronic Journal.* 2019; 9 (2). URL:

<https://endoexpert.ru/statii/endoskopicheskaya-semiotika-gastrointestinalnogo-amiloidoza/> (in Russian)

7. Talar-Wojnarowska R., Jamrozik K. Intestinal amyloidosis: clinical manifestations and diagnostic challenge. *Adv Clin Exp Med.* 2021; 30 (5): 563–70. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/133521> PMID: 33974753.

8. Muchtar E., Dispenzieri A., Magen H., Grogan M., Mauer-mann M., McPhail E.D., et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021; 289 (3): 268–92. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13169> Epub 2020 Sep 14. PMID: 32929754.

9. Hani A.C., Tobón A., Vargas M.J., Muñoz O.M. Gastrointestinal bleeding as the first manifestation of gastric amyloidoma: a case report. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed.)*. 2022; 87 (4): 503–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmexen.2022.06.006> Epub 2022 Jul 6. PMID: 35810094.

10. Gailani D., Wheeler A.P., Neff A.T. Chapter 137. Rare coagulation factor deficiencies. In: *Hematology*. 7th ed. Elsevier, 2018: 2034–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00137-2> ISBN 9780323357623.

11. Patel G., Hari P., Szabo A., Rein L., Kreuziger L.B., Chhabra S., et al. Acquired factor X deficiency in light-chain (AL) amyloidosis is rare and associated with advanced disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019; 12 (1): 1014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.05.002> Epub 2018 Jun 28. PMID: 30879471.

Особенности хирургического лечения пациента с раком желудка при частичной транспозиции внутренних органов (*situs inversus*)

Семенков А.В.^{1,2}, Хитров Н.В.¹, Степанова Е.А.¹, Скугарев А.Л.¹, Пазенко С.Е.²

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ
Семенков Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, руководитель онкологического отделения хирургических методов лечения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)
E-mail: semenkov@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7365-6081>

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

Транспозиция внутренних органов (ТВО) (*situs inversus viscerum*) – редкая врожденная аномалия, характеризующаяся обратным (зеркальным) расположением внутренних органов. В силу редкости данной аномалии развития анализ литературы демонстрирует единичные публикации о хирургическом лечении больных со злокачественными новообразованиями различных первичных локализаций у пациентов с *situs inversus viscerum*. В статье представлен клинический случай хирургического лечения больного раком желудка при частичной транспозиции внутренних органов.

Ключевые слова:

рак желудка; дистальная субтотальная резекция желудка; транспозиция внутренних органов; *situs inversus viscerum*

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Семенков А.В., Хитров Н.В., Степанова Е.А., Скугарев А.Л., Пазенко С.Е. Особенности хирургического лечения пациента с раком желудка при частичной транспозиции внутренних органов (*situs inversus*) // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 144–148. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-144-148>

Статья поступила в редакцию 23.05.2023. Принята в печать 25.08.2023.

CORRESPONDENCE

Alexey V. Semenov – MD, Head of Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); Professor at the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)
E-mail: semenkov@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7365-6081>

Peculiarities of surgical treatment of a patient with gastric cancer with partial transposition of internal organs (*situs inversus*)

Semenkov A.V.^{1,2}, Khitrov N.V.¹, Stepanova E.A.¹, Skugarev A.L.¹, Pazenko S.E.²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 129110, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Transposition of internal organs (*situs inversus viscerum*) is a rare congenital anomaly with a reverse (mirror) arrangement of internal organs. Due to the rarity of the anomaly, there are rare publications on the surgical treatment of patients with malignant neoplasms of various primary localizations in patients with *situs inversus viscerum*. A clinical case of surgical treatment of gastric cancer with transposition of internal organs is presented.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Semenov A.V., Khitrov N.V., Stepanova E.A., Skugarev A.L., Pazenko S.E. Peculiarities of surgical treatment of a patient with gastric cancer with partial transposition of internal organs (*situs inversus*). Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (3): 144–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-144-148> (in Russian)

Received 23.05.2023. Accepted 25.08.2023.

Keywords:

gastric cancer; distal subtotal resection of the stomach; organ transposition; *situs inversus viscerum*

Транспозиция внутренних органов (ТВО) (*situs inversus viscerum*) – редкая врожденная аномалия, характеризующаяся обратным (зеркальным) расположением внутренних органов [1]. При *situs inversus* сердце находится с правой стороны, печень расположена слева, желудок – справа. Различают полную ТВО, при которой все органы брюшной и грудной полостей расположены зеркально, и частичную, при которой инвертированы отдельные органы или органы одной полости тела [2]. Если при транспозиции внутренних органов сердце находится слева, то данное состояние называют транспозицией внутренних органов с левокардией, этот вариант анатомии встречается значительно реже [3]. Тотальная транспозиция внутренних органов, как правило, не сопровождается патологией самих органов и нарушением их функции. При частичной транспозиции внутренних органов нередко встречаются врожденные пороки сердца, отсутствие селезенки, атрезия желчных протоков и др. [4].

Распространенность *situs inversus* составляет от 1:10 000 до 1:20 000 новорожденных, при этом

соотношение мужского и женского пола 3:2 [5–7]. Данное состояние является результатом нарушения реализации лево-правосторонней асимметрии во внутриутробном периоде, при этом генетическая причина не идентифицируется и закономерности наследования в большинстве случаев не подтверждаются.

Первое сообщение о транспозиции печени и селезенки датировано 1600 г., когда при аутопсии Фабрициус впервые выявил данную патологию у человека [8], а в 1897 г. Вехсемейер впервые продемонстрировал транспозицию внутренних органов на рентгенограмме [9–11].

Нетипичная анатомия определяет особенности хирургического пособия у пациентов с *situs inversus* при развитии злокачественных новообразований различных первичных локализаций. В настоящее время увеличивается количество публикаций, посвященных особенностям хирургического лечения больных с ТВО. Вариант анатомии и связанные с этим технические особенности выполнения хирургического лечения поддерживают интерес к данным наблюдениям.

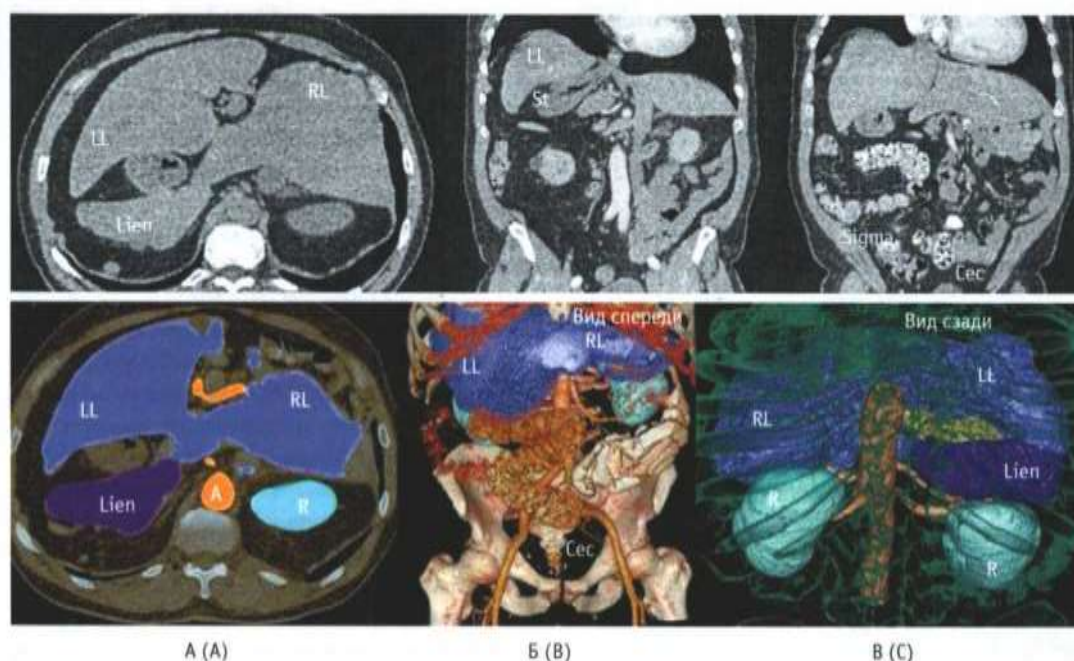


Рис. 1. Результаты компьютерной томографии (КТ) брюшной полости (нативное исследование и 3D-реконструкция). При КТ брюшной полости (представлена артериальная фаза мультифазного сканирования, 3D-реконструкция) определяется полное зеркальное отражение органов брюшной полости: А – аксиальное изображение: цветом выделены селезенка (Lien), печень (левая доля – LL, правая доля – RL) аорта (А) и почка (R); Б – вид спереди: толстая кишка расположена справа, причем купол слепой кишки (Cec) – в левой части живота. Вся тонкая кишка находится слева. Печень (цвет, как на изображении А) – занимает центральные отделы эпигастрия; В – вид сзади, между печенью и селезенкой (цвета, как на изображении А) виден свод желудка (желтый цвет)

Fig. 1. CT scan of the abdominal cavity (native study and 3D reconstruction). Arterial phase of multiphase scanning, 3D reconstruction. The mirror arrangement of the abdominal organs is determined: А – axial image (spleen (Lien), liver (left lobe – LL, right lobe – RL) are highlighted in color) aorta (A) and kidney (R); Б – front view: the large intestine is located on the right, the dome of the caecum (Cec) is on the left side of the abdomen. The entire small intestine is on the left. The liver (color as in the image А) – occupies the central sections of the epigastrium; C – back view: between the liver and spleen (colors as in image А) the fornix of the stomach is visible (yellow)

Рис. 2. Интраоперационное фото. Желудок раздут воздухом при ЭГДС с разметкой. LL – левая доля печени; A – антральный отдел желудка в подпеченочном пространстве (кардиальный отдел желудка и тело в правом поддиафрагмальном пространстве под левой долей печени); Ves – желчный пузырь; I – петли тонкой кишки под правой долей печени (RL)



Fig 2. Intraoperative photo. The stomach is inflated with air during endoscopy. LL – left lobe of the liver; A – antrum of the stomach in the subhepatic space (cardiac stomach and body in the right subdiaphragmatic space under the left lobe of the liver); Ves – gallbladder; I – loops of the small intestine under the right lobe of the liver (RL)

В силу редкости наблюдения *situs inversus* анализ литературы демонстрирует единичные публикации о хирургическом лечении этих больных со злокачественными новообразованиями разных органов.

В статье представлено клиническое наблюдение лечения больного раком желудка при частичной транспозиции внутренних органов с левокардией.

Клиническое наблюдение

Пациент, 71 год, обследован по месту жительства в связи с появлением жалоб на периодические боли в эпигастрии. При проведении эзогастроудоденоскопии (ЭГДС) выявлено эпителиальное новообразование дистальной трети тела желудка по большой кривизне размерами 15×7 мм. Выполнена биопсия. При гистологическом исследовании биопсийного материала выявлена аденокарцинома желудка G1. Дообследован, данных за поражение регионарных лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов не получено. Поставлен диагноз «рак желудка T1N0M0, I стадия».

Рис. 3. Интраоперационная фотография. Аппаратное пересечение двенадцатиперстной кишки, которая расположена позади структур печеночно-двенадцатиперстной связки. P – привратник; D – двенадцатиперстная кишка; PV – воротная вена



Fig. 3. Intraoperative photo. Cutting the duodenum. The duodenum is located behind the structures of the hepatoduodenal ligament. P – pylorus; D – duodenum; PV – portal vein

При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости выявлена инверсия внутренних органов. Желудок (St) расположен поддиафрагмально справа между левой долей печени (LL) и селезенкой (Lien) (рис. 1). Также обращает на себя внимание удлинённая толстая кишка, расположенная атипично. Купол слепой кишки (Cec) визуализировался в левой подвздошной области, сигмовидная кишка (Sigma) справа. Транспозиция внутренних органов у больного выявлена впервые, до этого пациент не отмечал каких-либо жалоб и особенностей в состоянии здоровья. Больной консультирован на онкологическом консилиуме, где рекомендовано проведение хирургического лечения.

В рамках предоперационного обследования у пациента выявлены синдром слабости синусового узла, синусовая брадикардия с эпизодами замещающего ритма из атриовентрикулярного (AB) соединения, пресинкопальные состояния, в связи с чем пациент госпитализирован в отделение нарушения ритма сердца ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», где выполнена имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС). Сразу после имплантации ЭКС пациент госпитализирован в онкологическое абдоминальное и торакальное отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», где выполнены лапаротомия, дистальная субтотальная резекция желудка, холецистэктомия.

Интраоперационно подтверждена транспозиция внутренних органов. Желудок вместе с большим сальником располагался между задним сводом правого купола диафрагмы и левой долей печени, расположенной в правом поддиафрагмальном пространстве (рис. 2). Илеоцекальный отдел кишечника располагался в левой подвздошной области, сигмовидная кишка – справа.

Для адекватного доступа к желудку выполнена мобилизация печени. С техническими особенностями, обусловленными малой мобильностью желудка, его нетипичным положением, нахождением в узком анатомическом пространстве – за левой долей печени в правом поддиафрагмальном пространстве, выполнена мобилизация последнего. Интраоперационно выполнена ЭГДС с разметкой опухоли. Отмечено расположение двенадцатиперстной кишки позади структур печеночно-двенадцатиперстной связки (рис. 3).

Выполнена дистальная субтотальная резекция желудка, лимфаденэктомия D1+. Операция завершилась формированием гастроэнтероанастомоза (рис. 4) с межкишечным анастомозом по Брауну.

Больной вертикализирован и активизирован на 1-е сутки после операции. На 5-е сутки выполнена рентгенография верхних отделов ЖКТ: при приеме водорастворимого контраста последний

свободно поступает в культю желудка, расположенную под правым куполом диафрагмы, эвакуация из него своевременная, затеков не выявлено (рис. 5). Назогастральный, назоинтестинальный зонды удалены, начато энтеральное питание.

Послеоперационный период протекал без осложнений, больной выписан на 8-е сутки. При патологистологическом исследовании: внутрислизистая аденокарцинома низкой степени злокачественности, с минимальной инвазией в мышечную пластинку слизистой оболочки (pT1a), без поражения лимфатических узлов (pN0), без периневральной и периваскулярной инвазии (Pn0, LV0), в краях резекции без опухолевого роста (R0). Больной повторно консультирован на онкологическом консилиуме, где рекомендовано динамическое наблюдение.

Обсуждение

Наблюдение рака желудка у пациента с частичной ТВО демонстрирует не только особенности проведения хирургического пособия в условиях нестандартного взаиморасположения внутренних органов, но и необходимость выполнения операции в достаточном объеме, соответствующем стадии онкологического заболевания и локализации опухоли. При этом достаточный объем лимфодиссекции и резекции органа регламентирован существующими клиническими рекомендациями по онкологии и не должен подвергаться редукции вследствие анатомических особенностей.

Приведенный пример отражает стандартизацию лечения пациента с раком желудка при редком, нестандартном варианте анатомии. Излишняя хирургическая травматизация при чрезмерной лимфодиссекции сопряжена с рисками послеоперационных осложнений, в то время как ее недостаточный объем может быть причиной нерадикального лечения. Учитывая особенности анатомии, объем лимфодиссекции у данного пациента обсуждался как процессе предоперационной подготовки, так и во время операции. Достаточность лимфодиссекции в объеме D1+ подтверждена гистологическим исследованием.

Особенности анатомии инициировали обсуждение гипотетических рисков послеоперационных осложнений, учитывая расположение культи желудка и формирование гастроэнтероанастомоза в узком анатомическом пространстве между сводом правого купола под печенью с возможной компрессией анастомоза и культи желудка. Обсуждались возможные риски хирургических осложнений и нарушения эвакуаторной функции. На практике предполагаемые осложнения не реализовались.



Рис. 4. Интраоперационная фотография. Гастроэнтероанастомоз (белая стрелка); LL – левая доля печени; St – культя желудка; I – отводящая петля тонкой кишки

Fig. 4. Intraoperative photograph. Gastroenteroanastomosis (white arrow); LL – left lobe of the liver; St – stomach stump; I – efferent loop of the small intestine



Рис. 5. Рентгенография верхних отделов желудочно-кишечного тракта с контрастированием. 5-е сутки послеоперационного периода (St – культя желудка в правом поддиафрагмальном пространстве; I – отводящая петля кишки)

Fig. 5. Radiography of the upper gastrointestinal tract with contrast. 5th postoperative day (St – gastric stump in the right subdiaphragmatic space; I – efferent bowel loop)

Течение послеоперационного периода штатное, больной вертикализирован на 1-е сутки. Эвакуаторные нарушения не выявлены, функция желудочно-кишечного тракта восстановлена. Больной выписан из стационара на 8-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении отражено хирургическое лечение рака желудка у пациента с частичной ТВО. Последняя не повлияла на запланированный объем операции и лишь внесла некоторые коррективы в особенности хирургического пособия. Вариантная анатомия, в том числе *situs inversus*, определяет персонифицированное планирование собственно технических аспектов операции, не отменяя необходимости соблюдения онкологических принципов онкохирургических вмешательств, в том числе достаточный объем лимфодиссекции в соответствии со стадией заболевания.

Литература

1. Анатомия человека. Т. 1 / под ред. М.Р. Сапина. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина, 1991. 466 с.
2. Liberthson R.R., Hastreiter A.R., Sinha S.N., Bharati S., Novak G.M., Lev M. Levocardia with visceral heterotaxy – isolated levocardia: pathologic anatomy and its clinical implications // *Am. Heart J.* 1973. Vol. 85, N 1. P. 40–54. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(73\)90524-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(73)90524-3) PMID: 4682005.
3. Лимаренко М.П., Бордюгова Е.В., Смирнова Т.В., Власенко А.И. Клинический случай сочетания врожденного порока сердца и обратного расположения внутренних органов у подростка // *Здоровье ребенка*. 2015. № 3 (63). С. 113–117.
4. Fonkalsrud E.W., Tompkins R., Clatworthy H.W. Abdominal manifestations of situs inversus in infants and children // *Arch. Surg.* 1966. Vol. 92, N 5. P. 791–795. DOI: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1966.01320230139025>
5. Полянский И.Ю. Лапароскопическая холецистэктомия у больной с полным обратным расположением внутренних органов // *Arta Medica*. 2015. № 1. С. 50–51.
6. Dolk H., Loane M., Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. Vol. 686.

- P. 349–364. DOI: https://doi.org/10.1007/978-90-481-9485-8_20 PMID: 20824455.
7. EUROCAT. European Platform on Rare Disease Registration. URL: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence> (date of access May 29, 2020).
8. Sherk H.H. Total transposition of viscera // *Trans. South. Surg. Assoc.* 1922. Vol. 34. P. 255.
9. Cartwright S.L., Knudson M.P. Evaluation of acute abdominal pain in adults // *Am. Fam. Physician*. 2008. Vol. 77, N 7. P. 971–978. PMID: 18441863.
10. Oh J.S., Kim K.W., Cho H.J. Left-sided appendicitis in a patient with situs inversus totalis // *J. Korean Surg. Soc.* 2012. Vol. 83, N 3. P. 175–178. DOI: <https://doi.org/10.4174/jkss.2012.83.3.175> Epub 2012 Aug 27. PMID: 22977765; PMCID: PMC3433555.
11. Mayo C.W., Rice R.G. Situs inversus totalis: a statistical review of data on 76 cases with special reference to disease of the biliary tract // *Arch. Surg.* 1949. Vol. 58, N 5. P. 724–730. PMID: 18152884.

References

1. Human anatomy. Vol. 1. In: M.R. Sapin (ed.). 2nd ed., revised and additional. Moscow: Meditsina, 1991: 466 p. (in Russian)
2. Liberthson R.R., Hastreiter A.R., Sinha S.N., Bharati S., Novak G.M., Lev M. Levocardia with visceral heterotaxy – isolated levocardia: pathologic anatomy and its clinical implications. *Am Heart J.* 1973; 85 (1): 40–54. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(73\)90524-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(73)90524-3) PMID: 4682005.
3. Limarenko M.P., Bordyugova E.V., Smirnova T.V., Vlasenko A.I. Clinical case of a combination of congenital heart disease and the reverse location of internal organs in a teenager. *Zdorov'e rebenka [Child Health]*. 2015; 3 (63): 113–7. (in Russian)
4. Fonkalsrud E.W., Tompkins R., Clatworthy H.W. Abdominal manifestations of situs inversus in infants and children. *Arch Surg.* 1966; 92 (5): 791–5. DOI: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1966.01320230139025>
5. Polyansky I.Yu. Laparoscopic cholecystectomy in a patient with a complete reverse arrangement of internal organs. *Arta Medica*. 2015; (1): 50–1. (in Russian)

6. Dolk H., Loane M., Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 686: 349–64. DOI: https://doi.org/10.1007/978-90-481-9485-8_20 PMID: 20824455.
7. EUROCAT. European Platform on Rare Disease Registration. URL: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence> (date of access May 29, 2020).
8. Sherk H.H. Total transposition of viscera. *Trans South Surg Assoc.* 1922; 34: 255.
9. Cartwright S.L., Knudson M.P. Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician.* 2008; 77 (7): 971–8. PMID: 18441863.
10. Oh J.S., Kim K.W., Cho H.J. Left-sided appendicitis in a patient with situs inversus totalis. *J Korean Surg Soc.* 2012; 83 (3): 175–8. DOI: <https://doi.org/10.4174/jkss.2012.83.3.175> Epub 2012 Aug 27. PMID: 22977765; PMCID: PMC3433555.
11. Mayo C.W., Rice R.G. Situs inversus totalis: a statistical review of data on 76 cases with special reference to disease of the biliary tract. *Arch Surg.* 1949; 58 (5): 724–30. PMID: 18152884.

Смешанный плесневый микоз кожи и мягких тканей ягодичных областей как осложнение пластической операции липофилинга у иммунокомпетентной пациентки молодого возраста (клинический случай и обзор литературы)

Оболенский В.Н.^{1,2}, Бурова С.А.³, Чапарьян Б.А.¹, Фефелов С.А.¹, Каштанова А.А.⁴, Горбачева Ю.В.⁴

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы», 115280, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

³ Общероссийская общественная научная организация «Национальная академия микологии», 103104, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Российская Федерация

Представлен обзор данных литературы (ресурс PubMed) по проблематике риска осложнений процедуры липофилинга с подробным анализом классификации, патогенеза, методов диагностики и алгоритмов лечения двух наиболее опасных видов инвазивных плесневых микозов: аспергиллеза и мукомикоза, а также их сочетания. Приведен клинический пример лечения пациентки с обширным инвазивным микозом (аспергиллез + мукомикоз) тазового пояса после липофилинга ягодич в раннем послеоперационном периоде; период наблюдения составил 1 год.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Оболенский В.Н., Бурова С.А., Чапарьян Б.А., Фефелов С.А., Каштанова А.А., Горбачева Ю.В. Смешанный плесневый микоз кожи и мягких тканей ягодичных областей как осложнение пластической операции липофилинга у иммунокомпетентной пациентки молодого возраста (клинический случай и обзор литературы) // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 149–160. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-149-160>

Статья поступила в редакцию 27.05.2023. Принята в печать 28.08.2023.

Mixed mold mycosis of the skin and soft tissues of the gluteal regions as a complication of lipofilling plastic surgery in an immunocompetent young patient (clinical case and literature review)

Obolensky V.N.^{1,2}, Burova S.A.³, Chaparyan B.A.¹, Fefelov S.A.¹, Kashtanova A.A.⁴, Gorbacheva Yu.V.⁴

¹ City Clinical Hospital # 13, 115280, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

³ All-Russian Public Scientific Organization "National Academy of Mycology", 103104, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 129110, Moscow, Russian Federation

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Оболенский Владимир Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением гнойной хирургии № 3 ГБУЗ ГКБ № 13 ДЗМ; доцент кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Российская Федерация) E-mail: gkb13@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-1276-5484>

Ключевые слова:

липофилинг; осложнения липофилинга; кожа; инвазивный микоз; аспергиллез; мукомикоз

CORRESPONDENCE

Vladimir N. Obolenskiy – MD, Head of the Septic Surgery Unit, City Hospital # 13; Associate Professor of the Department of General Surgery and Radiation Diagnostics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russian Federation)
E-mail: gkb13@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1276-5484>

Keywords:

lipofilling; complications of lipofilling; skin; invasive mycosis; aspergillosis; mucormycosis

The authors reviewed the literature data (PubMed resource) on the risk of complications of the lipofilling procedure, studied in detail the classification, pathogenesis, diagnostic methods and treatment algorithms for the two most dangerous types of invasive mold mycoses: aspergillosis and mucormycosis, as well as their combinations. A clinical example of the treatment of a patient with extensive invasive mycosis (aspergillosis + mucormycosis) of the pelvic girdle after lipofilling buttocks in the early postoperative period is given; the observation period was 1 year.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Obolenskiy V.N., Burova S.A., Chaparyan B.A., Fefelov S.A., Kashtanova A.A., Gorbacheva Yu.V. Mixed mold mycosis of the skin and soft tissues of the gluteal regions as a complication of lipofilling plastic surgery in an immunocompetent young patient (clinical case and literature review). *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023; 11 (3): 149–60. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-149-160> (in Russian)

Received 27.05.2023. **Accepted** 28.08.2023.

Липофилинг – пластическая операция, заключающаяся в инъекционной трансплантации жировой ткани для достижения лучших контуров и коррекции анатомических особенностей лица и тела. Относится к категории малотравматичных операций; это пересадка аутологичного жира в область ягодиц, груди или других областей без применения имплантатов. По данным Международного общества эстетической и пластической хирургии (The International Society of Aesthetic Plastic Surgery, ISAPS), ежегодно по всему миру выполняется около 300 000 процедур липофилинга [1].

Операция проводится в 3 этапа: 1) сбор жира с донорского участка липосакционным способом; 2) очистка изъятой жировой ткани; 3) введение очищенного жира специальной иглой в нужный участок тела.

Как любое хирургическое вмешательство, липофилинг имеет риск возникновения ряда осложнений.

1. Эстетические: образование бугристости кожи, асимметрия контуров из-за неравномерной адаптации введенного жира.

2. Инфекционные: пульсирующие болевые ощущения, гиперемия и отек кожи, гнойное воспаление тканей в зоне проколов, некротизирующий фасциит, грибковая инфекция, сепсис.

3. Другие осложнения: нарушение чувствительности кожи, атрофия пересаженных жировых клеток, гранулематозное воспаление, гематомы и серомы в местах забора жира, некроз, рубцы, аллергическая реакция на анестезию, перфорация внутренних органов, жировая эмболия, образование тромбов, травматизация седалищного нерва.

Одними из специфических методов профилактики являются использование одноразовых канюль, применение «закрытого контура» при заборе жира

в липоколлектор и его дальнейшее перемещение с помощью вспомогательных систем без или с минимальным контактом с воздухом, а также интраоперационно дополнительная обработка вводимой в ткани канюли раствором повидон-йода непосредственно перед липофилингом и добавление антибиотиков в липоаспират [2–6].

Инвазивный микоз – это тяжелое поражение мягких тканей и внутренних органов плесневыми или дрожжевыми грибами, как правило, у иммунокомпрометированных пациентов. Основными возбудителями инвазивных микозов выступают *Aspergillus spp.* и *Candida spp.*, однако в последнее время все более актуальными становятся инфекции, вызванные мукормицетами (*Mucorales*). Для инвазивного аспергиллеза и мукормикоза характерны сходные факторы риска и некоторые клинические признаки, но есть и различия в методах диагностики и лечения. Основными методами диагностики этих инвазивных микозов остаются прямая микроскопия и культуральное исследование биосубстратов, но особенно информативно гистологическое исследование. Летальность при диссеминированном аспергиллезе достигает 60–90%. Уровень летальности при мукормикозе в целом (все формы) составляет примерно 50%, но при диссеминированной патологии или поражении головного мозга на фоне нейтропении показатель возрастает почти до 100%. При мукормикозе кожи уровень смертности ниже, а именно около 38% [7–19].

В опубликованных обзорах авторы выделяют 6 основных клинических форм мукормикоза: рино-орбитальный, рино-орбито-церебральный, легочный, кожный, гастроинтестинальный, другие редкие формы [20–34]. Поражение кожи среди всех локализаций мукормикоза составляет 6–25%, для него характерен контактный путь инфицирования,

в том числе при ожогах, венопункциях, пластических операциях и пр. [35–40]. Мукормицеты прорастают и инвазируют своими гифами (мицелием) ткани и сосуды, повреждая эндотелий сосудов с помощью собственных рецепторов, что способствует образованию некроза, тромбов в коже и тканях. Впоследствии это может привести к развитию диссеминации грибковой инфекции и полиорганной дисфункции [13, 41–45].

Факторами риска развития аспергиллеза и мукормикоза являются: изменение иммунной системы, в том числе вызванное ВИЧ или SARS-CoV-2; нейтропения, онкогематология, трансплантация; приобретенное снижение иммунитета в результате активной стероидной терапии; неконтролируемый сахарный диабет, диабетический кетоацидоз; гемохроматоз (повышенный уровень железа в сыворотке крови); сопутствующие заболевания и иммуносупрессия; длительное пребывание на искусственной вентилляции легких; острый респираторный дистресс-синдром, гормонотерапия и др. [46–64].

Все чаще появляются публикации о смешанной грибковой плесневой инфекции у постковидных больных. Так, Yasmine Benhadid-Brahmia и соавт. описали 38 пациентов с одновременной инвазией аспергилл и мукормицет в органы и ткани. Авторы отмечают, что в 34% случаев первоначально был диагностирован только аспергиллез, больные получали вориконазол, который не работает против мукормицет, с опозданием выявили мукормикоз. В результате, летальность составила 37% [65].

Диагноз аспергиллеза и мукормикоза устанавливают в соответствии с критериями Европейской организации по изучению и лечению рака 2008 г. (European Organization for Research and Treatment Cancer, EORTC) [66]. В настоящее время конкретные специфические биомаркеры для выявления мукормикозной инфекции отсутствуют. Роль теста на уровень галактоманна и β -D-глюкана в бронхоальвеолярном лаваже, хорошо изученная и применяемая при аспергиллезе, для мукормикоза не подтверждена [67]. Для выявления мукормицет из образцов биоматериалов готовят препараты с 10% раствором KOH с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлюор белый). Окрашенный препарат просматривают в люминесцентном микроскопе, диагноз ставят при выявлении широкого лентовидного несептированного мицелия, ветвящегося под тупым, острым или под углом 90°. Важный и информативный метод диагностики – гистологическое исследование инфицированного биоптата, участков некротизированной ткани. Для выявления мицелия грибов в тканях препараты окрашивают гематоксилином и эозином по методу Гомори–Грокотта и, главное, проводят

PAS-реакцию для выявления гликогена, мукополисахаридов, гликопротеинов клеточной стенки гриба. Мицелий (гифы) мукормицет в гистологическом препарате имеет характерные черты: толстый гиалиновый широкий (≥ 5 мкм), длинный (до 20–50 мкм) и несептированный. Для мукормицет типична неравномерная изогнутость мицелия (ветвление) под тупым, прямым или острым углом, иногда он раздвоенный в виде лент. Из-за поперечного среза при приготовлении гистологического препарата мукормицеты часто выглядят как коккоподобные фрагменты. Мицелий аспергилл более тонкий, с септами (перегородками) и не имеет характерной для мукормицет ветвистости [68–69].

Лечение аспергиллеза и мукормикоза из-за поздней диагностики остается сложной задачей, так как грибковая диссеминация распространяется очень быстро. Задержка лечения, например, мукормикоза приводит к экспоненциальному росту уровня смертности с 35 до 100%. Высокий уровень смертности больных мукормикозом связан не только с неспособностью иммунной системы успешно противостоять агрессивной грибковой инфекции, но и с устойчивостью мукормицетов к большинству используемых в настоящее время антифунгальных препаратов [70–76]. Широкое хирургическое удаление инфицированных некротических тканей является неотъемлемой составной частью лечения мукормикоза кожи [77–78]. Варианты медикаментозного лечения мукормикоза включают введение липосомального AmB или липидного комплекса AmB (амфолип) в качестве основного режима лечения. Хорошо зарекомендовал себя современный антимикотик изавуконазол. Применяется также препарат второго ряда – позаконазол, иногда в комбинации с эхинокандинами [79–83].

Клиническое наблюдение (2022–2023 гг.)

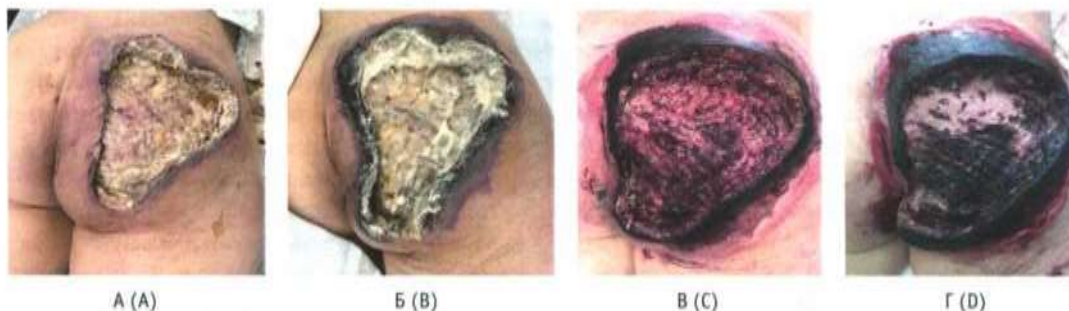
Пациентка С., 32 года, 12.04.2022 поступила в стационар в экстренном порядке с жалобами на боли в правой ягодичной области.

Анамнез заболевания: 28.03.2022 – липофилинг в ягодичных областях. На 2-е сутки после липофилинга пациентка отметила выраженный болевой синдром в области правой ягодицы, в связи с чем выполняла аппликации мази Левомеколь и линимента бальзамического по Вишневскому. Болевой синдромом усиливался, и 12.04.2022 была вызвана бригада скорой медицинской помощи.

Анамнез жизни: хронические заболевания отрицает. Аллергические реакции отрицает. Наследственность не отягощена. Прививки: COVID-19 – привита. Перенесенные заболевания, инфекции и травмы отрицает. Перенесенные операции: имплан-

Рис. 1. Фото раны:
А – 21.04.2022;
Б – 25.04.2022;
В – 30.04.2022;
Г – 04.05.2022

Fig. 1. Photo of the wound:
A – on April 21, 2022;
B – on April 25, 2022;
C – on April 30, 2022;
D – on May 04, 2022



тация молочных желез в 2018 г., абдоминопластика в январе 2022 г., липофилинг 28.03.2022. Лекарственные препараты не принимает. Вредные привычки отрицает.

Осмотр при поступлении: кожные покровы обычной окраски, частота дыхательных движений 18 в минуту, пульс 78 в минуту, артериальное давление 130/70 мм рт.ст., язык влажный, живот не вздут, мягкий, безболезненный, мочеиспускание не нарушено.

Местный статус: плотный инфильтрат правой ягодицы в области верхненаружного и верхне-внутреннего квадрантов с гиперемией кожи, болезненный при пальпации; очагов размягчений, флюктуации нет. Диагноз приемного отделения: воспалительный инфильтрат правой ягодицы. Рентгенография органов грудной клетки: без патологии. Электрокардиограмма – норма. Ультразвуковое исследование (УЗИ) ягодицы: генерализованный распространенный отек подлежащих тканей правой ягодицы без признаков ограничения процесса. Лабораторные показатели при поступлении: снижение гемоглобина до 71 г/л (при норме 120); лейкоцитоз – $31,0 \times 10^9/\text{л}$ (при норме 4–9) со сдвигом влево; эозинофилы – 3%; тромбоцитоз – $584 \times 10^9/\text{л}$ (при норме 180–320); значительное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) – до 336 мг/л (при норме 0–5); общий белок – 60,6 г/л (при норме 65–84). Тест на COVID-19 – отрицательный.

Учитывая выраженные признаки системной воспалительной реакции и интоксикационного синдрома, начата эмпирическая антибактериальная терапия амоксициллином + клавулановой кислотой; пациентка оперирована в экстренном порядке: вскрыт инфильтрат ягодицы и выявлен некроз подкожной клетчатки, фасции и мышц; произведена некрэктомия в пределах визуально здоровых тканей. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) на следующий день после поступления (13.04.2022) – признаки инфильтративно-воспалительных изменений мягких тканей правой ягодицы и верхней трети правого бедра. Выполнены повторные некрэктомии 14.04.2022 и 19.04.2022. Однако воспалительный процесс прогрессировал, выявлялось расширение зоны поражения. При каждом вмешательстве проводили забор материала для микробиологиче-

ского и гистологического исследований. В раневом отделяемом от 15.04.2022 и 19.04.2022 роста микрофлоры не выявлено. Проводили местное лечение антисептиками и перевязки с мазью Левомеколь. Ввиду неэффективности антибиотикотерапии и с учетом клинических проявлений (рис. 1А) заподозрен инвазивный микоз и 21.04.2022 назначен флуконазол, который не оказал положительного эффекта. Проведена смена препаратов антибактериальной терапии на меропенем + ванкомицин – также без эффекта. 24–27.04.2022: компьютерная томография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, эхокардиография патологии не выявили.

В связи с отрицательной локальной динамикой (рис. 1Б) и интоксикационным синдромом через 2 нед от поступления, 25.04.2022 пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии гнойно-септического профиля. Гистология биоптата 25.04.2022 и 26.04.2022: некроз. Цитология отпечатка 26.04.2022: обнаружены нити мицелия плесневого гриба без идентификации до вида. Грибковый налет на ране имел белый и зеленоватый оттенок. Учитывая плесневый характер микоза, флуконазол, который не работает при плесневых микозах, заменен на анидулафунгин. 27.04.2022 получен результат микробиологического исследования биоматериала из очага поражения: *Acinetobacter baumannii* 10^1 Multi-R + *Klebsiella pneumoniae* 10^1 Multi-R + *E. coli* 10^1 Multi-R + *Aspergillus fumigatus* 10^2 . Противогрибковая терапия скорректирована в пользу вориконазола, а антибактериальная – в пользу цефоперазона + сульбактама; местно рана обработана фукорцином. К началу мая аспергиллезная плесень белого цвета визуально в ране не определялась, однако некроз черного цвета прогрессировал (рис. 1В, Г); 29.04.2022 вновь выполнена некрэктомия. В лабораторных показателях анемия, лимфоцитопения, эозинофиллез, тромбоцитоз, гипопроteinемия, уровень прокальцитонина в крови – 1,7 нг/мл (при норме 0,5).

Проведена консультация с микологом проф. С.А. Буровой, которая заподозрила мукормикоз ягодичной области, все гистологические препа-

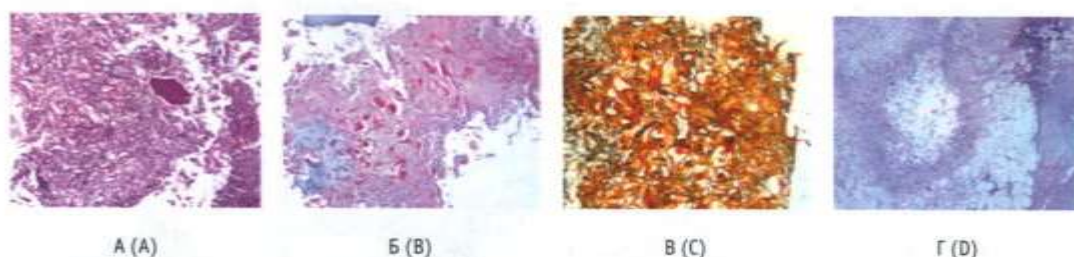


Рис. 2. Гистологические препараты пациентки (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского): А – тонкий септированный мицелий *Aspergillus* в лейкоцитарном инфильтрате; Б – окраска: PAS, $\times 200$. Виден широкий PAS-позитивный крупный несептированный двухконтурный мицелий мукормицет лентовидной и коккоподобной формы; В – окраска: импрегнация серебром по Гомори. Хорошо виден позитивно окрашенный, широкий, с неравномерной изогнутостью мицелий мукормицет; Г – окраска: гематоксилином и эозином, $\times 50$. Фрагмент фиброзно-жировой ткани с участком некроза, среди детрита определяются скопления тонкого септированного мицелия *Aspergillus* и крупного несептированного двухконтурного мицелия *Mucorales*

Fig. 2. Histological preparations of the patient [Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)]: А – thin septated *Aspergillus* mycelium in leukocyte infiltrate; Б – staining PAS, magnification $\times 200$. A wide PAS is visible – a positive large non-septated double-circuit mycelium of mucormycete of ribbon-like and cocci-like shape; В – staining: silver impregnation according to Gomori. The positively stained wide mycelium of mucormycetes with uneven curvature is clearly visible; Д – staining – hematoxylin + eosin, magnification $\times 50$. A fragment of fibrous-adipose tissue with a necrosis area, accumulations of thin septate *Aspergillus* mycelium and large unseptated double-circuit mycelium *Mucorales* are determined among the detritus

раты по ее рекомендации были срочно направлены в ПАО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для пересмотра, где 04.05.2022 в пораженных тканях обнаружены мукормицеты и аспергиллы (рис. 2А–Г). Таким образом, через 5 нед после липофилинга и через 3 нед от поступления в наш стационар у пациентки была диагностирована смешанная микогрибковая инфекция, а именно мукормикоз и аспергиллез ягодичных областей, развившийся после липофилинга. С этого момента по рекомендации миколога назначена системная терапия липид-ассоциированным амфотерицином В внутривенно капельно. Местно при перевязках в рану устанавливали тампоны, смоченные раствором дезоксихолата амфотерицина В. В комплекс лечения также были включены препараты парентерального и энтерального питания, альбумин, препараты крови, эубиотики, противовоспалительные, гастропротекторы, антикоагулянты; с целью профилактики венозных тромбозов нижних конечностей – компрессионный трикотаж, ультрафиолетовое облучение раневой поверхности.

Несмотря на комбинированную терапию, продолжалось прогрессирование процесса: распространение на вторую ягодицу и промежность. С 06.05 по 26.05.22 были выполнены 5 повторных некрэктомий (рис. 3А, Б), в том числе с применением воздушно-плазменных потоков. Только через 1 мес непрерывной противогрибковой терапии наметилась положительная местная динамика (рис. 3В, Г), однако на МРТ выявлен эпидурит L_5-S_1 . Терапия продолжена, 02.06.2022 произведены очередная некрэктомия и санация параспинальных и паравerteбральных карманов. С целью очищения раны, сокращения ее объема, стимуляции грануляционной ткани и ангиогенеза с 03.06.2022 использовались вакуум-ассистированные повязки (VAC) со сменой 2 раза в неделю (рис. 4А, Б), а на следующем этапе – интерактивные перевязочные средства: альгинаты в остаточные полости и бактериальная целлюлоза на поверхность раны (рис. 4В, Г). После выравнивания поверхности раны с кожей произвели аутодермопластику свободными расщепленными кожными лоскутами, взятыми с левого бедра (рис. 5А, Б).

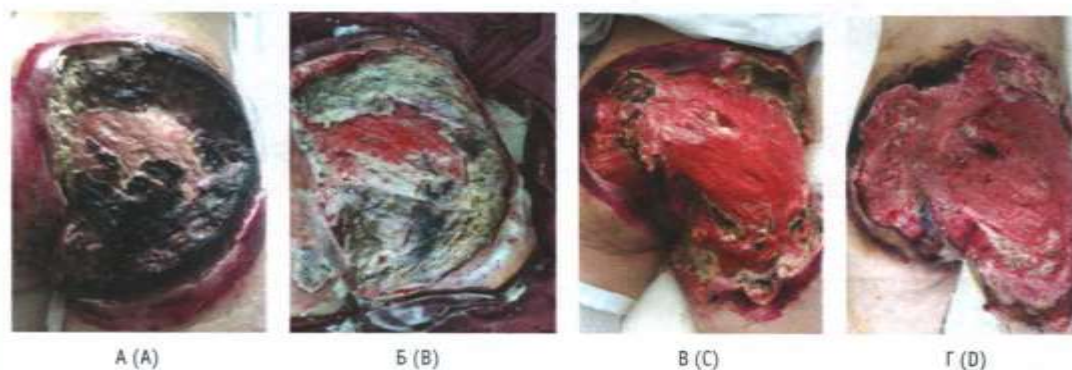


Рис. 3. Фото раны: А – 08.05.2022; Б – 11.05.22; В – 30.05.2022; Г – 03.06.2022

Fig. 3. Photo of the wound: А – on May 08, 2022; В – on May 11, 2022; С – on May 30, 2022; D – on June 03, 2022



Рис. 4. Фото раны: А – 03.06.2022 с вакуум-ассистированными повязками; Б – 07.06.2022 после снятия повязок; В – 30.06.2022: раневые покрытия из целлюлозы; Г – 05.07.2022: раневые покрытия из целлюлозы и альгината

Fig. 4. Photo of the wound: А – on June 03, 2022 with VAC; Б – on June 07, 2022 after removing VAC; В – on June 30, 2022 – cellulose wound dressings; D – on July 05, 2022 wound dressings from cellulose and alginate

Пациентка находилась в стационаре почти 4 мес, выписана на 12-е сутки после аутодермопластики 29.07.2022 (рис. 5В). Всего в стационаре проведено 108 койко-дней, из них 64 дня – в отдельном боксе ОРИТ. Динамика основных лабораторных показателей приведена в диаграммах (рис. 6).

Катамнез: через 6 (рис. 7) и 11 мес (рис. 8) мес от начала заболевания в апреле 2022 г. раневой процесс все еще остается незавершенным, регенерация обширной раны ягодиц продолжается, но медленно, полная эпителизации отсутствует. Однако лабораторные показатели восстановились до нормы: гемоглобин – 123 г/л; лейкоциты – $9,0 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты – 30%, эозинофилы – 3%; тромбоциты – $300 \times 10^9/\text{л}$. Через 15 мес от начала заболевания и 1 год после аутодермопластики процесс эпителизации раневого дефекта все еще не завершен полностью (рис. 9А, Б), сохраняется дефицит тканей; лабораторные показатели в пределах нормы. Наблюдение за пациенткой продолжается.

Обсуждение

Случай смешанного плесневого микоза (муко-микоз и аспергиллез) кожи и мягких тканей ягодичных областей, осложнивший пластическую операцию липофилинга ягодиц, в мировой литературе описан впервые [84].

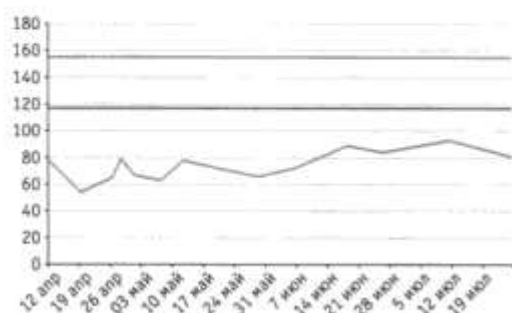
Уникальность представленного случая состоит в том, что это заболевание развилось у молодой здоровой женщины, без вредных привычек, с нормальными иммунитетом и массой тела, не болевшей SARS-CoV-2 инфекцией, не страдающей сахарным диабетом и другими хроническими заболеваниями. Однако нельзя не учесть влияние на организм перенесенных ранее трансплантационных операций: имплантации молочных желез в 2018 г., абдоминопластики в 2022 г. за 2 мес до липофилинга. Входными воротами для инфекции в нашем случае были места введения трансплантируемой жировой ткани в область правой ягодицы.

Необычность случая также в том, что мы наблюдали микст-микобактериальную этиологию ослож-

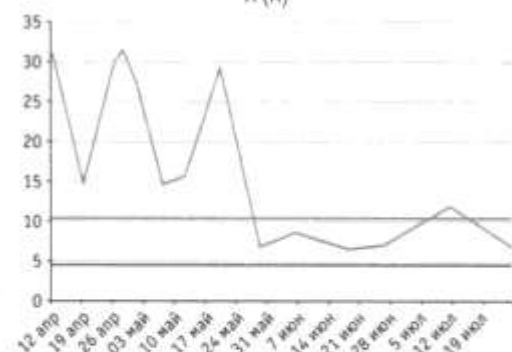


Рис. 5. Фото раны 18.07.2022: А – до аутодермопластики; Б – после аутодермопластики; В – в день выписки 29.07.2022

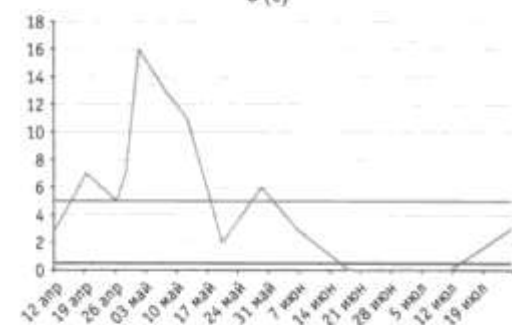
Fig. 5. Photo of the wound on July 18, 2022: А – before; Б – after autodermo-plasty (ADP); В – on the day of discharge on July 29, 2022



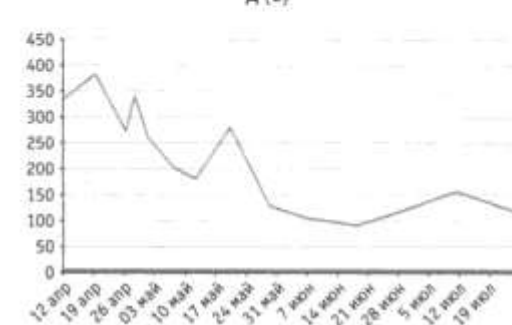
А (А)



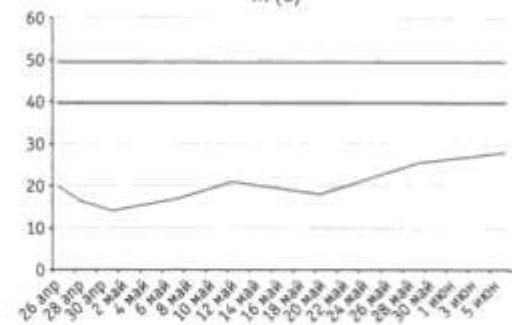
В (В)



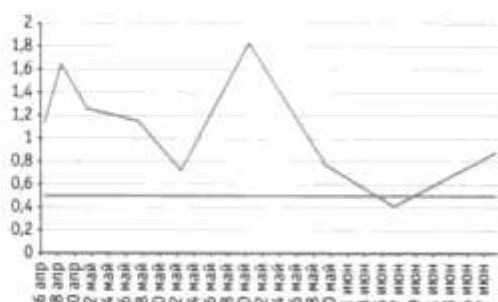
Д (Д)



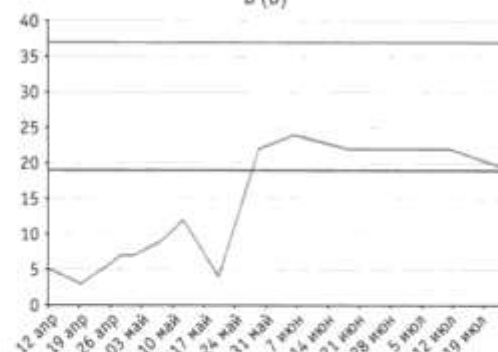
Ж (Ж)



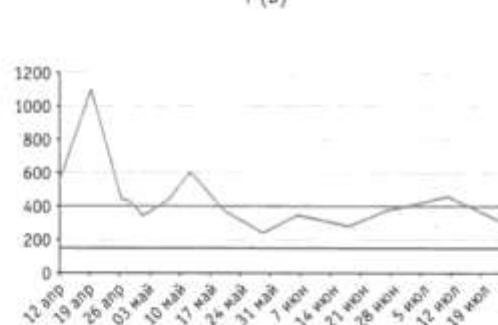
И (И)



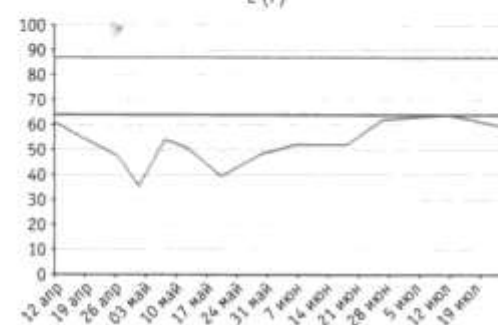
Б (Б)



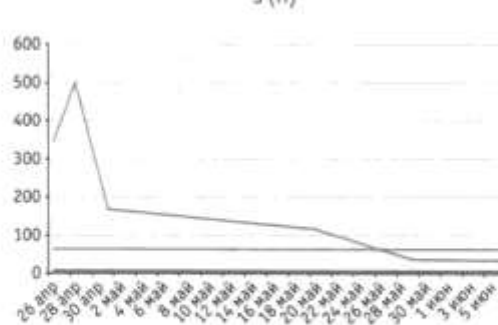
Г (Д)



Е (F)



З (Н)



К (J)

Рис. 6. Динамика лабораторных показателей:
А – уровень гемоглобина;
Б – уровень лейкоцитов;
В – уровень лимфоцитов;
Г – уровень эозинофилов;
Д – уровень тромбоцитов;
Е – уровень С-реактивного белка;
Ж – уровень общего белка;
З – уровень альбумина;
И – уровень миоглобина;
К – уровень прокальцитонина

Fig. 6. Dynamics of laboratory parameters:
A – hemoglobin level;
B – level of leukocytes;
C – level of lymphocytes;
D – level of eosinophils;
E – level of platelets;
F – CRP levels;
G – trends in total protein levels;
H – albumin level;
I – myoglobin level;
J – procalcitonin level



Рис. 7. Фото раны от 31.10.2022

Fig. 7. Photo of the wound on October 31, 2022



Рис. 8. Фото раны от 13.03.2023

Fig. 8. Photo of the wound on March 13, 2022



А (А)

Б (В)

Рис. 9. Фото раны от 18.07.2023, через 1 год после аутодермопластики

Fig. 9. Photo of the wound on July 18, 2023 – one year after ADP

нения липофилинга, которое началось с плесневой грибковой аспергиллезной (*Aspergillus fumigatus*) и мультирезистентной бактериальной инфекции (*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumonia*, *E. coli*) в зоне операции на правой ягодице с присоединением других плесневых грибов – мукормицет, и в этих благоприятных для них условиях развернули мощный воспалительный процесс на обеих ягодицах, в крестцово-копчиковой и параректальной областях, в промежности и в верхней трети правого бедра. Обращает на себя внимание закономерная неэффективность начальной противогрибковой терапии флуконазолом, назначенной без предварительного выделения возбудителя на поверхности раны, так как этот препарат в основном показан для лечения кандидозной инфекции. Только после обнаружения плесневой аспергиллезной флоры и целенаправленного лечения вориконазолом, который высокоэффективен при аспергиллезе, был получен видимый клинический эффект.

Однако в последующем воспалительный процесс кожи и мягких тканей продолжал неуклонно прогрессировать и трудно поддавался лечению. Благодаря микробиологическому и гистологическому исследованиям в некротизированных тканях очага поражения были выявлены другие плесневые ангиотропные грибы: мукормицеты (так называемая «черная плесень»). Вориконазол при мукормикозе неэффективен и не рекомендован. Было решено перейти на липидный комплекс амфотерицина В, являющийся первой линией лечения мукормикоза. На фоне этого лечения воспалительный процесс постепенно купировался. Таким образом, успех лечения аспергиллеза и мукормикоза зависит от нескольких составляющих: ранней диагностики, адекватного применения противогрибковых препаратов, хирургического удаления пораженных некротизированных тканей, контроля основного и сопутствующих заболеваний.

Считаем, что факторами риска данного заболевания стали ослабляющие организм предшествующие пластические операции, а также возможные нарушения правил забора жира у пациентки для липофилинга и его дальнейшей транспортировки без контакта с воздухом. Возможно, имели место недостаточная антисептическая обработка операционного поля, инструментов для введения жира и отсутствие добавления антибиотиков в липоаспират.

Заключение

Известно, что пластическая операция липофилинг сопряжена с определенным риском развития осложнений, в том числе микозов. Знание механизмов, методов профилактики и лечения таких осложнений позволит свести к минимуму риски при выполнении этой процедуры. Анализ последних источников литературы, посвященных липофилингу, свидетельствует о том, что на сегодняшний день имеется достаточный и больший, чем несколько лет назад, багаж знаний по данному вопросу, необходимых для разработки клинических рекомендаций и критериев оценки безопасного выполнения липофилинга разных областей. Однако в нашем случае этого багажа знаний, видимо, оказалось недостаточно.

Учитывая актуальность вопроса безопасности пациентов и неуклонный рост спроса на эту процедуру, назрели необходимость и возможность проведения систематизации новейших знаний и их правильного клинического применения в практике. Особое значение имеют повышение квалификации хирургов, как молодых, так и с опытом, обучение с «постановкой руки» под руководством сертифицированного специалиста, передача актуальных теоретических знаний и проведение продвинутых обучающих курсов в лицензированных учебных центрах.

Литература

1. ISAPS. Patient Alert: Gluteal Fat Grafting to the Buttocks is a High Risk Cosmetic Surgery Procedure Warns. New York, 2018. URL: <https://www.premierphysicianmarketing.com/> (date of access September 20, 2020).
2. Kim S.K., Choi J.A., Kim M.H., Kim M.S., Lee K.C. Treatment of the *Mycobacterium chelonae* Infection after fat injection // *Arch. Plast. Surg.* 2015. Vol. 42, N 1. P. 68–72. DOI: <https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.1.68>
3. Rios L., Gupta V. Improvement in Brazilian Butt Lift (BBL) safety with the current recommendations from ASERF, ASAPS, and ISAPS // *Aesthet. Surg. J.* 2020. Vol. 40, N 8. P. 864–870. DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa098>
4. Рахимов А.Я., Файзуллин Т.Р., Васильев В.С., Сепреев И.В. Безопасность липофилинга: механизмы, методы профилактики и лечения тяжёлых осложнений инъекционной трансплантации жировой ткани // *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2020. № 4. С. 73–78.
5. Vasilakis V., Hamade M., Stavrides S.A., Davenport T.A. Bilateral sciatic neuropathy following gluteal augmentation with autologous fat grafting // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2018. Vol. 6, N 3. Article ID e1696. DOI: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001696>
6. Pek C.H., Lim J., Ng H.W., Lee H.J., Ong W.C., Foo A.T.L. et al. Extensive necrotizing fasciitis after fat grafting for bilateral breast augmentation: recommended approach and management // *Arch. Plast. Surg.* 2015. Vol. 42, N 3. P. 365–367. DOI: <https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.3.365>
7. Skiada A., Lass-Floerl C., Klimko N. et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis // *Med. Mycol.* 2018. Vol. 56, suppl. 1. P. 93–101. DOI: <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101> PMID: 29538730.
8. Tissot F., Agrawal S., Pagano L. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients // *Haematologica.* 2017. Vol. 102, N 3. P. 433–444. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152900> PMID: 28011902.
9. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdogan S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // *Clin. Microbiol. Infect.* 2018. Vol. 24, suppl. 1. P. e1–e38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002> PMID: 29544767.
10. Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Чудиновских Ю.А. и др. Инвазивный аспергиллез и мукормикоз у онкогематологических больных // *Онкогематология.* 2018. Т. 13, № 2. С. 39–47.
11. Кондаурова С.Л., Бергун И.В. Ультразвуковая визуализация проявлений инвазивного микоза (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) // *Дерматовенерология. Косметология.* 2017. Т. 3, № 2. С. 193–208.
12. Клишко Н.Н., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В. и др. Инвазивный аспергиллез у детей в Санкт-Петербурге // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2014. № 3. С. 37–43.
13. Bonifaz A., Vázquez-González D., Tirado-Sánchez A., Ponce-Oliviera R.M. Cutaneous zygomycosis // *Clin. Dermatol.* 2012. Vol. 30, P. 413–419.
14. Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S. et al. The burden of serious fungal diseases in Russia // *Mycoses.* 2015. Vol. 58, N S5. P. 58–62. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.1238>
15. Тараскина А.Е., Васильева Н.В., Пчелин И.М., Игнатова С.М., Спиридонова В.А., Усваткина А.Е. и др. Молекулярно-генетические методы определения и видовой идентификации грибов порядка Mucorales в соответствии с глобальными рекомендациями по диагностике и терапии мукормикоза (обзор литературы) // *Проблемы медицинской микологии.* 2020. Т. 22, № 1. С. 3–15.
16. Reid G., Lynch J.P. III, Fishbein M.C., Clark N.M. Mucormycosis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 41, N 1. P. 99–114.
17. Jeong W., Keighley C., Wolfe R., Lee W., Slavin M., Kong D. et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports // *Clin. Microbiol. Infect.* 2019. Vol. 25, N 1. P. 26–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
18. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., Chen S.C.A., Dannaoui E., Hochhegger B. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // *Lancet Infect. Dis.* 2019. Vol. 19, N 12. P. e405–e421. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
19. Клишко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В. и др. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования) // *Онкогематология.* 2017. Т. 12, № 2. С. 14–22.
20. Pal R., Singh B., Bhadada S.K., Banerjee M., Bhogal R.S., Hage N. et al. COVID-19-associated mucormycosis: an updated systematic review of literature // *Mycoses.* 2021. Vol. 64, N 12. P. 1452–1459. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.13338>
21. Didehdar M., Chegini Z., Khoshtabayan A., Moradabadi A., Shariati A. Clinical presentations, diagnosis, management, and outcomes of renal mucormycosis: an overview of case reports // *Front. Med.* 2022. Vol. 9. Article ID 983612.
22. Sahu M., Shah M., Malliela V.R., Ingie A., Punjani T.A. et al. COVID-19 associated multisystemic mucormycosis from India: a multicentric retrospective study on clinical profile, predisposing factors, cumulative mortality and factors affecting outcome // *Infection.* 2023. Vol. 51, N 2. P. 407–416.
23. Amirzargar B., Jafari M., Ahmadinejad Z., Khodavaisy S., Zabihidan M. et al. Subglottic mucormycosis in a COVID-19 patient: a rare case report // *Oxf. Med. Case Rep.* 2022. Vol. 7, P. 274–277.
24. Nepali R., Shrivastav S., Singh Shah D. Renal mucormycosis: post-COVID-19 infection presenting as unilateral hydronephrosis in a young immunocompetent male // *Case Rep. Nephrol.* 2022. Vol. 2022. Article ID 3488031.
25. Luo S., Huang X., Li Y., Wang J. Isolated splenic mucormycosis secondary to diabetic ketoacidosis: a case report // *BMC Infect. Dis.* 2022. Vol. 22, N 1. P. 596.
26. Bauschert L., Sermet K., Fréalle E., Alfandari S., Beauvais D. et al. A case of subacute bowel obstruction revealing slowly-evolving gastro-intestinal mucormycosis following allogeneic hematopoietic cell transplantation // *J. Med. Mycol.* 2022. Vol. 32, N 4. Article ID 101312.
27. Krishna V., Bansal N., Morjaria J., Kaul S. COVID-19-associated pulmonary mucormycosis // *J. Fungi (Basel).* 2022. Vol. 8, N 7, P. 711.
28. Макаров А.А., Оразов А.И., Ушаков Р.В., Жабко Е.В. Клинический случай риноорбитально-церебрального мукормикоза, ассоциированного с COVID-19 и сахарным диабетом // *Российская ринология.* 2022. Т. 30, № 3. С. 210–216.
29. Swain S.K. Isolated involvement of palatine tonsil by COVID-19-associated mucormycosis // *Med. J. Dr. D. Y. Patil Vidyapeeth.* 2022. Vol. 15, N 7. P. S110–S113.
30. Damaraju V., Agarwal R., Dhoria S., Aggarwal A.N., Muthu V. et al. Isolated tracheobronchial mucormycosis: report of a case and systematic review of literature // *Mycoses.* 2023. Vol. 66, N 1. P. 5–12.
31. Vikram V., Deshpande A., Reddy V., Pendyala S. COVID-19 – a consolidated review with emphasis on oral mucormycosis // *JDMIM-SU (Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University).* 2022. Vol. 17, N 5. P. S111–S119.
32. Shastri M., Raval D.M., Rathod V.M. Cerebral mucormycosis in context with COVID-19 infection // *J. Assoc. Physicians India.* 2022. Vol. 70, N 8. P. 11–12.
33. Ramani P., Krishnan R.P., Pandiar D., Ramalingam K., Gheena S. et al. Chronic invasive aspergillosis with fulminant mucormycosis sparing palate in a post-COVID-19 patient – a case report // *Ann. Maxillofac. Surg.* 2022. Vol. 12, N 1. P. 102–105.
34. Josefiak E.J., Foushee J.H., Smith L.C. Cutaneous mucormycosis // *Am. J. Clin. Pathol.* 1958. Vol. 30, N 6. P. 547–552. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcp/30.6.547>
35. Rrapi R., Chand S., Gaffney R., Lo J.A., Smith J.S., Xia F.D. et al. Cutaneous mucormycosis arising in the skin folds of immunocompromised patients: a case series // *JAAD Case Rep.* 2021. Vol. 17, P. 92–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2021.06.022> PMID: 34746347; PMID: PMC8551783.
36. Simbli M. et al. Nosocomial post-traumatic cutaneous mucormycosis: a systematic review // *Scand. J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 40, N 6–7. P. 577–582. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365540701840096> PMID: 18584552.
37. Welch G. et al. Invasive cutaneous mucormycosis: a case report on a deadly complication of a severe burn // *IDCases.* 2022. Vol. 30. Article ID e01613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2022.e01613> PMID: 36131803; PMID: PMC9483795.
38. Devauchelle P., Jeanne M., Frealle E. Mucormycosis in burn patients // *J. Fungi (Basel).* 2019. Vol. 5, N 1. P. 25. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof5010025>
39. Shah H. et al. Successful management of mucormycosis infection secondary to motor vehicle accident in a healthy adolescent: a case report // *Med. Mycol. Case Rep.* 2022. Vol. 38. P. 36–40.
40. Coiman S. et al. Hepatic failure and malnutrition as predisposing factors of cutaneous mucormycosis in a pediatric patient // *Med. Mycol. Case Rep.* 2021. Vol. 35. P. 26–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2021.12.005> PMID: 35059283; PMID: PMC8760179.
41. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles

- in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // *EBioMedicine*. 2020. Vol. 55. Article ID 102763.
42. Song G., Liang G., Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China // *Mycopathologia*. 2020. Vol. 185, N 4. P. 599–606.
43. Attaluri P., Soteropoulos C., Kim N., Matloub H., Gander B. Cutaneous mucormycosis of the upper extremity: case reports highlighting rapid diagnosis and management // *Ann. Plast. Surg.* 2022. Vol. 89, N 6. P. e18–e20. DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000003235> PMID: 36416689.
44. Duffy J., Harris J., Gade L., Schulster L., Newhouse E., O'Connell H. et al. Mucormycosis outbreak associated with hospital liners // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014. Vol. 33, N 5. P. 472–476.
45. Nalbantian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat. Med.* 2021. Vol. 27, N 4. P. 601–615.
46. Castrejón Pérez A.D., Welsh E.C., Miranda I., Ocampo Candiñi J., Welsh O. et al. Cutaneous mucormycosis // *An. Bras. Dermatol.* 2017. Vol. 92, P. 304–311.
47. Mallis A., Mastronikolis S.N., Naxakis S.S., Papadas A.T. Rhinocerebral mucormycosis: an update // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 14, P. 987–992.
48. Kumar A., Kumar A., Kumar N., Sinha C., Singh P.K. et al. Does long-term oxygen therapy and noninvasive ventilation predispose rhino-orbital-cerebral mucormycosis in COVID-19 patients? // *Indian J. Crit. Care Med.* 2022. Vol. 26, N 9. P. 1063–1064.
49. Petrikos G., Tsioutsis C. Recent advances in the pathogenesis of mucormycosis // *Clin. Ther.* 2018. Vol. 40, N 6. P. 894–902.
50. Prates J., Wauters J., Giacobe D.R., Salmanton-Garcia J., Maertens J., Bourgeois M. et al. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients – a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology // *Clin. Microbiol. Infect.* 2022. Vol. 28, N 4. P. 580–587.
51. Akhtar N., Khurshid Wani A., Kant Tripathi S., Prakash A., Amin-Ul Mannan M. The role of SARS-CoV-2 immunosuppression and the therapy used to manage COVID-19 disease in the emergence of opportunistic fungal infections: a review // *Curr. Res. Biotechnol.* 2022. Vol. 4, P. 337–349.
52. Ibrahim A.S., Spellberg B., Walsh T.J., Kontoyiannis D.P. Pathogenesis of mucormycosis // *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 54, suppl. 1, P. S16–S22.
53. Lamoth F., Kontoyiannis D.P. Therapeutic challenges of non-aspergillus invasive mold infections in immunosuppressed patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019. Vol. 63, N 11. Article ID e01244-19.
54. Ibrahim A.S., Gebremariam T., Lin L., Luo G., Hussein M.J., Skory C.D. et al. The high affinity iron permease is a key virulence factor required for *Rhizopus oryzae* pathogenesis // *Mol. Microbiol.* 2010. Vol. 77, N 3. P. 587–604.
55. Ibrahim A.S. Host cell invasion in mucormycosis: role of iron // *Curr. Opin. Microbiol.* 2011. Vol. 14, N 4. P. 406–411.
56. Ibrahim A.S. Host-iron assimilation: pathogenesis and novel therapies of mucormycosis. *Mycoses*. 2014 Dec;57 Suppl 3(0 3):13-7. doi: 10.1111/myc.12232. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25178879; PMCID: PMC4461208.
57. Santos R., Buisson N., Knight S., Dancis A., Camadro J.-M., Lesuisse E. Haemin uptake and use as an iron source by *Candida albicans*: role of CaHMX1-encoded haem oxygenase // *Microbiology*. 2003. Vol. 149, N 3. P. 579–588.
58. Boelaert J.R., de Locht M., Van Cutsem J., Kerrels V., Cantiniaux B., Verdonck A. et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91, N 5. P. 1979–1986.
59. Prakash H., Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis // *J. Fungi (Basel)*. 2019. Vol. 5, N 1. P. 26.
60. John T.M., Jacob C.N., Kontoyiannis D.P. When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: the perfect storm for mucormycosis // *J. Fungi (Basel)*. 2021. Vol. 7, N 4. P. 298.
61. Mitre-Aguilar I.B., Cabrera-Quintero A.J., Zentella-Dehesa A. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids: implications for breast cancer // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. Vol. 8, N 1. P. 1–10.
62. Ramamoorthy S., Odiowski J.A. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease // *Rheum. Dis. Clin.* 2016. Vol. 42, N 1. P. 15–31.
63. Becker D.E. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids // *Anesth. Prog.* 2013. Vol. 60, N 1. P. 25–32.
64. Russell C.D., Miller J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10 223. P. 473–475.
65. Bernhad-Brahmi Y., Hamane S., Soyer B., Mebazaa A., Alexandre Alanio A., Chousterman B. et al. COVID-19-associated mixed mold infection: a case report of aspergillosis and mucormycosis and a literature review // *J. Med. Mycol.* 2022. Vol. 32. Article ID 101231.
66. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 46, N 12. P. 1813–1821. DOI: <https://doi.org/10.1086/588660>
67. Mohapatra S., Barik M.R., Rath S., Padhi R.K., Behera H.S. et al. Diagnostic performance and clinical utility of conventional PCR assay in early diagnosis of COVID-19 associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis // *J. Fungi (Basel)*. 2022. Vol. 8, N 8. P. 844.
68. Skiada A., Lantermier F., Groll A.H., Pagano L., Zimmerli S., Herbrecht R. et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3) // *Haematologica*. 2013. Vol. 98, N 4. P. 492.
69. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A. et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, N 6. P. 1367–1376. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
70. Roden M.M., Zaoutis T.E., Buchanan W.L., Knudsen T.A., Sarkisova T.A., Schaufele R.L. et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 41, N 5. P. 634–653.
71. Ostovan V.R., Tabrizi R., Bazrafshan H., Moghadami M., Grant M. et al. Mortality-related risk factors for coronavirus disease (COVID-19)-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis // *Curr. Fungal Infect. Rep.* 2022. Vol. 16, N 4. P. 143–153.
72. Deutsch P.G., Whittaker J., Prasad S. Invasive and non-invasive fungal rhinosinusitis – a review and update of the evidence // *Medicina*. 2019. Vol. 55, N 7. P. 319.
73. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19 // *Am. J. Emerg. Med.* 2021. Vol. 42. P. 264.e5–e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.032>
74. Хостелди С.Н. Диссеминированный мукормикоз, обусловленный *Lichtheimia oryzae*. Описание клинического случая и обзор литературы // *Проблемы медицинской микологии*. 2021. Т. 23, № 1. С. 14–19.
75. Бурова С.А., Таганов А.В., Каштанова А.А., Горбачева Ю.В. Мукормикоз – опасная и реальная грибковая суперинфекция в период пандемии COVID-19 // *Успехи медицинской микологии : сборник*. 2022. Т. XXIII, № 2. Фокальные и инвазивные микозы. С. 51–54.
76. Cornely O.A., Köhler P., Mellngroff S.C., Klimko N. Mucormycosis 2018: the European Confederation for Medical Mycology (ECMM) method for assessing the quality of mucormycosis treatment. URL: www.ecmm.info/wp-content/uploads/EQUAL-Scorecard-Mucor-2018-Russian_20181031_Doi_QR.pdf DOI: <https://doi.org/10.4126/FRL01-006409504>
77. Полова М.О., Рогачева Ю.А. Мукормикоз: современные возможности диагностики и лечения, существующие проблемы и новые тенденции в терапии // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021. Т. 23, № 3. С. 226–238.
78. Beeraka N.M., Liu J., Sukocheva O., Sinelnikov M.Y., Fan R. Antibody responses and CNS pathophysiology of mucormycosis in chronic SARS Cov-2 infection: current therapies against mucormycosis // *Curr. Med. Chem.* 2022. Vol. 29, N 32. P. 5348–5357.
79. Shetty S.S., Shetty S., Venkatesh S.B. Integrated treatment strategies and prosthetic rehabilitation for COVID-19-associated mucormycosis // *J. Datta Meghe Inst. Med. Sci. Univ.* 2022. Vol. 17, N 5. P. S120–S123.
80. Abdelmonem R., Backx M., Vale L., Healy B., Williams D. Successful treatment of *Mucor circinelloides* in a Burn patient // *Burns Open*. 2022. Vol. 6, N 2. P. 77–81.
81. Höhl R., Bertram R., Kinzig M., Steinmann J., Sörgel F. et al. Isavuconazole therapeutic drug monitoring in critically ill ICU patients: a monocentric retrospective analysis // *Mycoses*. 2022. Vol. 65, N 7. P. 747–752.
82. Donnelly M.A., Zhu E.S., Thompson G.R. 3rd. Isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis infections // *Infect. Drug Resist.* 2016. Vol. 9. P. 79–86.
83. Van Deele R., Spriet L., Wauters J., Maertens J., Mercier T., Van Hecke S. et al. Antifungal drugs: what brings the future? // *Med. Mycol.* 2019. Vol. 57. P. S328–S343.
84. Бурова С.А., Таганов А.В., Каштанова А.А., Горбачева Ю.В. Мукормикоз кожи в дерматологической практике: опасная коинфекция в период пандемии COVID-19 (современное состояние вопроса) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2023. Т. 26, № 2. С. 131–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv278902>

References

1. ISAPS. Patient Alert: Gluteal Fat Grafting to the Buttocks is a High Risk Cosmetic Surgery Procedure. New York, 2018. URL: <https://www.premierphysicianmarketing.com/> (date of access September 20, 2020).
2. Kim S.K., Choi J.A., Kim M.H., Kim M.S., Lee K.C. Treatment of the *Mycobacterium chelonae* infection after fat injection. *Arch Plast Surg*. 2015; 42 (1): 68–72. DOI: <https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.1.68>
3. Rios L., Gupta V. Improvement in Brazilian Butt Lift (BBL) safety with the current recommendations from ASERF, ASAPS, and ISAPS. *Aesthet Surg J*. 2020; 40 (8): 864–70. DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa098>
4. Rakhimov A.Ya., Fayzullin T.R., Vasil'ev V.S., Sergeev I.V. Safety of lipophilization: mechanisms, methods of prevention and treatment of severe complications of injectable fat tissue transplantation. *Plasticheskiy khirurgiya i estheticheskaya meditsina* [Plastic Surgery and Aesthetic Medicine]. 2020; (4): 73–8. (in Russian)
5. Vasilakis V., Hamade M., Stavrides S.A., Davenport T.A. Bilateral sciatic neuropathy following gluteal augmentation with autologous fat grafting. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018; 6 (3): e1696. DOI: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001696>
6. Pek C.H., Lim J., Ng H.W., Lee H.J., Ong W.C., Foo A.T.L., et al. Extensive necrotizing fasciitis after fat grafting for bilateral breast augmentation: recommended approach and management. *Arch Plast Surg*. 2015; 42 (3): 365–7. DOI: <https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.3.365>
7. Skvada A., Lass-Floer C., Klimko N., et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018; 56 (suppl 1): 93–101. DOI: <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101> PMID: 29538730.
8. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., et al. ECL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017; 102 (3): 433–44. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152900> PMID: 28011902.
9. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S., et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24 (suppl 1): e1–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002> PMID: 29544767.
10. Shadrivova O.V., Hosteldi S.N., Chudinovskikh Yu.A., et al. Invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients. *Onkogematologiya* [Oncohematology]. 2018; 13 (2): 39–47. (in Russian)
11. Kondaurova S.L., Begun I.V. Ultrasound imaging of manifestations of invasive mycosis (literature review and own clinical observations). *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya* [Dermatovenerology. Cosmetology]. 2017; 3 (2): 193–208. (in Russian)
12. Klimko N.N., Hosteldi S.N., Borzova Yu.V., et al. Invasive aspergillosis in children in St. Petersburg. *Rossiyskiy zhurnal detskoj gematologii i onkologii* [Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology]. 2014; (3): 37–43. (in Russian)
13. Bonifaz A., Vázquez-González D., Tirado-Sánchez A., Ponce-Oliviera R.M. Cutaneous zygomycosis. *Clin Dermatol*. 2012; 30: 413–9.
14. Klimko N., Kozlova Y., Hosteldi S., et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses*. 2015; 58 (S5): 58–62. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.12388>
15. Taraskina A.E., Vasil'eva N.V., Pchel'ina I.M., Ignat'eva S.M., Spindonova V.A., Uchevatkina A.E., et al. Molecular genetic methods for determining and species identification of fungi of the order Mucorales in accordance with global recommendations for diagnosis and therapy mucormycosis (literature review). *Problemy meditsinskoj mikologii* [Problems of Medical Mycology]. 2020; 22 (1): 3–15. (in Russian)
16. Reid G., Lynch J.P. III, Fishbein M.C., Clark N.M. Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41 (1): 99–114.
17. Jeong W., Keighley C., Wolfe R., Lee W., Slavin M., Kong D., et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25 (1): 26–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
18. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., Chen S.C.A., Dannaoui E., Hochhegger B., et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19 (12): e405–21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
19. Klimko N.N., Hosteldi S.N., Shadrivova O.V., et al. Invasive mucormycosis in oncohematological patients (results of a prospective study). *Onkogematologiya* [Oncohematology]. 2017; 12 (2): 14–22. (in Russian)
20. Pal R., Singh B., Bhadada S.K., Banerjee M., Bhogal R.S., Hage N., et al. COVID-19-associated mucormycosis: an updated systematic review of literature. *Mycoses*. 2021; 64 (12): 1452–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.13338>
21. Didehdar M., Chegini Z., Khoshbayan A., Moradabadi A., Shariati A. Clinical presentations, diagnosis, management, and outcomes of renal mucormycosis: an overview of case reports. *Front Med*. 2022; 9: 983612.
22. Sahu M., Shah M., Mallela V.R., Ingle A., Purjani T.A., et al. COVID-19 associated multisystemic mucormycosis from India: a multicentric retrospective study on clinical profile, predisposing factors, cumulative mortality and factors affecting outcome. *Infection*. 2023; 51 (2): 407–16.
23. Amirzargar B., Jafari M., Ahmadianejad Z., Khodavaisy S., Zabihidan M., et al. Subglottic mucormycosis in a COVID-19 patient: a rare case report. *On Med Case Rep*. 2022; 7: 274–7.
24. Nepali R., Shrivastav S., Singh Shah D. Renal mucormycosis: post-COVID-19 infection presenting as unilateral hydronephrosis in a young immunocompetent male. *Case Rep Nephrol*. 2022; 2022: 3488031.
25. Luo S., Huang X., Li Y., Wang J. Isolated splenic mucormycosis secondary to diabetic ketoacidosis: a case report. *BMC Infect Dis*. 2022; 22 (1): 596.
26. Bauscher L., Semet K., Fréale E., Afandari S., Beauvais D., et al. A case of subacute bowel obstruction revealing slowly-evolving gastro-intestinal mucormycosis following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Med Mycol*. 2022; 32 (4): 101312.
27. Krishna V., Bansal N., Morjaria J., Kaul S. COVID-19-associated pulmonary mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2022; 6 (7): 711.
28. Makarov A.A., Drazvaliev A.I., Ushakov R.V., Zhabko E.V. Clinical case of rhino-orbital-cerebral mucormycosis associated with COVID-19 and diabetes mellitus. *Rossiyskaya rinologiya* [Russian Rhinology]. 2022; 30 (3): 210–6. (in Russian)
29. Swain S.K. Isolated involvement of palatine tonsil by COVID-19-associated mucormycosis. *Med J Dr D Y Patil Vidyapeeth*. 2022; 15 (7): S110–3.
30. Damaraju V., Agarwal R., Dhooria S., Aggarwal A.N., Muthu V., et al. Isolated tracheobronchial mucormycosis: report of a case and systematic review of literature. *Mycoses*. 2023; 66 (1): 5–12.
31. Vikram V., Deshpande A., Reddy V., Pendyala S. COVID-19 - a consolidated review with emphasis on oral mucormycosis. *JDMMSU (Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University)*. 2022; 17 (5): S111–9.
32. Shastri M., Ravai D.M., Rathod V.M. Cerebral mucormycosis in context with COVID-19 infection. *J Assoc Physicians India*. 2022; 70 (8): 11–2.
33. Ramani P., Krishnan R.P., Pandiar D., Ramalingam K., Gheena S., et al. Chronic invasive aspergillosis with fulminant mucormycosis sparing palate in a post-COVID-19 patient - a case report. *Ann Maxillofac Surg*. 2022; 12 (1): 102–5.
34. Josefak E.J., Foushee J.H., Smith L.C. Cutaneous mucormycosis. *Am J Clin Pathol*. 1958; 30 (6): 547–52. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcp/30.6.547>
35. Rrapi R., Chand S., Gaffney R., Lo J.A., Smith J.S., Xia F.D., et al. Cutaneous mucormycosis arising in the skin folds of immunocompromised patients: a case series. *JAAD Case Rep*. 2021; 17: 92–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.06.022> PMID: 34746347; PMCID: PMC8551783.
36. Simbli M., et al. Nosocomial post-traumatic cutaneous mucormycosis: a systematic review. *Scand J Infect Dis*. 2008; 40 (6–7): 577–82. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365540701840096> PMID: 18584552.
37. Welch G., et al. Invasive cutaneous mucormycosis: a case report on a deadly complication of a severe burn. *IDCases*. 2022; 30: e01613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2022.e01613> PMID: 36131803; PMCID: PMC9483795.
38. Devauchelle P., Jeanne M., Freale E. Mucormycosis in burn patients. *J Fungi (Basel)*. 2019; 5 (1): 25. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof5010025>
39. Shah H., et al. Successful management of mucormycosis infection secondary to motor vehicle accident in a healthy adolescent: a case report. *Med Mycol Case Rep*. 2022; 38: 36–40.
40. Colman S., et al. Hepatic failure and malnutrition as predisposing factors of cutaneous mucormycosis in a pediatric patient. *Med Mycol Case Rep*. 2021; 35: 26–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mimr.2021.12.005> PMID: 35059263; PMCID: PMC8760179.
41. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020; 55: 102763.

42. Song G., Liang G., Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia*. 2020; 185 (4): 599–606.
43. Attaluri P., Soteropoulos C., Kim N., Matloub H., Gander B. Cutaneous mucormycosis of the upper extremity: case reports highlighting rapid diagnosis and management. *Ann Plast Surg*. 2022; 89 (6): e18–20. DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000003235> PMID: 36416689.
44. Duffy J., Harris J., Gade L., Sehulster L., Newhouse E., O'Connell H., et al. Mucormycosis outbreak associated with hospital linens. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33 (5): 472–6.
45. Nalbadian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27 (4): 601–15.
46. Castrejón Pérez A.D., Welsh E.C., Miranda I., Ocampo Candiani J., Welsh O., et al. Cutaneous mucormycosis. *An Bras Dermatol*. 2017; 92: 304–11.
47. Mallis A., Mastronikolis S.N., Naxakis S.S., Papadas A.T. Rhinocerebral mucormycosis: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010; 14: 987–92.
48. Kumar A., Kumar A., Kumar N., Sinha C., Singh P.K., et al. Does long-term oxygen therapy and noninvasive ventilation predispose rhino-orbital-cerebral mucormycosis in COVID-19 patients? *Indian J Crit Care Med*. 2022; 26 (9): 1063–4.
49. Petrikos G., Tsioltsis C. Recent advances in the pathogenesis of mucormycosis. *Clin Ther*. 2018; 40 (6): 894–902.
50. Prates J., Wauters J., Giacobbe D.R., Salmanton-García J., Maertens J., Bourgeois M., et al. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients – a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28 (4): 580–7.
51. Akhtar N., Khurshid Wani A., Kant Tripathi S., Prakash A., Amin-Ul Mannan M. The role of SARS-CoV-2 immunosuppression and the therapy used to manage COVID-19 disease in the emergence of opportunistic fungal infections: a review. *Curr Res Biotechnol*. 2022; 4: 337–49.
52. Ibrahim A.S., Spellberg B., Walsh T.J., Kontoyiannis D.P. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012; 54 (suppl 1): S16–22.
53. Lamoth F., Kontoyiannis D.P. Therapeutic challenges of non-aspergillus invasive mold infections in immunosuppressed patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (11): e01244-19.
54. Ibrahim A.S., Gebremariam T., Lin L., Luo G., Hussein M.J., Skory C.D., et al. The high affinity iron permease is a key virulence factor required for *Rhizopus oryzae* pathogenesis. *Mol Microbiol*. 2010; 77 (3): 587–604.
55. Ibrahim A.S. Host cell invasion in mucormycosis: role of iron. *Curr Opin Microbiol*. 2011; 14 (4): 406–11.
56. Ibrahim A.S. Host-iron assimilation: pathogenesis and novel therapies of mucormycosis. *Mycoses*. 2014 Dec; 57 Suppl 3(0 3):13-7. doi: 10.1111/myc.12232. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25178879; PMCID: PMC4461208.
57. Santos R., Buisson N., Knight S., Dancis A., Camadro J.-M., Lesuisse E. Haem uptake and use as an iron source by *Candida albicans*: role of CaHMX1-encoded haem oxygenase. *Microbiology*. 2003; 149 (3): 579–88.
58. Boelaert J.R., de Locht M., Van Cutsem J., Kerrels V., Cantiniaux B., Verdonck A., et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest*. 1993; 91 (5): 1979–86.
59. Prakash H., Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2019; 5 (1): 26.
60. John T.M., Jacob C.N., Kontoyiannis D.P. When uncontrolled diabetes mellitus and severe COVID-19 converge: the perfect storm for mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2021; 7 (4): 298.
61. Mitre-Aguilar I.B., Cabrera-Quintero A.J., Zentella-Dehesa A. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids: implications for breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8 (1): 1–10.
62. Ramamoorthy S., Cidlowski J.A. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. *Rheum Dis Clin*. 2016; 42 (1): 15–31.
63. Becker D.E. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog*. 2013; 60 (1): 25–32.
64. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 395 (10 223): 473–5.
65. Benhadid-Brahmi Y., Hamane S., Soyer B., Mebazaa A., Alexandre Alanio A., Chousterman B., et al. COVID-19-associated mixed mold infection: a case report of aspergillosis and mucormycosis and a literature review. *J Med Mycol*. 2022; 32: 101231.
66. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008; 46 (12): 1813–21. DOI: <https://doi.org/10.1086/588660>
67. Mohapatra S., Barik M.R., Rath S., Padhi R.K., Behera H.S., et al. Diagnostic performance and clinical utility of conventional PCR assay in early diagnosis of COVID-19 associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2022; 8 (8): 844.
68. Skiada A., Lantermier F., Groll A.H., Pagano L., Zimmerli S., Herbrecht R., et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica*. 2013; 98 (4): 492.
69. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (6): 1367–76. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>
70. Roden M.M., Zaoutis T.E., Buchanan W.L., Knudsen T.A., Sarkisova T.A., Schaufele R.L., et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (5): 634–53.
71. Ostovan V.R., Tabrizi R., Bazrafshan H., Moghadami M., Grant M., et al. Mortality-related risk factors for coronavirus disease (COVID-19)-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Fungal Infect Rep*. 2022; 16 (4): 143–53.
72. Deutsch P.G., Whittaker J., Prasad S. Invasive and non-invasive fungal rhinosinusitis – a review and update of the evidence. *Medicina*. 2019; 55 (7): 319.
73. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021; 42: 264.e5–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.032>
74. Khostelidi S.N. Disseminated mucormycosis due to *Lichtheimia ornata*. Description of the clinical case and literature review. *Problemy meditsinskoy mikologii [Problems of Medical Mycology]*. 2021; 23 (1): 14–9. (in Russian)
75. Burova S.A., Taganov A.V., Kashtanova A.A., Gorbacheva Yu.V. Mucormycosis – dangerous and real fungal superinfection during the COVID-19 pandemic. Chapter 2 – Focal and Invasive Mycoses. In: *Medical Mycology Successes: Collection*. 2022; XXIII: 51–4. (in Russian)
76. Cornely O.A., Köhler P., Mellingerhoff S.C., Klimko N. Mucormycosis 2018: the European Confederation for Medical Mycology (ECMM) method for assessing the quality of mucormycosis treatment. URL: www.ecmm.info/wp-content/uploads/EQUAL-Scorecard-Mucor-2018-Russian_20181031_DOI_QR.pdf DOI: <https://doi.org/10.4126/FRL01-006409504>
77. Popova M.O., Rogacheva Yu.A. Mucormycosis: modern diagnostic and treatment capabilities, existing problems and new trends in therapy. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]*. 2021; 23 (3): 226–38. (in Russian)
78. Beeraka N.M., Liu J., Sukocheva O., Sineelnikov M.Y., Fan R. Antibody responses and CNS pathophysiology of mucormycosis in chronic SARS Cov-2 infection: current therapies against mucormycosis. *Curr Med Chem*. 2022; 29 (32): 5348–57.
79. Shetty S.S., Shetty S., Venkatesh S.B. Integrated treatment strategies and prosthetic rehabilitation for COVID-19-associated mucormycosis. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ*. 2022; 17 (5): S120–3.
80. Abdelmonem R., Back M., Vale L., Healy B., Williams D. Successful treatment of *Mucor circinelloides* in a Burn patient. *Burns Open*. 2022; 6 (2): 77–81.
81. Höhl R., Bertram R., Kinzig M., Steinmann J., Sörgel F., et al. Isavuconazole therapeutic drug monitoring in critically ill ICU patients: a monocentric retrospective analysis. *Mycoses*. 2022; 65 (7): 747–52.
82. Donnelly M.A., Zhu E.S., Thompson G.R. 3rd. Isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis infections. *Infect Drug Resist*. 2016; 9: 79–86.
83. Van Daele R., Spriet I., Wauters J., Maertens J., Mercier T., Van Hecke S., et al. Antifungal drugs: what brings the future? *Med Mycol*. 2019; 57: S328–43.
84. Burova S.A., Taganov A.V., Kashtanova A.A., Gorbacheva Yu.V. Mucormycosis of the skin in dermatological practice: dangerous co-infection during the COVID-19 pandemic (the current state of the issue). *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney [Russian Journal of Skin and Venereal Diseases]*. 2023; 26 (2): 131–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv278902> (in Russian)

**ЗОЛОТАЯ
серия**
мировых
медицинских
бестселлеров

Консультант за 5 минут



КОНСУЛЬТАНТ ЗА 5 МИНУТ

Надежный доказательный источник информации по 545 заболеваниям и состояниям.

КОНСУЛЬТАНТ ЗА 5 МИНУТ. НЕОТЛОЖНАЯ ТЕРАПИЯ

Принципы оказания неотложной помощи терапевтическим больным при самых различных заболеваниях.

КОНСУЛЬТАНТ ЗА 5 МИНУТ. БАЗОВАЯ ПЕДИАТРИЯ

Актуальные сведения о показаниях и противопоказаниях к применению рекомендуемых методов лечения у детей.

КОНСУЛЬТАНТ ЗА 5 МИНУТ. НЕОТЛОЖНАЯ ПЕДИАТРИЯ

Современные принципы оказания неотложной помощи детям при самых различных заболеваниях.

ЁМКИЕ И ИНФОРМАТИВНЫЕ СПРАВОЧНИКИ • ВСЕОБЪЕМЛЮЩИЕ РУКОВОДСТВА

**Кардиология по Хёрсту
в 3 томах**



Перевод 14-го, юбилейного, издания фундаментального руководства «Кардиология по Хёрсту», приуроченного к его 50-летию. Эта книга является бестселлером, самым полным, достоверным и передовым ресурсом для нескольких поколений врачей во всем мире.

**Педиатрия по Нельсону
в 4 томах**



Перевод 21-го издания фундаментального руководства «Педиатрия по Нельсону», которое на протяжении многих лет остается общепризнанным «золотым стандартом» профессиональной литературы по оказанию медицинской помощи детям и подросткам.

**Хирургия по Шварцу
в 3 томах**



Первое русскоязычное издание руководства «Schwartz's Principles of Surgery» (11th Edition). Издание является бестселлером, самым полным, достоверным и передовым ресурсом для нескольких поколений хирургов во всем мире.

**Терапия по Сесилию
в 4 томах**



Первое российское издание двухтомника «Goldman-Cecil Medicine» (26th Edition) – одного из наиболее авторитетных руководств по терапии с почти столетней историей.

Гинекология по Уильямсу



Первое русскоязычное издание руководства «Williams Gynecology» (Fourth Edition), широко известного в мире акушеров-гинекологов, репродуктологов и онкогинекологов.

**Все издания
Золотой серии**



5mcc.vshouz.ru

www.geotar.ru