

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

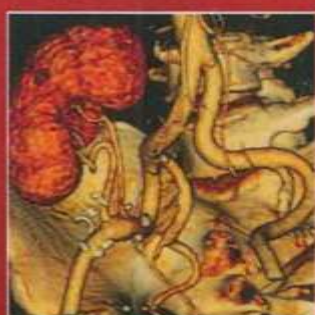
№ 1 ■ 2023

Том 11



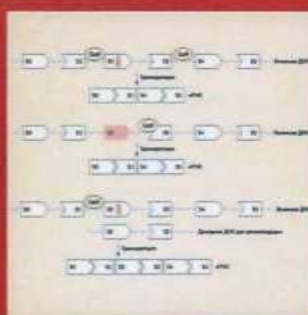
ЖУРНАЛ  
ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА  
Б.В. ПЕТРОВСКОГО

# КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ



■ Добавочные  
артерии  
трансплантата  
почки

→ с. 18



■ Редактирование  
генома

→ с. 32



■ ГКМП: гиперплазия  
и гиперхромия  
митохондрий  
кардиомиоцитов

→ с. 129

*Cesurg.ru*



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

№ 1 ■ 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

**Акчурин 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  
**Ревитский 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

**Абугров С.А.** (Россия)  
**Иванов П.В.** (Россия)  
**Коссович М.А.** (Россия)  
**Луцевич О.Э.** (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. Патопатология. 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.Э.** (Россия)  
**Patricio M.** (Portugal)  
**Pozner Ch.** (USA)

##### Биоэтика

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

##### История хирургии

**Богопольский П.М.** (Россия)

Свидетельство о регистрации  
 средства массовой информации  
 ЛИ № 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](mailto: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](http://www.geotar.ru)

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

Верстка: Килимник А.И.  
 Корректор: Макеева Е.И.  
 Выпускающий редактор:  
 Кузнецова Мария, [journal@cesurg.ru](mailto:journal@cesurg.ru)

Подписано в печать 17.03.2023.  
 Дата выхода в свет 30.03.2023.  
 Тираж 3000 экземпляров.  
 Формат 60 × 90 3/8.  
 Печать офсетная. Печ. л. 19.

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

Цена свободная.



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:  
Abrikosovskiy per., 2, Moscow, 119991, Russia  
E-mail: [journal@cesurg.ru](mailto: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](http://www.geotar.ru)

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

Layout: Kliment A.I.  
Proofreader: Makeeva E.I.  
Desk editor:  
Kuzhetsova Mariya, [journal@cesurg.ru](mailto:journal@cesurg.ru)

Signed to print 17.03.2023.  
Publication date 30.03.2023.  
Circulation of 3000 copies.  
Format 60 × 90 1/4.  
Offset printing. 19 print. sh.

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

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  
**Kononov 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  
**Sinitsyn 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)

##### Transplantation 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)  
**Mershina 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

#### ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Азиз С., Азиз Д., Купер Д.К.С.

**Ксенотрансплантация сердца: кризис миновал или будущее уже наступило?**

Лёвина Д.И., Кочешкова А.А., Носик А.В., Калачик О.В.

**Выбор тактики хирургической реконструкции сосудов при добавочных артериях трансплантата почки по данным КТ-перфузии**

Жульков М.О., Сирота Д.А., Рукавишников Д.А., Агаева Х.А., Сабетов А.К., Макаев Александр Г., Протопопов А.В., Макаев Андрей Г., Фомичев А.В., Хван Д.С., Лиманский А.Д., Чернявский А.М.

**Роль сохранения бронхиального кровотока в предотвращении хронической дисфункции легочного трансплантата**

#### ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Лавров А.В., Заклязьминская Е.В.

**Генная терапия кардиомиопатий: возможности и ближайшие перспективы**

Рзаева К.А., Тимченко Т.П., Журавлева И.Ю., Архипов А.Н., Горбатов А.В., Войтов А.В., Богачев-Прокофьев А.В., Соинов И.А.

**Транскатетерная имплантация самораскрывающегося клапана легочной артерии в эксперименте на животных**

Зарубин Е.А., Коган Е.А., Жарков Н.В., Авдальян А.М., Проценко Д.Н.

**Клинико-морфологический анализ поражения легких с определением клеточной локализации белков вируса SARS-CoV-2 в летальных случаях COVID-19**

Рябченко Е.В.

**Рак щитовидной железы в сочетании с токсическим зобом**

Овсепян А.А., Белянина Е.В., Боcharова Е.Н., Борзов А.А., Катorkина Е.И., Аксенова М.С., Лыков М.В.

**Экспериментальное моделирование критической ишемии нижних конечностей**

#### СЕРДЕЧНАЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

Евтушенко А.В., Лебедев Д.И., Щербakov К.Ю., Шабалдин А.В., Афанасьев В.И., Деева Н.С., Веселовская Н.Г., Барбараш Л.С.

**Результаты изолированного применения ксеноперикардального биопротеза нового поколения «ТиАра» в отдаленном периоде**

Морозов А.А., Movsesyan P.P., Борисков М.В., Белов В.А., Теплов П.В., Латыпов А.К., Грехов Е.В., Ткаченко И.А., Миллер А.Ю., Титов А.М., Дидык В.П.

**Результаты хирургического лечения изолированной формы тотального аномального дренажа легочных вен**

#### АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Шестаков А.Л., Ерин С.А., Гололобов Г.Ю., Бурмистров А.И., Овчинникова У.Р., Чичерина М.А., Юркулиев Н.А., Гадлевский Г.С., Дибиров М.Д., Галлямов Э.А.

**Результаты лапароскопических и робот-ассистированных антирефлюксных оперативных вмешательств при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

## ■ CONTENT

### 6 EDITORIAL

#### TRANSPLANTATION AND ARTIFICIAL ORGANS

7 Aziz S., Aziz J., Cooper D.K.C.

**Cardiac xenotransplantation: "turning the corner", the future is now**

18 Liovin D.I., Kocheshkova A.A., Nosik A.V., Kalachik O.V.

**Use of CT perfusion to establish the best surgical strategy for vascular reconstruction in kidney transplants with accessory arteries**

27 Zhul'kov M.O., Sirota D.A., Rukavishnikov D.A., Agaeva Kh.A., Sabetov A.K., Makaev Alexander G., Protopopov A.V., Makaev Andrey G., Fomichev A.V., Khvan D.S., Limanskiy A.D., Chernyavskiy A.M.

**The role of bronchial circulation in preventing chronic pulmonary dysfunction**

#### FUNDAMENTAL RESEARCH AND INTERDISCIPLINARY TECHNOLOGY

32 Lavrov A.V., Zaklyazminskaya E.V.

**Gene therapy of cardiomyopathies: opportunities and current perspectives**

47 Rzaeva K.A., Timchenko T.P., Zhuravleva I.Yu., Arkhipov A.N., Gorbatykh A.V., Voitov A.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Soynov I.A.

**Transcatheter implantation of a self-expanding pulmonary valve in animal experiment**

54 Zarubin E.A., Kogan E.A., Zharkov N.V., Avdalyan A.M., Protsenko D.N.

**Clinical and morphological analysis of lung lesions with determination of cellular localization of SARS-CoV-2 virus proteins in lethal cases of COVID-19**

64 Ryabchenko E.V.

**Thyroid cancer with toxic goiter**

70 Ovsepyan A.A., Belyanina E.V., Bocharova E.N., Borzov A.A., Katorkina E.I., Aksenova M.S., Lykov M.V.

**Experimental modeling of critical lower limb ischemia**

#### CARDIAC AND VASCULAR SURGERY

77 Evtushenko A.V., Lebedev D.I., Shcherbakov K.Yu., Shabaldin A.V., Afanasiev V.I., Deeva N.S., Veselovskaya N.G., Barbarash L.S.

**The results of the long-term isolated use of xenopericardial bioprosthesis of the new generation TiAra in the long-term period**

86 Morozov A.A., Movsesyan R.R., Boriskov M.V., Belov V.A., Teplov P.V., Latypov A.K., Grekhov E.V., Tkachenko I.A., Miller A.Yu., Titov A.M., Didyk V.P.

**Results of isolated TAPVC surgery**

#### ABDOMINAL SURGERY

92 Shestakov A.L., Erin S.A., Gololobov G.Yu., Burmistrov A.I., Ovchinnikova U.R., Chicherina M.A., Yurkuliev N.A., Gadlevskiy G.S., Dibirov M.D., Galliamov E.A.

**The results of laparoscopic and robot-assisted antireflux surgeries for hiatal hernia and gastroesophageal reflux disease**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Суббот В.С., Семенов А.В., Тульских Д.А.<br><b>Оценка прогностических критериев развития<br/>послеоперационных осложнений резекции печени<br/>при ее очаговых заболеваниях</b>                                                                                                                                                                                 | 104 | Subbot V.S., Semenov A.V., Tulskih D.A.<br><b>Evaluation of prognostic criteria for the development<br/>of postoperative complications of liver resection<br/>in its focal diseases</b>                                                                                                                                                                        |
| Козлов Ю.А., Полоян С.С., Ковальков К.А., Очиров Ч.Б.,<br>Капуллер В.М., Наркевич А.Н., Эшкабилов Ш.Д.,<br>Эргашев Б.Б., Черемнов В.С., Погорелко В.Г., Иванов С.Д.<br><b>Отсроченный торакоскопический анастомоз<br/>при изолированной форме атрезии пищевода</b>                                                                                             | 113 | Kozlov Yu.A., Poloyan S.S., Kovalkov K.A., Ochirov Ch.B.,<br>Kapuller V.M., Narkevich A.N., Eshkabilov Sh.D.,<br>Ergashev B.B., Cheremnov V.S., Pogorelko V.G., Ivanov S.D.<br><b>Delayed thoracoscopic anastomosis in isolated form<br/>of esophageal atresia</b>                                                                                             |
| <b>ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     | <b>PERIOPERATIVE TECHNOLOGY</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Панов А.В., Локшин Л.С., Губко А.В.<br><b>Влияние газовой микроэмболии на плазменную<br/>концентрацию белка S-100 и нейроспецифическую<br/>енолазу при операциях на открытом сердце в условиях<br/>искусственного кровообращения</b>                                                                                                                           | 121 | Panov A.V., Lokshin L.S., Gubko A.V.<br><b>Influence of gas microembolism on plasma concentration<br/>of protein S-100 and neurospecific enolase during open<br/>heart surgery under cardiopulmonary bypass</b>                                                                                                                                                |
| <b>КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     | <b>CLINICAL OBSERVATIONS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Талвар А., Кришна С.М.<br><b>Антикоагулянтная терапия при травме на фоне COVID-19:<br/>обоюдоострый меч</b>                                                                                                                                                                                                                                                    | 126 | Talwar A., Krishna S.M.<br><b>Anticoagulants in COVID-19 trauma: a double edge sword</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Дземешкевич С.Л., Мотрева А.П., Арешидзе Д.А.,<br>Козлова М.А., Черников В.П., Мершина Е.А.,<br>Мартыанова Ю.Б., Калмыкова О.В., Тбер М., Петрова О.В.,<br>Балашова М.С., Садекова М.А., Заклязьминская Е.В.<br><b>Ремоделирование левого желудочка и реконструкция<br/>митральной дисплазии при гипертрофической<br/>кардиомиопатии с обструкцией притока</b> | 129 | Dzemeshevich S.L., Motreva A.P., Areshidze D.A.,<br>Kozlova M.A., Chernikov V.P., Mershina E.A.,<br>Martyanova Yu.B., Kalmykova O.V., Tber M., Petrova O.V.,<br>Balashova M.S., Sadekova M.A., Zaklyazminskaya E.V.<br><b>Left ventricular remodeling and mitral reconstruction<br/>in patient with hypertrophic cardiomyopathy and inflow<br/>obstruction</b> |
| Евсеев Е.П., Фомин М.А., Айдамиров Я.А., Балакин Э.В.,<br>Никитюк Т.Г., Дзеранова А.Н., Ховрин В.В., Малахова М.В.<br><b>Хирургическая коррекция атриомегалии при длительно<br/>существующем пороке митрального клапана</b>                                                                                                                                    | 138 | Evseev E.P., Fomin M.A., Aidamirov Ya.A., Balakin E.V.,<br>Nikityuk T.G., Dzeranova A.N., Hovrin V.V., Malahova M.V.<br><b>Surgical correction of atriomegaly in long-standing<br/>rheumatic mitral valve disease</b>                                                                                                                                          |
| Григорчук А.Ю., Базаров Д.В., Боранов Э.В., Выжигина М.А.,<br>Кабakov Д.Г.<br><b>Симультанная торакоскопическая лобэктомия и тимэктомия</b>                                                                                                                                                                                                                    | 143 | Grigorchuk A.Yu., Bazarov D.V., Boranov E.V., Vyzhigina M.A.,<br>Kabakov D.G.<br><b>Simultaneous thoracoscopic lobectomy and thymectomy</b>                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 148 | <b>INFORMATION FOR AUTHORS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Главный редактор  
журнала,  
кардиохирург  
**Сергей Дземешкевич**

Юбилейные события всегда несут в себе потребность самооценки... Наш журнал этим номером вступает во второе 10-летие своего существования. Уже сам этот факт представляется значительным, потому что удалось всем вместе (издательство, редколлегия, авторы и читатели) закрепить наше издание «на стеллаже» российской науки и хирургии, несмотря на одно из самых непростых десятилетий в истории нашей страны. Сегодня журнал известен и признан не только в России.

Этот номер открывает новую декаду и другой уровень нашего издания: уже по фото на обложке можно видеть расширение специальностей, статьи по которым, согласно новому статусу лицензирования, принимает наш журнал:

- хирургия;
- сердечная и сосудистая хирургия;
- трансплантология;
- генетика;
- патологическая анатомия.

Это результат многолетних усилий по формированию нашей основной издательской стратегии: эффективная практическая хирургия и ее прогресс возможны только на основании фундаментального научного поиска. Конечно, проблем много, но пути дальнейшего совершенствования нашей работы хорошо понятны. Надеемся, что расширение компетенций журнала привлечет к изданию молодых исследователей из различных областей медицинской науки: именно новому поколению предстоит перестать «посыпать голову пеплом» и выйти на уровень международного признания с именами Николая Пирогова, Петра Герцена, Сергея Юдина, Николая Амосова, Владимира Демикова, Бориса Петровского...

Верить в себя – это единственная возможность творческого человека передать эту веру другим.

*С уверенностью в реализации наших планов и уважением*  
*С.Л. Дземешкевич*

Editor-in-Chief  
Cardiac Surgeon  
**Sergey Dzemeshevich**

Anniversary events always imply self-assessment... With this issue published, our journal is on the cusp of its second decade. This very fact seems significant because we all together (the publishing house, the editorial board, the contributors and the readers) have managed to secure our journal 'on the stand' of the Russian science and surgery despite one of the stormiest decades in the history of our country. Currently, the journal is well-known and has been recognized not only in Russia.

This issue starts a new decade and a new level of our journal: as soon as you see the cover photo, you will observe changes in the specialties for which contributions will be accepted by our journal under the new licensing status:

- surgery;
- cardiovascular surgery;
- transplantology;
- genetics;
- anatomical pathology.

It comes out of many years of efforts to establish our principal publishing strategy: efficient practical surgery and its progress are possible only by virtue of a fundamental scientific search. No doubt the problems are abundant but the ways to further improve our activities are understood well. We hope that expanding competencies of our journal will attract to our edition young researches from various branches of medical science: it is the new generation that will have to stop sprinkling ashes upon their heads and to come to the level of world-wide recognition as soon-to-be Nikolay Pirogov, Petr Herzen, Sergei Yudin, Nikolai Amosov, Vladimir Demikhov, Boris Petrovsky, etc.

To believe in oneself is the only chance for a creative soul to pass this belief to others.

*With confidence in implementing our plans and with best regards,*  
*S.L. Dzemeshevich*





# Ксенотрансплантация сердца: кризис миновал или будущее уже наступило?

Азиз С.<sup>1</sup>, Азиз Д.<sup>2</sup>, Купер Д.К.С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Университетская больница имени Джорджа Вашингтона, 20037, Вашингтон, США

<sup>2</sup> Медицинский центр Государственного университета Огайо, 43210, США

<sup>3</sup> Центр трансплантологии, Клиническая больница штата Массачусетс, Гарвардская школа медицины, 02114, Бостон, США

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Азиз Салим – врач, профессор сердечно-сосудистой хирургии, Университетская больница имени Джорджа Вашингтона (Вашингтон, округ Колумбия, США)  
E-mail: salimaziz@gwu.edu

## Ключевые слова:

редактирование генов; сердце; свинья; ксенотрансплантация

Постоянная нехватка донорских органов привела к возрождению интереса ксенотрансплантации (межвидовая трансплантация, в частности тканей свиньи человеку). Заметно возросло понимание причин отторжения ксенотрансплантата. В результате был разработан подход, который включает генетическую модификацию клеток свиньи и назначение иммуносупрессивной терапии реципиенту трансплантата. Применение (1) методов геномного редактирования для предотвращения повреждения вследствие врожденного иммунного ответа человека и (2) новых препаратов, ингибирующих активацию Т-клеток CD40/CD154 – для предотвращения адаптивного иммунного ответа позволяет преодолеть многие известные барьеры на пути ксенотрансплантации. Трансплантация свиного сердца с множественными генетическими модификациями низшим приматам на фоне ингибирования у последних пути активации Т-клеток CD40/CD154 привела к выживанию свиных сердец в течение многих лет после гетероскопических трансплантаций и в течение <9 мес после ортотопических трансплантаций. Это сделало возможным ортотопическую пересадку генетически модифицированного свиного сердца человеку. Впервые она была проведена в январе 2022 г. Реципиент умер от отторжения через 2 мес после операции, тем не менее, этот опыт позволил сделать важные выводы. В настоящее время существует большой интерес к проведению зарегистрированных клинических исследований ксенотрансплантации сердца в соответствии со строгими протоколами и нормативными указаниями.

## Сведения об авторах

**Азиз Салим (Salim Aziz)** – профессор Вашингтонского университета; получил хирургическое образование в Стэнфордском и Миннесотском университетах под руководством Stuart Jamieson, работал и сотрудничал также с сэром Roy Calne, Norman Shumway, Bruce Reitz; разрабатывал протоколы иммуносупрессии, технику трансплантации легких, методику снижения риска ускоренной васкулопатии трансплантата; в проблеме ксенотрансплантации показал ведущую роль поражения сосудистого эндотелия как основной причины дисфункции трансплантата; внес существенный вклад в доказательство роли и значения ЭКМО в лечении осложненного течения COVID-19.

**Азиз Джэнна (Jenna Aziz)** – резидент в отделении кардиоторакальной хирургии Университетского медицинского центра штата Огайо (США). Научные публикации посвящены проблемам кардиоторакальной трансплантологии; дальнейшее развитие научной карьеры: детская кардиохирургия, трансплантология и вспомогательное кровообращение.

**Купер Дэвид (David K.C. Cooper)** – профессор Центра трансплантологии Массачусетского госпиталя и Гарвардской школы медицины, где Д. Купер руководит группой по изучению ксенотрансплантации органов; также он является консультантом биотехнологической компании eGenesis Bio в Кембридже, которая разрабатывает метод генной модификации свиней – как вероятного трансплантационного донорского ресурса. В течение своей профессиональной карьеры работал и сотрудничал с лордом Russell Brock, сэром Roy Calne, Donald Ross, Christian Barnard. Начиная с 1987 г. Дэвид Купер руководил программой кардиоторакальной трансплантации в Институте трансплантации г. Оклахомы (США), где активно разрабатывал проблему ксенопересадки сердца. Профессор является автором и соавтором более 1000 научных статей; одна из самых современных публикаций – книга «Клиническая ксенотрансплантология», опубликованная в 2020 г.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Азиз С., Азиз Д., Купер Д.К.С. Ксенотрансплантация сердца: кризис миновал или будущее уже наступило? // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 7–17. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-7-17> (англ.)

Статья поступила в редакцию 02.03.2023. Принята в печать 14.03.2023.

Cardiac xenotransplantation: "turning the corner", the future is now

**Keywords:**

gene-editing; heart; pig;  
xenotransplantation

**CORRESPONDENCE**

Aziz Salim – MD, Professor  
of Cardiovascular Surgery,  
George Washington University  
Hospital (Washington, USA)  
E-mail: salimaziz@gwu.edu

Aziz S.<sup>1</sup>, Aziz J.<sup>2</sup>, Cooper D.K.C.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> George Washington University Hospital, Washington DC 20037, USA

<sup>2</sup> Cardiovascular Surgery (I-6), Ohio State University Medical Center, Columbus, OH 43210, USA

<sup>3</sup> Center for Transplantation Sciences, Department of Surgery, Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA, 02114, USA

A chronic shortage of donor organs has led to a resurgence of interest in xenotransplantation (cross-species transplantation – specifically pig-to-human). Our understanding of xenograft rejection has markedly increased. This has led to an approach that includes genetically modifying the pig combined with immunosuppressive therapy to the graft recipient. This has enabled us to overcome many of the known barriers to xenotransplantation by using (i) the techniques of gene editing to prevent injury from the human innate immune response, and (ii) the administration of novel agents that block the CD40/CD154 T-cell costimulation pathway to prevent the adaptive immune response.

The transplantation of hearts from pigs with multiple genetic modifications in nonhuman primates treated by CD40/CD154 T-cell costimulation pathway blockade has resulted in survival of heterotopic pig hearts for years and of orthotopic pig hearts for <9 months. This led to the first orthotopic transplant of a genetically-engineered pig heart in a human patient in January 2022. Although the recipient died from rejection after 2 months, much was learned from this experience. Presently, there is much interest in conducting formal clinical trials of cardiac xenotransplantation under strict protocols and regulatory guidance.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Aziz S., Aziz J., Cooper D.K.C. Cardiac xenotransplantation: "turning the corner", the future is now. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 7–17. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-7-17>

**Received** 02.03.2023. **Accepted** 14.03.2023.

**Fig. 1.** Alexis Carrel



The idea of changing body parts has fascinated humans since the beginning of time. Mythology includes creatures with body parts from different animal species, e.g., the chimera and lamassu. There is a story by Pien Ch'iao of a heart transplant between two Chinese soldiers, one of whom had a weak heart and a strong spirit and the other a strong heart and weak spirit. Then there is the legend of a leg transplant by the Saints Cosmas and Damian.

It was in the 20<sup>th</sup> century that contributions by many investigators, such as Alexis Carrel (Fig. 1), Charles Guthrie, Frank C. Mann, and Vladimir Demikhov (Fig. 2), began to make heart transplantation a possibility. Other great pioneers, such as Peter Medawar (Fig. 3), Billingham, Brent, Roy Calne (Fig. 4), and Thomas E. Starzl (Fig. 5), enhanced our understanding of the biological factors that resulted in rejection or tolerance, and of immunosuppressive therapy that made allotransplantation a clinical reality.

Success in the field of allotransplantation has been a stepwise process over many years. It was not until the late 1970s when Calne et al introduced the novel immunosuppressive agent, cyclosporine A (CsA), that ushered in the current era of widespread allotransplantation [1]. This amplified the problem of the chronic shortage of organs from deceased human donors, leading to a rekindled interest in xenotransplantation.

### Cardiac allotransplantation

There has been a longstanding interest in transplanting the heart and lungs for end-stage heart and/or lung failure. Experimentally, Demikhov had shown the possibility of heart and heart-lung transplantation [2]. The modern era of cardiac surgery began under the leadership of Lillehei at the University of Minnesota. The first heart transplantation in man was a xenotransplant performed by James Hardy (Fig. 6) at the University of Mississippi using a chimpanzee heart [3]. Hardy also did the first allotransplant of the lung.

Norman Shumway (Fig. 7) and Richard Lower introduced the concept of using the left atrial anastomosis for avoiding the technically challenging individual four pulmonary vein anastomoses for implanting the donor heart [4]. Christiaan Barnard (Fig. 8) in Cape Town did the first successful human heart allotransplant in 1967 (using a deceased heart) [5]. Although many centers around the world followed suit, the long-term results were largely unsuccessful.

The introduction of CsA in experimental transplantation in Cambridge, UK, where Kostakis reported that CsA could prevent rejection of heterotopic heart transplants in rats [6] was soon followed by large animal solid organ transplants and eventually clinical abdominal organ transplantation [1]. Reitz et al at Stanford, using nonhuman primates (NHPs), demonstrated that CsA was able to provide long-term survival after cardiac and cardiopulmonary allotransplantation [7, 8]. This led to a rapid increase in clinical cardiac, pulmonary, and cardiopulmonary transplantation. Currently, cardiac allotransplantation provides excellent therapy for end-stage heart failure. Although we have not achieved the "holy grail" of tolerance, present immunosuppressive regimens have allowed excellent long-term survival [9].

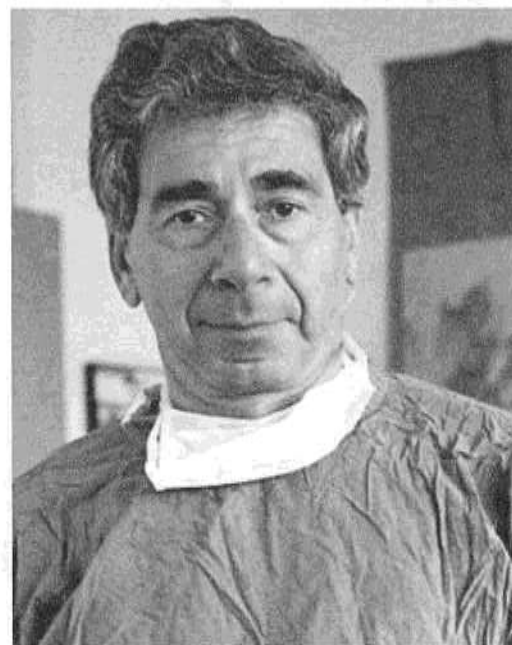
Heart failure is currently a growing global epidemic [10]. Our ability to better treat acute coronary syndromes has led to an increasing number of patients who survive but eventually develop heart failure. Heart allotransplantation is effective therapy for end-stage heart failure. The shortage of donor organs has led to increasing disparity between supply and demand of hearts for transplantation. Although mechanical circulatory devices are available, they are



**Fig. 2.** Charles Guthrie, Frank C. Mann, and Vladimir Demikhov



**Fig. 3.** Peter Medawar



**Fig. 4.** Professor Sir Roy Calne

still fraught with complications and have limitations [11]. This has led to interest anew in using animal organs (xenotransplantation) to fulfill the need for donor organs.



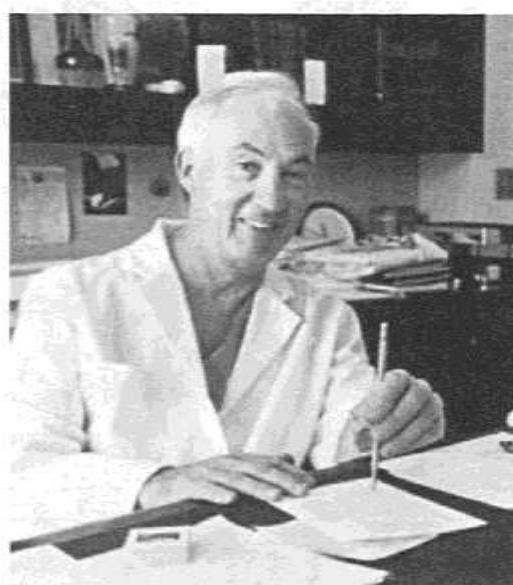
Fig. 5. Thomas Starzl



Fig. 6. James Hardy



Fig. 7. Norman Shumway



### Some statements about xenotransplants from pioneers in transplantation

In 1907, Nobel Prizewinner Alexis Carrel wrote, "The ideal method would be to transplant in man organs of animals easy to secure and operate on, such as hogs (pigs), for instance. But it would in all probability be necessary to immunize organs of the hog against the human serum [12]. The future of transplantation of organs for therapeutic purposes depends on the feasibility of hetero (xeno) transplantation". Carrel was correct as today, more than a 100 years later, we are genetically engineering the pig to protect its organs from the human immune response.

Another Nobelist, Sir Peter Medawar (1969), stated, "We should try to solve (the problem of organ transplantation) by using heterografts (xenografts) one day if we try hard enough, and maybe in less than 15 years" [13]. Clearly, even Nobel Prizewinners can get their predictions very wrong.

A more correct prediction was made by Sir Roy Calne (1995), who stated that, "Xenotransplantation is just around the corner, but it may be a very long corner" [14]. In contrast, Norman Shumway is reported to have pessimistically said, "Xenotransplantation is the future of transplantation, and always will be".

### Cardiac xenotransplantation in the modern era

In the cardiac arena, Hardy performed the first chimpanzee-to-human heart transplant in 1964 [3]. There was a significant size mismatch and the graft failed within 2 hours. In 1977 Barnard introduced the concept of heterotopic heart transplantation in the chest as a biological heart assist to support the failing heart [15]. In 1977, he used baboon and chimpanzee hearts to support two patients who could not be weaned from cardiopulmonary bypass after routine open heart operations, but without long-term success. Although some further cardiac xenotransplants were carried out, these were also unsuccessful. Bailey transplanted a baboon heart into Baby Fae with hypoplastic left heart syndrome and she survived for 20 days before succumbing to rejection [16].

Presently, the pig has emerged as the animal that will be the source of organs for transplantation. Over 100 million pigs are killed annually in the USA as sources of food. Although there are significant immunological barriers, there are also several advantages. These include sizeable litters, organ sizes that are compatible for humans, lack of widespread objection to the use of pigs by the public and society in general, and a large body of experimental work using pigs for cardiac xenotransplantation.



## Immunological barriers

The major initial impediment to clinical pig-to-human xenotransplantation was hyperacute rejection, i.e., antibody-mediated rejection occurring within 24 hours [17]. Wild-type (genetically-unmodified) pig hearts transplanted into NHPs were rejected, usually within a matter of minutes, from hyperacute rejection [18]. This was due to the presence in humans and NHPs of preformed antibodies against the pig. It is believed that humans develop these antibodies as infants in the first year of life as a defensive response to colonization of the gastrointestinal tract to bacteria and viruses that express carbohydrates that are also expressed on pig cells [19]. Investigators have identified three carbohydrate antigens that are known to be targets for human anti-pig antibodies (see Table) [20]. Immunosuppressive agents used to prevent rejection of allotransplants do not prevent hyperacute rejection.

Although hyperacute rejection has largely been prevented by judicious gene-editing of the organ-source pig, if the immunosuppressive therapy administered to the recipient is not entirely effective, delayed antibody-mediated rejection, developing against other pig antigens, remains a barrier to successful xenotransplantation. Early techniques to prevent hyperacute rejection in NHPs utilized pre-transplant absorption of anti-pig antibodies or plasmapheresis, but resulted in xenograft survival of only a few days [21, 22]. These studies, however, established that antibody-dependent, complement-mediated cytotoxicity played an important role in xenograft rejection.

Our understanding of xenotransplantation rejection continues to increase. It is now apparent that this phenomenon is complex and involves a cycle of immune reactions involving both innate and adaptive immune systems, in which antibody, complement, macrophages, natural killer cells, and T-cells all play significant roles. T-cell activation is mediated via direct and indirect pathways. Through the indirect pathway, presentation of xenogeneic antigens by recipient cells leads to activation of CD4<sup>+</sup> T-cells, leading to B-cell activation and the production of new antibodies [18].

## Genetic engineering of pigs

Initially, it only proved possible to introduce a 'protective' human transgene into pig cells, but



Fig. 8. Christiaan Barnard



Fig. 9. David White, PhD, with the first transgenic pig Astrid, born in 1992 in Cambridge, UK

not to delete expression of a pig xenoantigen. Using this technique, David White (Fig. 9) and his colleagues [23] reported an orthotopic cardiac xenotransplant – between a pig expressing a human complement-regulatory protein, CD55 (decay accelerat-

Known carbohydrate xenoantigens expressed on pig cells

| Carbohydrate (Abbreviation)                | Responsible enzyme                            | Gene-knockout pig  |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|
| 1. Galactose- $\alpha$ 1,3-galactose (Gal) | $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase           | GTKO               |
| 2. N-glycolylneuraminic acid (Neu5Gc)      | CMAH                                          | CMAH-KO            |
| 3. Sda                                     | $\beta$ -1,4N-acetylgalactosaminyltransferase | $\beta$ 4GalNT2-KO |

Note. CMAH – Cytidine monophosphate-N-acetylneuraminic acid hydroxylase (CMAH).

Fig. 10.

A: Post-operative photograph of the first patient, David Benett, to receive a gene-edited pig heart at the University of Maryland (Jan 2022); B: Bartley Griffith, MD, the surgeon who carried out the implant, and the recipient of the pig heart (University of Maryland)



A



B

ing factor; hDAF) and an adult baboon treated with a short course of cyclophosphamide and maintenance therapy with CsA. The baboon lived for 39 days.

In 1996, cloning became possible in large mammals [24]. With advances in genetic engineering, it became possible to "knockout" the gene for the enzyme that leads to the expression of Gal on the vascular endothelium and other cells of pigs, producing  $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase gene-knockout [GTKO] pigs (see Table). These GTKO pigs were born towards the end of 2003 [25, 26]. Investigators have since identified the presence of two other pig glycan antigens (see Table) [27, 28]. Estrada et al [29] showed that all three antigens can be eliminated by using CRISPR-Cas9 technology.

The use of genetically engineered pigs represents a major shift in transplantation whereby the 'donor' is modified prior to transplantation to make it more 'compatible' with the recipient. This is the first time in the 70 years of organ transplantation that the donor can be modified, rather than just the recipient being treated, a major conceptual change.

This excitement was soon dampened by a publication on the potential risks of the transplantation of pig organs containing porcine endogenous retroviruses (PERVs), which are, in fact, expressed in all pig cells [30].

Recent investigations have used pigs with 10 genes edits, all aimed at protecting the pig organ from the human immune response. Improving results in the pig-to-NHP model have led to a resurgence of interest in clinical xenotransplantation, exemplified by the recent compassionate use of a clinical pig heart transplant at the University of Maryland (Fig. 10) at Baltimore in 2022.

### The role of CD40/154 costimulation pathway blockade

Buhler et al in 2000 in a model of pig hematopoietic progenitor cell transplantation in NHPs reported

that calcineurin-based immunosuppressive therapy did not prevent the adaptive immune response [31, 39] but that blockade of the CD40/CD154 T-cell costimulation pathway was much more effective. This was recently confirmed by Yamamoto et al. [40], who reported a beneficial effect of anti-CD154 monoclonal antibody (mAb) therapy to the NHP recipient, usually in combination with rapamycin or MMF (mycophenolate mofetil). More recently, preliminary evidence has been reported suggesting that maintenance therapy with costimulation blockade alone may suffice [32].

Unfortunately, the initial anti-CD154mAbs that were used were thrombogenic [33, 34] were withdrawn. The development of Fc-modified anti-CD154 agents that are non-thrombogenic has recently been reported [35, 36]. These latter developments in costimulation agents are important as they form the cornerstone of immunosuppressive regimens currently used in xenotransplantation [37, 38].

Muhammad Mohiuddin (Fig. 11) et al. used an anti-CD40mAb that was not thrombogenic in a pig-to-baboon cardiac transplantation model. With additional genetic manipulation to prevent thrombo-dysregulation, they reported heterotopic heart xenograft survival of nearly 3 years [39, 40]. The same group used a humanized form of this anti-CD40 agent in their first xenograft implant in a patient [41].

Accumulating evidence suggests that anti-CD154 agents are more efficient than anti-CD40 agents in xenotransplantation [42, 43]. Blockade of the CD28/B7 costimulation pathway with the available agents seems to be less effective [44]. However, gene-editing techniques have been used to enable the pig to produce CTLA4-Ig itself [45]. This was highly successful, but unfortunately resulted in excessive production of CTLA4-Ig, causing immunosuppression in the pig and leading to a high occurrence of infectious complications. Nevertheless, it is an approach that requires further exploration.

## Coagulation abnormalities in NHPs with pig organs

Because of differences in the coagulation systems between pigs and primates, it was predicted that coagulation dysfunction would be seen in recipient NHPs with pig organs [18, 46]. These fears were confirmed in pig-to-NHP models by Kozłowski [47], and coagulation abnormalities still impact the success of xenotransplantation [48, 49]. The accumulation of platelets and fibrin in the pig graft results in a thrombotic microangiopathy (Fig. 12), resulting in a consumptive coagulopathy in the recipient [50, 51]. Importantly, this was still seen in regimens where anti-CD154mAb therapy was substituted with anti-CD40mAb therapy [52].

Therefore, one of the goals of genetic manipulation has been to regulate the coagulation system by creating source animals that express at least one human coagulation pathway regulatory protein, e.g., thrombomodulin (hTBM), tissue factor inhibitor (hTFPI), and/or endothelial protein C receptor (hEPCR) [53]. When such pigs were available, pig kidneys transplanted into NHPs showed an increased survival to approximately 8 months [52].

## Systemic inflammation

A systemic inflammatory response to the pig graft in xenograft recipients (SIXR) may occur before activation of coagulation [88]. Indeed, SIXR may be an important factor in the development of dysregulation of coagulation and may also contribute to resistance to immunosuppressive therapy. Recipient activated innate immune cells that express tissue factor are increased irrespective of the of immunosuppressive therapy administered. In NHP recipients of pig organs, increased levels of C-reactive protein and other markers of inflammation are seen before the development of features of consumptive coagulopathy. The insertion of a human anti-inflammatory or "apoptotic" transgene into the pig has been reported [54, 55].

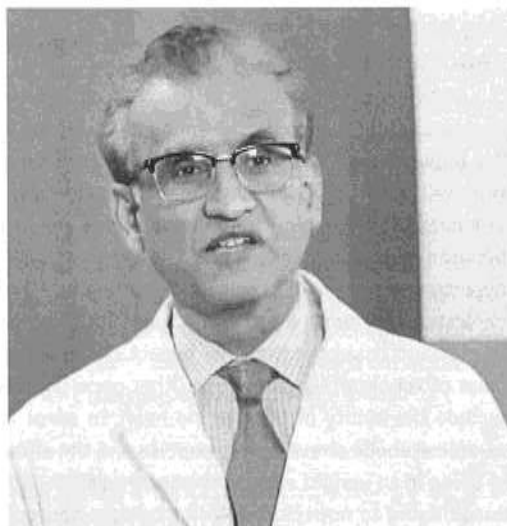


Fig. 11. Muhammad Mohiuddin

## Other aspects of the donor pig heart during the xenotransplant process

The pig heart is sensitive to cold ischemia following explantation whilst it is being transported and transplanted into the recipient. Early investigators reported a phenomenon they termed 'perioperative cardiac xenograft dysfunction' (PCXD) that may be seen in the first 48 hours after orthotopic implantation of a pig heart in a NHP [56, 57]. This process may or may not be reversible within the first 2 weeks after transplantation. Histologic PCXD differs from what is seen with hyperacute rejection and includes a preserved myocardium but with some deposition of antibody. It has been suggested it is related to cardiac stunning and ischemia-reperfusion injury. The team at Munich used continuous non-ischemic perfusion of the heart to resolve this problem [56–59]. The team at the University of Maryland used this system in their clinical cardiac xenotransplant [41]. However, PCXD may be prevented if the cold ischemic period is short [60].

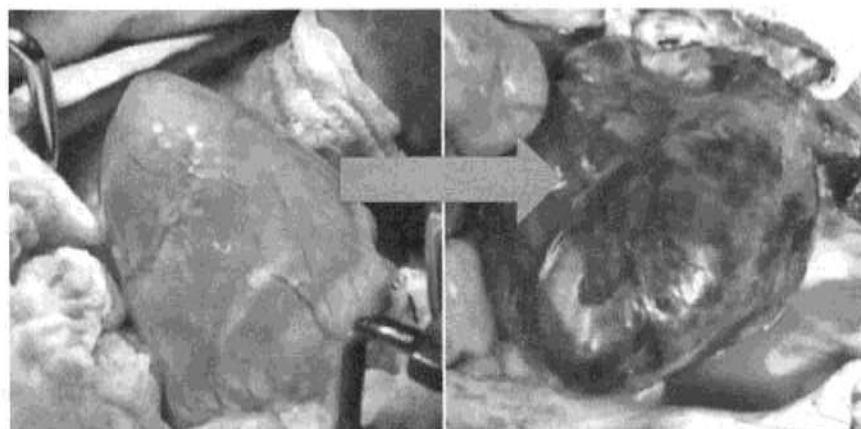


Fig. 12. (Left) A pig heart graft immediately after reperfusion in a nonhuman primate; (Right) The same heart after rejection

## Pig heart function after xenotransplantation

Although considerable work has been carried out to successfully overcome the immunological barriers, only time will tell whether pig hearts will function well in the different physiological environment of humans. For example, differences in blood pressure between pigs and humans could impact xenograft hypertrophy or growth. Additionally, serum levels of cholesterol in humans are three times higher than in pigs and could theoretically impact the development of xenograft vasculopathy. Other uncertainties include the ability of the porcine heart to adapt to cardiometabolic stress during exercise and the effect of being in an upright versus horizontal position. It is encouraging to note that in NHP models, orthotopic pig cardiac xenotransplants have functioned well for almost 9 months until antibody-mediated rejection developed [61].

## Growth of pig heart after transplantation of NHP

Many genetically-engineered pig lines for xenotransplantation use pigs that naturally experience rapid body and organ growth. This intrinsic growth pattern can adversely impact long-term xenograft function after orthotopic transplantation in NHPs [62]. Because growth hormone is a major stimulator of postnatal growth, growth hormone receptors have been knocked out in the pig (GHR-KO) to reduce the growth rate of the pig and its organs [63]. The pigs had normal birth weight with subsequent impairment of growth at 5 weeks and a 60% reduction in body weight by 6 months.

This approach reduced the growth of the pig organ after transplantation in NHPs [64]. Clinically, this strategy may prevent compression of the heart after orthotopic transplantation, particularly in pediatric patients [65, 66]. Rapid growth of a cardiac xenograft may result in diastolic cardiac failure, compressing the surrounding lungs, and causing pulmonary edema and hypoxia. Attempts to prevent this have included steroid therapy and temsirolimus, which blocks the mechanistic target of Rapamycin signaling pathway and inhibits growth hormone [62, 66].

## Monitoring for xenograft rejection

There remains a lack of standardization among methods to diagnose and predict xenograft rejection. Measures to monitor rejection in cardiac allografts have included echocardiography, measurement of troponin, endomyocardial biopsies, flow crossmatching and use of genomic markers, etc. Similar methods are being explored in experimental cardiac xeno-

transplantation. A rise in serum anti-pig antibodies may not always be seen, as the antibody may be adsorbed on to the pig xenograft.

It is important to develop noninvasive markers of rejection in experimental and clinical xenotransplantation. Circulating DNA is released upon cell death or apoptosis, and may indicate rejection in xenotransplantation [67]. The release of circulating pig-specific DNA (cpsDNA) reflects the infiltration of immune cells in the graft and precedes the production of anti-pig IgM/IgG antibodies in pig-to-mouse models. Likewise, cell-free DNA (cfDNA) levels also correlate with tissue injury in xenograft models [68]. While data regarding organ-specific microRNAs (miRNA) in xenotransplantation remain limited, they have shown promising usage as biomarkers of rejection [69].

Hopefully commercial kits will be developed using multiplex detection of porcine markers using xMAP technology to simultaneously detect porcine cytokines, chemokines, complement activation markers, growth factors, and markers of cardiac injury.

## Potential infectious complications

The current opinion of experts in the infectious complications that occur in immunosuppressed patients with allografts is that the incidence and nature of these complications is likely to be similar after xenotransplantation [70]. The organ-source pigs will be bred and housed in biosecure environmentally-controlled conditions, and there will be frequent screening for infectious agents and archiving of blood and tissue samples prior to organ excision and transplantation. Organ-source pigs should be known to be free of all relevant pathogenic microorganisms, e.g., cytomegalovirus, before the organ is transplanted (although the inadvertent presence of porcine CMV in the graft may have contributed to graft failure in the University of Maryland patient [71, 72]). Indeed, from an infection perspective, designated pathogen-free pigs should be greatly preferable sources of organs than most deceased human donors.

The single topic that has given concern over the past 30 years is the presence of porcine endogenous retroviruses (PERVs) within the genome of every pig cell, and which therefore will inevitably be transferred to the recipient with the organ [73]. Although humans have similar species-specific viruses and virus particles in every cell (which do not appear to be pathogenic in the hosts), the question was raised of whether PERVs (which are not pathogenic in pigs) will be pathogenic and detrimental to the health of the human recipient. In the 1990s, many ethical questions were raised, and it was suggested that a moratorium should be placed on xenotransplanta-



tion. As a result, the British bioengineering company, Imutran (a subsidiary of the Swiss pharmaceutical company, Novartis) closed its xenotransplantation research program.

Since then there has been no evidence that humans exposed to pig tissues, e.g., spleens, skin, etc., or immunosuppressed NHPs with pig organ grafts have experienced any complications from PERV. However, although expert opinion is that the risk is low, a conclusive answer will not be known until clinical trials with long-term follow-up take place. To resolve this potential risk, genetic engineering has been used to inactivate the PERVs [74], and the development of CRISPR technology enabled PERV to be deleted from the pig genome [75], thus negating these fears [76].

### Selection of patients for initial clinical trials of cardiac xenotransplantation

It was transplant pioneer, Thomas Starzl, who stated, "History tells us that procedures that were inconceivable yesterday, and are barely achievable today, often become routine tomorrow". In the coming months, if US Food and Drug Administration approval can be obtained (on compassionate grounds), further xenotransplants using pig hearts are likely to be carried out in patients for whom a cardiac allograft cannot be obtained and in whom a mechanical ventricular assist device is contraindicated [77]. This could include patients with a restrictive or hypertrophic cardiomyopathy, patients with a mechanical cardiac valve prosthesis, or with refractory ventricular dysrhythmias, and patients in whom an allotransplant fails and a retransplant is needed.

There are data suggesting that a small number of highly-allosensitized patients (<5%) might be at a disadvantage if undergoing pig organ transplantation [78, 79], because there is some cross-reactivity between anti-HLA antibodies and swine leukocyte antigens. However, if a crossmatch between human serum and pig cells is negative, a pig graft should be successful. Ultimately, patients highly sensitized to HLA are likely to be among those who benefit most from the opportunities offered by xenotransplantation.

Another area of intense interest is infants with complex congenital heart disease, e.g., single ventricle pathology, where mechanical support devices have a poor record. Here, a pig xenograft may act as a bridge until a suitable human heart becomes available [60, 80].

The less mature infant immune system, as evidenced by excellent results in neonates of cardiac allografts across the ABO blood group barrier [81], might be more accepting of the xenograft, particularly as a total thymectomy is carried out at the time of heart transplantation in the age group.

### The future of clinical xenotransplantation

Studies of pig organ transplantation into brain-dead human subjects have provided evidence for short term survival (<3 days) of pig organ transplants without the development of hyperacute rejection, but these short-term models cannot provide information on longer-term follow-up [82, 83].

The ultimate goal of transplantation, be it allo or xeno, is to achieve the holy grail of donor-specific tolerance. There is limited experimental evidence to suggest that the induction of mixed hematopoietic chimerism or thymic transplantation may eventually be successful, though not in the immediate future [84–87].

We have come a long way since the first successful cardiac allotransplantation by Barnard in 1967. Better management of acute coronary syndromes has increased the numbers of patients with heart failure. Xenotransplantation is a solution for the growing shortage of donor allografts for end-stage heart failure. Advances in genetic engineering and newer immunomodulatory agents that impact costimulatory pathways have opened the door to a new era in xenotransplantation.

We still have hurdles to overcome, but the future looks bright for xenotransplantation. It is wise to recall Tom Starzl who stated "History tells us that procedures that were inconceivable yesterday, and are barely achievable today, often become routine tomorrow". It is likely that more pig cardiac xenotransplants will be carried out on compassionate grounds in 2023 as we "turn the very long corner" predicted by the great transplant pioneer, Sir Roy Calne.

### References

1. Calne R., Rolles K., Thiru S., McMaster P., Craddock G., Aziz S., et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet*. 1979; 2: 1033–6.
2. Demikhov V.P. Transplantation of the heart, lungs and other organs. *Eksp Khir Anesteziol*. 1969; 14 (2): 3–8. (In Russian)
3. Hardy J.D., Kurnus F.D., Chavez C.M., Neely W.A., Eraslan S., Turner M.D., et al. Heart transplantation in man. Developmental studies and a report of a case. *JAMA*. 1964; 188: 1132–40. PMID: 14163110.
4. Shumway N.E. C. Walton and F. John. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68 (3 suppl): S34–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00814-0](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00814-0) PMID: 10505989.

5. Barnard C.N. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1967; 41 (48): 1271-4.
6. Kostakis A.J., White D.J.G., Calne R.Y. Prolongation of rat heart allograft survival by cyclosporin A. *Int Res Commun Syst Med Sci*. 1977; 5: 280.
7. Scott W., Haverich A., Dawkins K., Aziz S., Baldwin J., Jamieson S. Study of Optimal Cyclosporine Immunosuppression in Primate Orthotopic Cardiac Transplantation. Anaheim, CA: International Society of Heart Transplantation, 1985.
8. Reitz B.A., Wallwork J.L., Hunt S.A., Pennock J.L., Billingham R.E., Oyer P.E., et al. Heart-lung transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med*. 1982; 306: 557-64.
9. ISHLT 2022 report.
10. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., Seferovic P., Rosano G.M.C., Coats A.J.S. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023; 118 (17): 3272-87. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013> PMID: 35150240.
11. Perna E., Wettersten N. Evaluation and management of LVAD complications. In: U. Birgersdotter-Green, E. Adler. (eds). *Case-Based Device Therapy for Heart Failure*. Cham: Springer, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-70038-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-70038-6_7)
12. Cooper D.K. A brief history of cross-species organ transplantation. *Proc Bayl Univ Med Cent*. 2012; 25 (1): 49-57. DOI: <https://doi.org/10.1080/08998280.2012.11928783> PMID: 22275786; PMCID: PMC3246856.
13. Reemtsma K. Heterotransplantation. *Transplant Proc*. 1969; 1: 251-5.
14. Calne R.Y. Organ transplantation between widely disparate species. *Transplant Proc*. 1970; 2 (4): 550-6. PMID: 5000236.
15. Barnard C.N., Wolpowitz A., Losman J.G. Heterotopic cardiac transplantation with a xenograft for assistance of the left heart in cardiogenic shock after cardiopulmonary bypass. *S Afr Med J*. 1977; 52 (26): 1035-8.
16. Bailey L.L., Nehlsen-Cannarella S.L., Concepcion W., Jolley W.B. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA*. 1985; 254: 3321-9.
17. Zhu X., Dor F.J.M.F., Cooper D.K.C. Pig-to-non-human primate heart transplantation: Immunologic progress over 20 years. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26: 210-8.
18. Cooper D.K., Ezzelarab M.B., Hara H., Iwase H., Lee W., Wijkstrom M., et al. The pathobiology of pig-to-primate xenotransplantation: A historical review. *Xenotransplantation*. 2016; 23 (2): 83-105. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12219>
19. Gallili U., Mandrell R.E., Hamadeh R.M., Shohet S.B., Griffiss J.M. Interaction between human natural anti-alpha-galactosyl immunoglobulin G and bacteria of the human flora. *Infect Immun*. 1988; 56: 1730-7.
20. Good A.H., Cooper D.K.C., Malcolm A.J., et al. Identification of carbohydrate structures that bind human antiporcine antibodies: implications for discordant xenografting in man. *Transplant Proc*. 1992; 24: 559-62.
21. Cooper D.K.C., Human P.A., Lexer G., et al. Effects of cyclosporine and antibody adsorption on pig cardiac xenograft survival in the baboon. *J Heart Transplant*. 1988; 7: 238-46.
22. Alexandre G.P.J., Gianello P., Latine D., et al. Plasmapheresis and splenectomy in experimental renal xenotransplantation. In: M.A. Hardy (ed.). *Xenograft* 25. New York: Elsevier Sciences, 1989: 259-66.
23. Vial C.M., Ostlie D.J., Bhatti F.N., et al. Life supporting function for over one month of a transgenic porcine heart in a baboon. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19 (2): 224-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(99\)00099-6](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(99)00099-6)
24. Campbell K.H., McWhir J., Ritchie W.A., Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature*. 1996; 380 (6569): 64-6.
25. Phelps C.J., Koike C., Vaught T.D., et al. Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. *Science*. 2003; 299: 411-4.
26. Ramsoondar J.J., Machaty Z., Costa C., Williams B.L., Fodor W.L., Bondioli K.R. Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-knockout cloned pigs expressing human alpha 1,2-fucosyltransferase. *Biol Reprod*. 2003; 69: 437-45.
27. Song K.H., Kang Y.J., Jin U.H., Park Y.I., Kim S.M., Seong H.H., et al. Cloning and functional characterization of pig CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase for the synthesis of N-glycolylneuraminic acid as the xenoantigenic determinant in pig-human xenotransplantation. *Biochem J*. 2010; 427: 179-88. DOI: <https://doi.org/10.1042/BJ20090835>
28. Byrne G., Ahmad-Villiers S., Du Z., McGregor C. B4GALNT2 and xenotransplantation: A newly appreciated xenogeneic antigen. *Xenotransplantation*. 2018; 25: e12394. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12394>
29. Estrada J.L., Martens G., Li P., et al. Evaluation of human and non-human primate antibody binding to pig cells lacking GGTA1/CMAH/beta4GALNT2 genes. *Xenotransplantation*. 2015; 22: 194-202.
30. Patience C., Takeuchi Y., Weiss R.A. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med*. 1997; 3: 282-6.
31. Buhler L., Awwad M., Basker M., et al. High-dose porcine hematopoietic cell transplantation combined with CD40 ligand blockade in baboons prevents an induced anti-pig humoral response. *Transplantation*. 2000; 69 (11): 2296-304. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007890-200006150-00013>
32. Cooper D.K.C., Foote J.B., Javed M., et al. Initial evidence that blockade of the CD40/CD154 costimulation pathway alone is sufficient as maintenance therapy in xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2021; 28 (6): e12721. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12721>
33. Kawai T., Andrews D., Colvin R.B., Sachs D.H., Cosimi A.B. Thromboembolic complications after treatment with monoclonal antibody against CD40 ligand. *Nat Med*. 2000; 6: 114.
34. Kirk A.D., Knechtle S.J., Sollinger H.W. Preliminary results of humanized anti-CD154 in human renal allotransplantation. *Am J Transplant*. 2001; 1 (suppl 1): 191.
35. Shock A., Burkly L., Wakefield I., et al. CDP7657, an anti-CD40L antibody lacking an Fc domain, inhibits CD40L-dependent immune responses without thrombotic complications: an in vivo study. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 234. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-1757-4>
36. Kim W.W., Higginbotham L.B., Mathews D.V., et al. Fc-silent anti-CD154 domain antibody effectively prevents nonhuman primate renal allograft rejection. *Am J Transplant*. 2017; 17: 1182-92.
37. Ezzelarab M.B., Ekser B., Isse K., et al. Increased soluble CD154 (CD40 ligand) levels in xenograft recipients correlate with the development of de novo anti-pig IgG antibodies. *Transplantation*. 2014; 97: 502-8.
38. Samy K., Butler J., Li P., Cooper D.K.C., Ekser B. The role of costimulation blockade in solid organ and islet xenotransplantation. *J Immunol Res*. 2017; 2017: 8415205. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/8415205>
39. Mohiuddin M.M., Singh A.K., Corcoran P.C., et al. Role of anti-CD40 antibody-mediated costimulation blockade on non-Gal antibody production and heterotopic cardiac xenograft survival in a GTKO.hCD46Tg pig-to-baboon model. *Xenotransplantation*. 2014; 21: 35-45.
40. Mohiuddin M.M., Singh A.K., Corcoran P.C., et al. Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO.hCD46.hTBM pig-to-primate cardiac xenograft. *Nat Commun*. 2016; 7: 1-10.
41. Griffith B.P., Goerlich C.E., Singh A.K., et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. *N Engl J Med*. 2022; 387 (1): 35-44. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201422>
42. Shin J.S., Kim J.M., Min B.H., et al. Pre-clinical results in pig-to-non-human primate islet xenotransplantation using anti-CD40 antibody (2C10R4)-based immunosuppression. *Xenotransplantation*. 2018; 25 (1): DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12356>
43. Adams A.B., Lovasik B.P., Faber D.A., et al. Anti-C5 antibody tesidolumab reduces early antibody-mediated rejection and prolongs survival in renal xenotransplantation. *Ann Surg*. 2021; 274: 473-80.
44. Iwase H., Ekser B., Satyananda V., et al. Pig-to-baboon heterotopic heart transplantation - exploratory preliminary experience with pigs transgenic for human thrombomodulin and comparison of three costimulation blockade-based regimens. *Xenotransplantation*. 2015; 22: 211-20.
45. Phelps C.J., Ball S.F., Vaught T.D., et al. Production and characterization of transgenic pigs expressing porcine CTLA4-Ig. *Xenotransplantation*. 2009; 16: 477-85.
46. Robson S.C., Cooper D.K.C., d'Apice A.J. Disordered regulation of coagulation and platelet activation in xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2000; 7: 166-76.
47. Kozłowski T., Shimizu A., Lambrigts D., et al. Porcine kidney and heart transplantation in baboons undergoing a tolerance induction regimen and antibody adsorption. *Transplantation*. 1999; 67: 18-30.
48. Crikis S., Cowan P.J., d'Apice A.J.F. Intravascular thrombosis in discordant xenotransplantation. *Transplanta-*

- tion. 2006; 82 (9): 1119–23. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000238721.88920.ee>
49. Lu T., Yang B., Wang R., Qin C. Xenotransplantation: Current status in preclinical research. *Front Immunol.* 2020; 10: 3060.
50. Bühler L., Baskar M., Alwayn I.P.J., et al. Coagulation and thrombotic disorders associated with pig organ and hematopoietic cell transplantation in nonhuman primates. *Transplantation.* 2000; 70: 1323–31.
51. d'Apice A.J., Cowan P.J. Profound coagulopathy associated with pig-to-primate xenotransplants: how many transgenes will be required to overcome this new barrier? *Transplantation.* 2000; 70: 1273–4.
52. Iwase H., Hara H., Ezzealab M., et al. Immunological and physiologic observations in baboons with life-supporting genetically-engineered pig kidney grafts. *Xenotransplantation.* 2017; 24 (2): e12293. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12293>
53. Oropeza M., Petersen B., Carnwath J.W., et al. Transgenic expression of the human A20 gene in cloned pigs provides protection against apoptotic and inflammatory stimuli. *Xenotransplantation.* 2009; 16: 522–34.
54. Petersen B., Ramackers W., Lucas-Hahn A., et al. Transgenic expression of human heme oxygenase-1 in pigs confers resistance against xenograft rejection during ex vivo perfusion of porcine kidneys. *Xenotransplantation.* 2011; 18: 355–68.
55. Cooper D.K.C., Hara H., Iwase H., et al. Justification of specific genetic modifications in pigs for clinical kidney or heart xenotransplantation. *Xenotransplantation.* 2019; 25 (4): e12516. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12516>
56. Langin M., Mayr T., Reichart B., et al. Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature.* 2018; 564: 430–3.
57. Goerlich C.E., Griffith B., Singh A.K., et al. Blood cardioplegia induction, perfusion storage and graft dysfunction in cardiac xenotransplantation. *Front Immunol.* 2021; 12: 667093. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.667093>
58. DiChiaccio L., Singh A.K., Lewis B., Zhang T., Hardy N., Pasirja C., et al. Early experience with preclinical perioperative cardiac xenograft dysfunction in a single program. *Ann Thorac Surg.* 2020; 109 (5): 1357–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.08.090>
59. Mohiuddin M.M., Singh A.K., Corcoran P.C., Thomas M.L. III, Clark T., Lewis B.G., et al. Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO.hCD46.hTBM pig-to-primate cardiac xenograft. *Nat Commun.* 2016; 7: 11138. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms11138>
60. Cleveland D.C., Jagdale A., Carlo W.F., Iwase H., Crawford J., Walcott G.P., et al. The genetically engineered heart as a bridge to allotransplantation in infants: Just around the corner? *Ann Thorac Surg.* 2022; 114 (2): 536–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.05.0025>
61. Reichart B., Cooper D.K.C., Langin M., Tönjes R.R., Pierson R.N., Wolf E. Cardiac xenotransplantation: From concept to clinic. *Cardiovasc Res.* 2023; 118 (18): 3499–516. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac180> PMID: 36461918; PMCID: PMC9897693.
62. Reichart B., Langin M., Radan J., et al. Pig-to-non-human primate heart transplantation: The final step toward clinical xenotransplantation? *J Heart Lung Transplant.* 2020; 39 (8): 751–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhealun.2020.05.004>
63. Goerlich C.E., Griffith B., Hanna P., et al. The growth of xenotransplanted hearts can be reduced with growth hormone receptor knockout pig donors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023; 165 (2): e69–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.07.051>
64. Hinrichs A., Riedel E.O., Klymiuk N., et al. Growth hormone receptor knockout to reduce the size of donor pigs for pre-clinical xenotransplantation studies. *Xenotransplantation.* 2021; 28: e12664. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12664>
65. Tanabe T., Watanabe H., Shah J.A., et al. Role of intrinsic (graft) versus extrinsic (host) factors in the growth of transplanted organs following allogeneic and xenogeneic transplantation. *Am J Transplant.* 2017; 17: 1778–90.
66. Pierson R.N. III, Fisherman J.A., Lewis G.D., D'Alessandro D.A., Connolly M.R., Burdorf L., et al. Progress toward cardiac xenotransplantation. *Circulation.* 2020; 142: 1389–98. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048186>
67. Zhou M., Lu Y., Zhao C., Zhang J., Cooper D.K.C., Xie C., et al. Circulating pig-specific DNA as a novel biomarker for monitoring xenograft rejection. *Xenotransplantation.* 2019; 26 (4): e12522.
68. Agbor-Enoh S., Chan J.L., Singh A., Tunc I., Gorham S., Zhu J., et al. Circulating cell-free DNA as a biomarker of tissue injury: assessment in a cardiac xenotransplantation model. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (8): 967–75.
69. Zhou M., Hara H., Dai Y., Mou L., Cooper D.K.C., Wu C., et al. Circulating organ-specific MicroRNAs serve as biomarkers in organ-specific diseases: Implications for organ allo- and xenotransplantation. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (8): e1232.
70. Fishman J.A. Prevention of infection in xenotransplantation: designated pathogen-free swine in the safety equation. *Xenotransplantation.* 2020; 27: e12595. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12595>
71. Cooper D.K.C., Yamamoto T., Hara H., Pierson R.N. III. The first clinical pig heart transplant – was IVIg or pig cytomegalovirus detrimental to the outcome? *Xenotransplantation.* 2022; 29 (4): e12771. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12771>
72. Regalado A. The gene-edited pig heart given to a dying patient was infected with a pig virus. *MIT Technology Review.* 2022. URL: <https://www.technologyreview.com/2022/05/04/1051725/xenotransplant-patient-died-received-heart-infected-with-pig-virus/> (date of access June 01, 2022)
73. Denner J. Why was PERV not transmitted during pre-clinical and clinical xenotransplantation trials and after inoculation of animals? *Retrovirology* 2018; 15 (1): 28. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12977-018-0411-8>
74. Dieckhoff B., Petersen B., Kues W.A., Kurth R., Niemann H., Denner J. Knockdown of porcine endogenous retrovirus (PERV) expression by PERV-specific shRNA in transgenic pigs. *Xenotransplantation.* 2008; 15: 36–45.
75. Niu D., Wei H.J., Lin L., George H., Wang T., Lee I.-H., et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science.* 2017; 357: 1303–7.
76. Ran F.A., Hsu P.D., Wright J., Agarwala V., Scott D.A., Zhang F. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nat Protoc.* 2013; 8: 2281–308. DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.143>
77. Pierson R.N. 3rd, Burdorf L., Madsen J.C., Lewis G.D., d'Alessandro A. Pig-to-human heart transplantation: Who goes first? *Am J Transplant.* 2020; 20: 2669–74.
78. Byrne G.W. Does human leukocyte antigens sensitization matter for xenotransplantation? *Xenotransplantation.* 2018; 25: e12411. DOI: <https://doi.org/10.1111/xen.12411>
79. Cooper D.K.C., Habibabady Z., Kinoshita K., Hara H., Pierson R.N. III. The respective relevance of sensitization to allo-antigens and xenoantigens in pig organ xenotransplantation. *Hum Immunol.* 2023; 84 (1): 18–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.06.003>
80. Raza S.S., Hara H., Cleveland D.C., Cooper D.K.C. The potential of genetically engineered pig heart transplantation in infants with complex congenital heart disease. *Pediatr Transplant.* 2022; 26 (5): e14260. DOI: <https://doi.org/10.1111/petr.14260> Epub 2022 Mar 1. PMID: 35233893.
81. West L.J., Pollock-Barziv S.M., Dipchand A.I., Lee K.J., Cardella C.J., Benson L.N., et al. ABO-incompatible heart transplantation in infants. *N Engl J Med.* 2001; 344: 793–800.
82. Montgomery R.A., Stern J.M., Lonze B.E., Tatapudi V.S., Mangiola M., Wu M., et al. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation. *N Engl J Med.* 2022; 386: 1889–98.
83. Porrett P.M., Orandi B.J., Kumar V., Hou P., Anderson D., Killian A.C., et al. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model. *Am J Transplant.* 2022; 22: 1037–53.
84. Tena A., Kurtz J., Leonard D.A., Dobrinsky J.R., Terliouk S.L., Mingo N., et al. Transgenic expression of human CD47 markedly increases engraftment in a murine model of pig-to-human hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant.* 2014; 14: 2713–22.
85. Yamada K., Ariyoshi Y., Pomposelli T., Sekijima M. Co-transplantation of vascularized thymic graft with kidney in pig-to-nonhuman primates for the induction of tolerance across xenogeneic barriers. *Methods Mol Biol.* 2020; 2110: 151–71.
86. Eisenson D.L., Hisadome Y., Yamada K. Progress in xenotransplantation: Immunologic barriers, advances in gene editing, and successful tolerance induction strategies in pig-to-primate transplantation. *Front Immunol.* 2022; 13: 899657. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.899657> PMID: 35663933; PMCID: PMC9157571.
87. Griesemer A., Yamada K., Sykes M. Xenotransplantation: immunological hurdles and progress toward tolerance. *Immunol Rev.* 2014; 258 (1): 241–58.
88. Ezzealab M.B., Ekser B., Azimzadeh A., Lin C.C., Zhao Y., Rodriguez R., et al. Systemic inflammation in xenograft recipients precedes activation of coagulation. *Xenotransplantation.* 2015; 22: 32–4.



# Выбор тактики хирургической реконструкции сосудов при добавочных артериях трансплантата почки по данным КТ-перфузии

Лёвина Д.И., Кочешкова А.А., Носик А.В., Калачик О.В.

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», 220087, г. Минск, Республика Беларусь

## для корреспонденции

Лёвина Дарья Игоревна –  
врач-рентгенолог, заведующий  
рентгеновским отделением № 2  
ГУ «Минский научно-практический  
центр хирургии, трансплантологии  
и гематологии» (Минск,  
Республика Беларусь)  
E-mail: 09131988d@gmail.com

## Ключевые слова:

КТ-перфузия;  
трансплантация почки;  
добавочная почечная  
артерия; артериальный  
кровоток; объем крови

У реципиентов почки с атипичным кровоснабжением хирургические осложнения происходят чаще, чем при типичной архитектонике сосудов [отношение шансов (ОШ) = 2,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,21–2,55;  $p < 0,05$ ]. Проводимая почечно-заместительная терапия при ранней дисфункции аллотрансплантата почки (встречается в 34,6% случаев) дополнительно увеличивает риск развития хирургических осложнений у реципиентов почки с атипичным кровоснабжением (ОШ=1,64; 95% ДИ 0,49–5,3;  $p < 0,05$ ). На сегодняшний день не существует достоверного обоснования выбора тактики хирургической реконструкции сосудов при добавочных недоминантных артериях трансплантата почки, а большинство стандартных визуализирующих методик не позволяет сделать заключение о гемодинамике после проведенной реконструкции сосудов.

**Цель** – определить оптимальный вариант реконструкции добавочной недоминантной артерии трансплантата почки с помощью КТ-перфузии.

**Материал и методы.** В исследовании были проанализированы данные 54 реципиентов почечных аллотрансплантатов: 18 почек с анастомозом добавочной недоминантной почечной артерии по типу «конец-в-бок» с основным стволом почечной артерии, 18 почек с отдельным анастомозом добавочной почечной артерии с наружной подвздошной артерией реципиента, 18 почек с единственной почечной артерией. Оценивались 2 основных параметра КТ-перфузии: артериальный кровоток и объем крови.

**Результаты.** Получены достоверно более высокие показатели артериального кровотока в мозговом веществе трансплантата почки при выполнении анастомоза недоминантной добавочной артерии по типу «конец-в-бок» с основным стволом почечной артерии. Показано статистически значимое снижение артериального кровотока в корковом веществе у трансплантатов почки с отдельным анастомозом недоминантной добавочной почечной артерии с магистральным сосудом реципиента в сравнении с контрольной группой трансплантатов, кровоснабжаемых одной почечной артерией.

**Заключение.** Выполнение анастомоза по типу «конец-в-бок» добавочной недоминантной артерии с основным стволом артерии трансплантата почки обеспечивает лучшее кровоснабжение мозгового вещества по сравнению с наложением отдельного анастомоза добавочной артерии, а также обеспечивает артериальный кровоток, достоверно не отличающийся от кровоснабжения почек со стандартной васкуляризацией. Анастомозирование недоминантной добавочной почечной артерии с основным стволом по типу «конец-в-бок» не вызывает обкрадывания кровотока в зоне его кровоснабжения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Лёвина Д.И., Кочешкова А.А., Носик А.В., Калачик О.В. Выбор тактики хирургической реконструкции сосудов при добавочных артериях трансплантата почки по данным КТ-перфузии // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 18–26. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-18-26>

Статья поступила в редакцию 31.01.2023. Принята в печать 22.02.2023.



## Use of CT perfusion to establish the best surgical strategy for vascular reconstruction in kidney transplants with accessory arteries

Liovina D.I., Kocheshkova A.A., Nosik A.V., Kalachik O.V.

Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, 220087, Minsk, Republic of Belarus

In kidney recipients with atypical blood supply, surgical complications occur more frequently than in typical vascular architectonics (OR=2.76; 95% CI 1.21–2.55;  $p<0.05$ ). Renal replacement therapy early for kidney allograft dysfunction (frequency of occurrence 34.6%) increases the risk of surgical complications in kidney transplant recipients with atypical blood supply (OR=1.64; 95% CI 0.49–5.3;  $p<0.05$ ). Today there is no reliable rationale for the choice of surgical approach for reconstruction in case of accessory non-dominant arteries of a kidney transplant, and most standard imaging techniques does not allow to make a conclusion about hemodynamics after the reconstruction of the vessels.

**Aim.** To choose the best revascularization technique of nondominant accessory renal allograft arteries based on CT perfusion.

**Material and methods.** 54 kidney allograft recipients were evaluated in our study: 18 kidneys with end-to-side anastomosis of additional artery to the main renal artery, 18 kidneys with the separate anastomosis of the accessory renal artery with external iliac artery, 18 kidneys with single renal artery. 2 main parameters were estimated – arterial flow and blood volume.

**Results.** According to the statistical analysis data median values of arterial blood flow in the medulla were significantly higher in case of creation end-to-side accessory renal artery anastomosis. In case of separate anastomosis median values of arterial flow in cortex was significantly lower than median values of arterial flow in the control group of grafts supplied from the main renal artery.

**Conclusion.** End-to-side anastomosis technique provides better blood supply in medulla in comparison with separate anastomosis of additional artery. Creation of end-to-side anastomosis of accessory renal artery provides arterial blood flow that does not significantly differ from blood supply in kidneys with ordinary vascularization.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Liovina D.I., Kocheshkova A.A., Nosik A.V., Kalachik O.V. Use of CT perfusion to establish the best surgical strategy for vascular reconstruction in kidney transplants with accessory arteries. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 18–26. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-18-26> (in Russian)

Received 31.01.2023. Accepted 22.02.2023.

## CORRESPONDENCE

Darya I. Liovina – Radiologist,  
Head of Radiology Department #2,  
Minsk Scientific and Practical  
Center for Surgery, Transplantology  
and Hematology, 220087, Minsk,  
Republic of Belarus  
E-mail: 09131988d@gmail.com

## Keywords:

kidney transplantation;  
additional renal artery;  
CT perfusion; arterial flow;  
blood volume

По опубликованным данным, доля трансплантатов почки с добавочной почечной артерией (ДПА) составляет 13,5–16,1% [1–3]. При этом верхняя полюсная артерия встречается в 36,4–40,3% случаев, нижняя – в 40,9–46,5%, их различные комбинации – в 18,8–19,1% [2, 3].

Развитие хирургических осложнений происходит чаще у реципиентов почки с атипичным кровоснабжением [отношение шансов (ОШ) = 2,76; 95% доверительный интервал (confidence interval, CI) 1,21–2,55;  $p<0,05$ ] [2]. Кроме этого, потребность в почечно-заместительной терапии дополнительно увеличивает риск развития хирургических осложнений в группе пациентов с атипичной архитектурой сосудов трансплантата почки (OR=1,64;

95% CI 0,49–5,3;  $p<0,05$ ) [2]. При этом доля трансплантатов почки с отсроченной функцией составляет 31,6% [3].

Реваскуляризация трансплантата почки с отдельными идущими добавочными сосудами требует выбора хирургической тактики – анастомоз «конец-в-бок» (53,8% случаев) или «бок-в-бок» (5,7%) с основным стволом почечной артерии донора, индивидуальное раздельное анастомозирование добавочной почечной артерией с сосудами реципиента (37,5%) либо добавочная артерия может быть лигирована ввиду незначительных размеров (3,0%) (рис. 1) [3].

На сегодняшний день не существует достоверного обоснования метода реваскуляризации в слу-

**Рис. 1.** 3D-реконструкция КТ-ангиографии:  
А – анастомоз ДПА по типу «конец-в-бок» с основным стволом почечной артерии донора;  
Б – анастомозирование ДПА с наружной подвздошной артерией реципиента

**Fig. 1.** 3D CT angiographic image of end-to-side anastomosis (A), separate anastomosis (B) of accessory renal artery of the kidney transplant



А (А)



Б (Б)

чае наличия недоминирующей добавочной почечной артерии. На практике выбор основывается на личном опыте хирургов-трансплантологов без учета обеспечения максимально эффективной гемодинамики в трансплантате почки после восстановления кровотока. Тем не менее именно гемодинамические характеристики аллогraftа обуславливают развитие таких осложнений, как некроз (3,2%) или стриктура мочеточника трансплантата (3,0%), отсроченная функция трансплантата почки (31,6%), замедленная функция трансплантата почки (5,7%), а также *de novo* вазоренальная артериальная гипертензия (3,1%) [3].

Таким образом, требуется обоснование гемодинамически правильного выбора хирургической тактики при наличии ДПА. Применение КТ-ангиографии не в полной мере позволяет решить эту задачу, так как не дает возможности определить динамические показатели перфузии, характеризующие микроциркуляторное русло паренхимы почки.

Почечная перфузия является важным функциональным параметром для оценки повреждения микроциркуляторного русла у пациентов с нарушением кровоснабжения по почечной артерии, обструкцией мочеточника, хроническим отторжением трансплантата и другими почечными заболеваниями [6].

В настоящее время известно применение КТ-перфузии почки для дифференциальной диагностики солидных опухолей, оценки ответа опухолей на лечение, количественной и качественной оценки микроциркуляторного русла, определения раздельной функции почек донора при родственной трансплантации, выявления причин дисфункции трансплантата почки [4, 6, 7].

КТ-перфузия – это метод количественной оценки гемодинамических изменений в паренхиматозных органах посредством проведения серии томографических срезов через анатомическую область на протяжении введения контрастного вещества с частыми повторениями сканирования. КТ-перфузия с контрастным усилением позволяет

проводить неинвазивную оценку почечной перфузии ввиду строгой линейной зависимости между измеряемыми величинами контрастирования почечной ткани и концентрацией контрастного вещества, к тому же обладает широкой доступностью в качестве диагностического метода [6, 8].

**Цель** исследования – определить оптимальный вариант реконструкции недоминантной добавочной артерии трансплантата почки с помощью КТ-перфузии.

## Материал и методы

В исследование были включены 54 пациента в возрасте 45 (35–52) лет, находящихся на диспансерном наблюдении после трансплантации почки в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Реципиенты почки были распределены на 2 основные группы сравнения: 18 пациентов с анастомозом недоминантной добавочной артерии трансплантата с основной почечной артерией по типу «конец-в-бок» (КБ) и 18 пациентов с раздельным анастомозом (РА) добавочной артерии трансплантата почки с наружной подвздошной артерией реципиента. В качестве группы контроля выступили 18 пациентов с типичной архитектоникой (ТА) почечной артерии (1 ствол почечной артерии трансплантата).

В группе реципиентов почки с анастомозом КБ в 11 случаях добавочной артерией являлся нижнеполярный сосуд, в 7 случаях – сосуд, кровоснабжающий верхний полюс. В группе с РА у 12 пациентов добавочной артерией была нижнеполярная, у 6 пациентов – верхнеполярная артерия.

В группах с добавочными почечными сосудами реципиенты не отличались по возрасту – 42 (33–48) года в группе КБ против 46 (36–52) лет в группе РА ( $p=0,21$ ). Также не было статистически значимых различий в возрасте доноров почек у пациентов этих групп [47 (40–51) лет в группе КБ против 52,5 (45–57) года в группе РА ( $p=0,18$ )].

Средние сроки наблюдения составили 1308 (979–1680) дней в группе КБ и 1717 (1017–2187,5) дней в группе РА ( $p=0,35$ ).

Основными причинами терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) в группах сравнения были хронический гломерулонефрит (19 случаев), артериальная гипертензия с преимущественным поражением почек (5 случаев), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (4 случая), врожденные аномалии мочевых путей (3 случая), системные заболевания (2 случая), диабетическая нефроангиопатия (2 случая) и наследственные заболевания почек (1 случай) (рис. 2).

**Критерии включения:** пациенты, которым была выполнена трансплантация почки с недоминирующей добавочной почечной артерией и/или типичной архитектоникой сосудов.

**Критерии исключения:** уростаз в трансплантате почки, биопсийно доказанная иммунологическая дисфункция трансплантата почки, аллергия на контрастный препарат, стеноз (тромбоз) добавочной артерии трансплантата почки.

Всем пациентам была выполнена КТ-перфузия трансплантата почки на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» по единому протоколу на рентгеновском компьютерном томографе Canon Aquilion ONE (Япония), 640 срезов, с рабочей зоной детектора 160 мм. Параметры сканирования представлены в табл. 1.

После катетеризации кубитальной вены [устанавливался периферический катетер размером не менее 1,0×32 мм (20G)] и подключения к инжекторной системе выполнялось нативное сканирование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза по низкодозовому протоколу. По данным бесконтрастного исследования определялись границы зоны интереса для перфузионной КТ, задаваемые соответствующими номерами срезов. Протяженность области сканирования по оси Z на компьютерном томографе Canon Aquilion ONE при перфузионной КТ составляла 160 мм, выполняемая за один оборот рентгеновской трубки, что дает возможность выполнить исследование всего трансплантата почки.

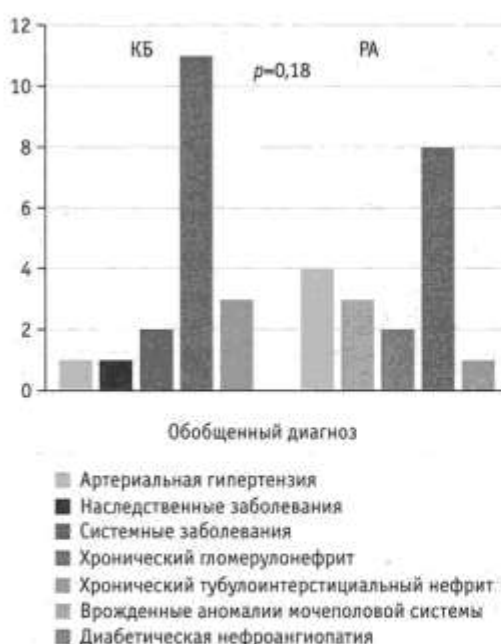


Рис. 2. Распределение причин хронической болезни почек в группах сравнения

Fig. 2. Allocation of causes of CKD in comparison groups

Всем пациентам внутривенно вводился один вид контрастного вещества – йогексол 350 мг/мл, из расчета 0,5 мл/кг массы тела пациента за 8 с (скорость введения варьировала от 5,5 до 8 мл/с) с последующим введением 30 мл изотонического раствора натрия хлорида с той же скоростью. Процесс сканирования для построения перфузионных изображений начинался с одномоментным внутривенным введением контрастного вещества.

С целью снижения лучевой нагрузки во время исследования для каждого пациента применялась технология Sure exposure 3D. Эффективная эквивалентная доза составила 12,95 (11,9–13,8) мЗв.

Постпроцессинговая обработка производилась на рабочей станции Vitrea7 с применением приложения Body Perfusion. Для анализа изображений устанавливались 2 ROI (region of interest, интересующая область): на брюшной отдел аорты и паренхиме почки, после чего осуществлялось автоматическое построение кривой «время–плотность», отражающей динамику накопления КВ в аорте и паренхиме трансплантата почки, и построение перфузионных карт (рис. 3).

В нашем исследовании выполнялась количественная оценка 2 основных показателей перфу-

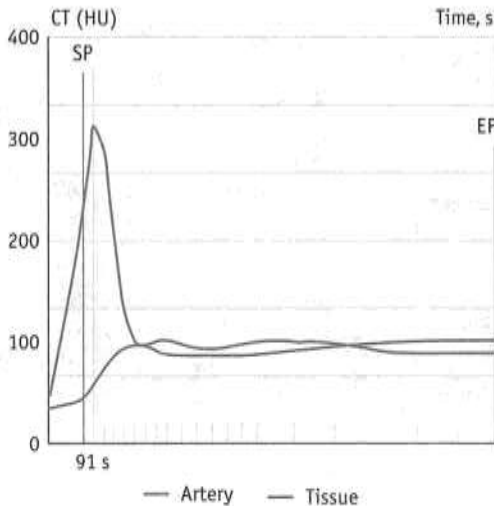
Таблица 1. Параметры сканирования для выполнения КТ-перфузии

| Параметр                        | Значение         |
|---------------------------------|------------------|
| Сила тока рентгеновской трубки  | 60–80 мА         |
| Напряжение рентгеновской трубки | 100 кВ           |
| Время одного оборота трубки     | 0,5 с            |
| Время сканирования              | 90 с             |
| Матрица изображений             | 512×512 пикселей |
| Толщина среза                   | 0,5 мм           |



**Рис. 3.** Кривая «время–плотность», отражающая динамику накопления контрастного вещества в аорте (красная линия) и паренхиме трансплантата почки (зеленая линия)

**Fig. 3.** Time-density curve showing the dynamic of contrast enhancement in the aorta (red line) and kidney transplant parenchyma (green line)



зии: объема кровотока (мл/100 г) – blood volume (BV) и скорости кровотока (мл/100 г в минуту) – arterial flow (AF) (рис. 4). Полученные показатели КТ-перфузии представлены в виде  $Me (LQ-UQ)$ .

Показатели КТ-перфузии оценивались с помощью установки ROI площадью 100 мм<sup>2</sup> в 6 референсных участках паренхимы: корковом веществе в верхнем полюсе (AF1, BV1), среднем сегменте (AF3, BV3) и нижнем полюсе почки (AF5, BV5), а также мозговом веществе в верхнем полюсе (AF2, BV2), среднем сегменте (AF4, BV4) и нижнем полюсе трансплантата почки (AF6, BV6) (рис. 5).

## Результаты

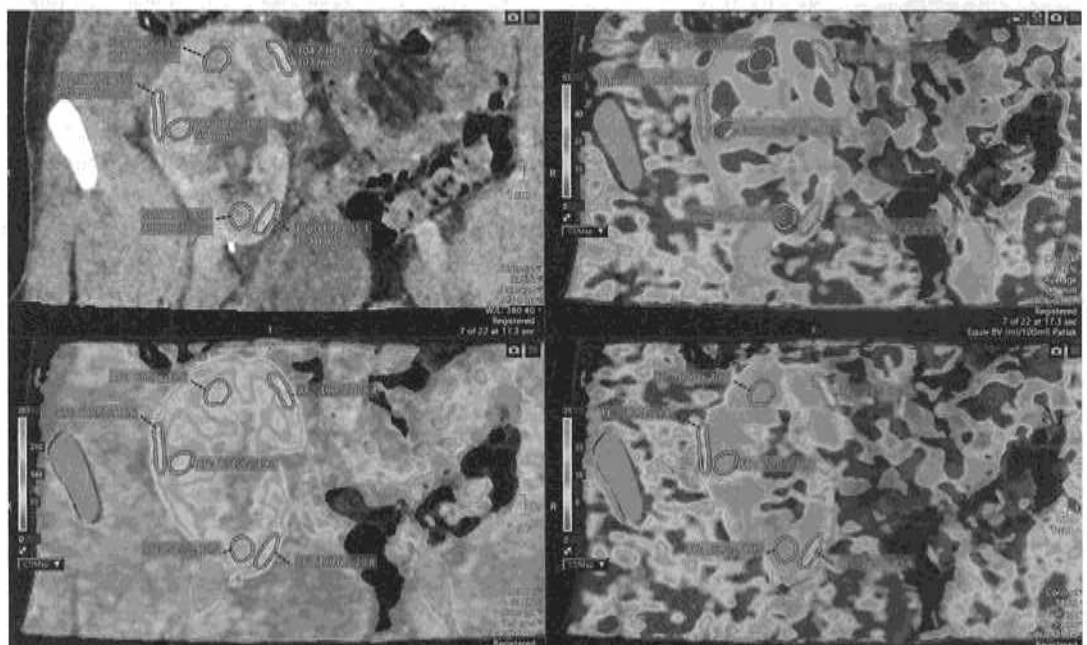
Функциональные показатели трансплантатов почки по лабораторным данным не имели статисти-

ческих различий в группах сравнения через 1 год после выполнения трансплантации. В частности, медиана уровня сывороточного креатинина составила 127,7 (110,2–146,8) и 121,2 (98,0–167,5) мкмоль/л в группах КБ и РА соответственно ( $p=0,77$ ). Показатели расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по цистатину С составили 53,5 (46,4–63,7) и 50 (45,0–77,0) мл/мин в группах КБ и РА соответственно ( $p=0,78$ ).

Измерение показателей КТ-перфузии в зоне кровоснабжения недоминантной верхнеполярной артерии трансплантата показало, что медиана AF в корковом веществе составила 233,5 (186,55 – 330,5) мл/100 г в минуту, в мозговом веществе – 75,0 (54,5–116,5) мл/100 г в минуту, а медиана BV в корковом веществе составила 87,5 (59,5–131,0) мл/100 г, в мозговом веществе – 1,4 (0,1–9,5) мл/100 г. В случае дополнительного кровоснабжения нижнего полюса добавочной недоминирующей почечной артерией медиана AF в корковом веществе составила 275,0 (202–314) мл/100 г в минуту, в мозговом веществе – 76,0 (65,0–106,0) мл/100 г в минуту, медиана BV в корковом веществе составила 81,0 (62,0–105,0) мл/100 г, в мозговом веществе – 1,6 (0,1–4) мл/100 г. При сравнении полученных показателей кровотока трансплантата почки в зоне кровоснабжения добавочных артерий не найдено статистически значимых отличий с показателями кровотока в остальной паренхиме, кровоснабжаемой основным стволом почечной артерий ( $p>0,05$ ). Это позволяет утверждать, что сохранение кровотока по недоминантным добавочным почечным сосудам обеспечивает адекватное кровоснабжение паренхимы полюсов почки, сопоставимое с кровоснабжением остальной части трансплантата почки.

**Рис. 4.** Перфузионные карты трансплантата почки, демонстрирующие показатели артериального кровотока (AF), объема кровотока (BV) и проницаемости сосудистой стенки (CI)

**Fig. 4.** Colour-coded map of arterial blood flow (AF), blood volume (BV), clearance (CI) in kidney allograft





При сравнении показателей КТ-перфузии в группах с различными типами восстановления кровотока по недоминантной добавочной почечной артерии (КБ и РА) медиана артериального кровотока была больше во всех референсных точках при выполнении реконструкции добавочного сосуда по типу «конец-в-бок» (табл. 2).

В частности, было выявлено статистически достоверное превышение медианы артериального кровотока в мозговом веществе верхнего [(91,0 (75,0–123,0) против 71,5 (56,0–91,0) мл/100 г ( $p=0,038$ )] и нижнего [96,5 (72,0–113,0) против 66,0 (56,0–83,0) мл/100 г ( $p=0,026$ )] полюсов, а также уровня среднего артериального кровотока в мозговом веществе трансплантата почки [88,67 (73,0–116,3) против 69,4 (58,7–83,7) мл/100 г ( $p=0,028$ )] в группе с восстановлением циркуляции крови по добавочной недоминантной почечной артерии путем наложения анастомоза «конец-в-бок» с основным стволом. При изучении среднего объема кровотока в корковом и мозговом веществе не было выявлено общей закономерности по степени перфузии в группах сравнения ( $p>0,05$ ).

В зонах кровоснабжения добавочной недоминантной почечной артерией, восстановленного путем анастомоза «конец-в-бок», получено превышение медианы показателя скорости кровотока в мозговом [88,0 (72,0–122,0) против 70 (55,0–80,0) мл/100 г в минуту при раздельном анастомозировании ( $p=0,016$ )] (рис. 6) и в корковом веществе [275,0 (194,0–301,0) против 241,0 (210,0–314,0) мл/100 г в минуту ( $p=0,962$ )].

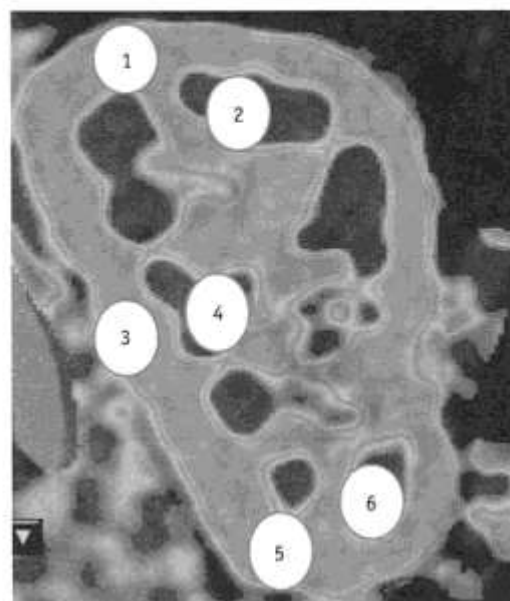


Рис. 5. Зоны измерений показателей КТ-перфузии

Fig. 5. Reference areas of the parenchyma for CT perfusion parameters assessment

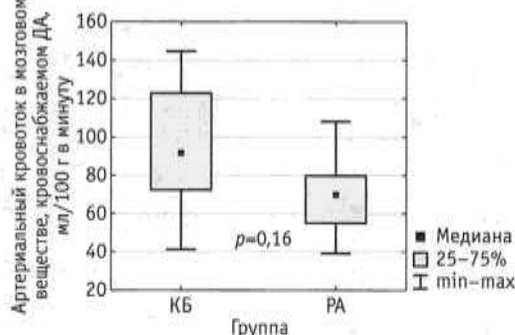
Средние показатели АФ в мозговом и корковом веществе, кровоснабжаемом основной почечной артерией, оказались выше в группе КБ по сравнению с группой РА. В частности, для коркового вещества в группе КБ этот показатель составил 273,25 (202,5–336,5) против 236,5 (220,5–314,5) мл/100 г в минуту ( $p=0,704$ ), а для мозгового вещества – 80 (66,0–105,0) против 67,25 (60,0–89,0) мл/100 г в минуту ( $p=0,038$ ). Показатель BV для коркового вещества также был выше в зоне кровоснабжения основного ствола при анастомозе КБ: 89,75 (71,0–104,0) против 83,0 (75,5–115,5) мл/100 г при раз-

Таблица 2. Показатели КТ-перфузии в группах сравнения

| Показатель                   | Группа КБ |               |               | Группа РА |               |               | p     |
|------------------------------|-----------|---------------|---------------|-----------|---------------|---------------|-------|
|                              | медиана   | 25-й квартиль | 75-й квартиль | медиана   | 25-й квартиль | 75-й квартиль |       |
| AF1                          | 291,00    | 204,00        | 352,00        | 258,50    | 227,00        | 328,00        | 0,669 |
| AF2                          | 91,00     | 75,00         | 123,00        | 71,50     | 56,00         | 91,00         | 0,038 |
| AF3                          | 265,00    | 208,00        | 328,00        | 237,00    | 203,00        | 312,00        | 0,602 |
| AF4                          | 89,50     | 60,00         | 109,00        | 67,50     | 60,00         | 93,00         | 0,211 |
| AF5                          | 275,50    | 199,00        | 320,00        | 225,50    | 210,00        | 314,00        | 0,692 |
| AF6                          | 96,50     | 72,00         | 113,00        | 66,00     | 56,00         | 83,00         | 0,026 |
| AF среднее корковое вещество | 275,17    | 198,33        | 331,00        | 237,50    | 216,00        | 315,67        | 0,716 |
| AF среднее мозговое вещество | 88,67     | 73,00         | 116,33        | 69,42     | 58,67         | 83,67         | 0,028 |
| BV1                          | 94,50     | 69,00         | 115,00        | 87,00     | 77,00         | 119,00        | 0,812 |
| BV2                          | 0,35      | 0,10          | 5,00          | 3,65      | 1,20          | 10,00         | 0,043 |
| BV3                          | 89,50     | 76,50         | 104,00        | 90,00     | 74,00         | 126,00        | 0,975 |
| BV4                          | 1,60      | 0,20          | 7,00          | 2,70      | 0,20          | 16,00         | 0,874 |
| BV5                          | 81,50     | 64,00         | 99,00         | 74,50     | 60,00         | 92,00         | 0,681 |
| BV6                          | 2,00      | 0,10          | 2,80          | 2,00      | 0,50          | 17,00         | 0,364 |
| BV среднее корковое вещество | 93,67     | 72,33         | 100,83        | 81,17     | 66,00         | 117,33        | 0,692 |
| BV среднее мозговое вещество | 2,77      | 0,67          | 7,33          | 3,68      | 2,17          | 11,33         | 0,304 |

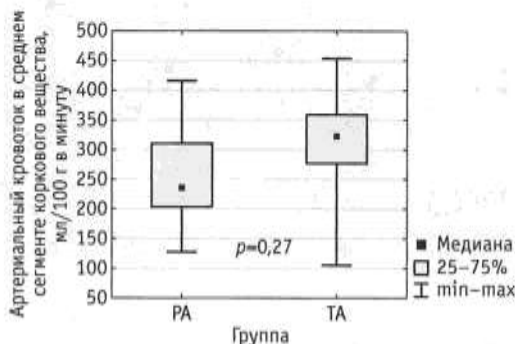
**Рис. 6.** Артериальный кровоток в мозговом веществе, кровоснабжаемом недоминантной добавочной почечной артерией

**Fig. 6.** Arterial blood flow in medulla supplied by accessory renal artery



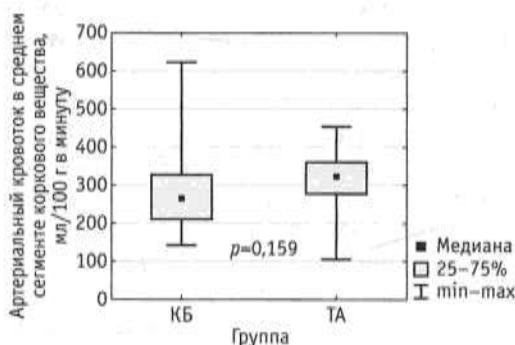
**Рис. 7.** Сравнение перфузии трансплантата в группах раздельного анастомоза (PA) и типичной архитектоники (TA)

**Fig. 7.** Comparison perfusion parameters of kidney allograft in the groups with separate anastomosis and ordinary vascularization



**Рис. 8.** Сравнение перфузии трансплантата в группах «конец-в-бок» (KB) и типичной архитектоники (TA)

**Fig. 8.** Comparison perfusion parameters of kidney allograft in the groups with «end-to-side» anastomosis and ordinary vascularization



дельном анастомозировании. Только лишь в мозговом веществе в группе KB показатель BV оказался ниже, чем в группе PA [1,40 (0,1–5,6) против 3,03 (1,75–11,5) мл/100 г, но различия не достигли статистической значимости ( $p=0,206$ )).

Проведен сравнительный анализ показателей КТ-перфузии в группах с недоминантными дополнительными артериями и контрольной группой трансплантатов почки без добавочных сосудов (группа TA). Артериальный кровоток в среднем сегменте коркового вещества в группе с PA [237,0 (203,0–312,0) мл/100 г в минуту] был статистически достоверно ниже по сравнению с контрольной группой трансплантатов, кровоснабжаемых только из одного ствола [323,5 (276,0–360,0) мл/100 г в минуту ( $p=0,027$ )] (рис. 7).

В то же время не получено достоверного снижения артериального кровотока в среднем сегменте коркового вещества в группе KB по сравнению с этим показателем в группе пациентов со стандартной архитектоникой сосудов трансплантата почки (рис. 8).

## Обсуждение

В большинстве работ по КТ-перфузии нативных почек для постпроцессинговой обработки перфузионных изображений применяется метод Патлака, позволяющий рассчитать значения 3 показателей: артериальный кровоток (AF) – количество крови, протекающей по сосудам ткани в единицу времени, измеряемое в мл/100 г в минуту; объем кровотока (BV) – объем циркулирующей крови в пределах сосудистой сети в единицу ткани, измеряемый в мл/100 г; клиренс – проницаемость сосудистой стенки (CI) – общий ток из плазмы в интерстициальное пространство, измеряемый в мл/100 г в минуту [4, 5]. Анализ показателя клиренса (CI) в нашем исследовании не проводился, так как он характеризует общий ток из плазмы в интерстициальное пространство и не несет большой информации, касающейся цели нашего исследования.

Кроме этого, существуют некоторые ограничения, которые необходимо учитывать при использовании КТ-перфузии. Многофазные протоколы КТ обычно приводят к значительному облучению, поэтому требуются строгие показания к проведению исследования. При этом эквивалентная доза ионизирующего излучения при выполнении КТ-перфузии [12,95 (11,9–13,8) мЗв] не превышает эквивалентную дозу ионизирующего излучения многофазной КТ (7,0–25,7 мЗв) и, по нашему мнению, является обоснованным подходом для неинвазивной оценки кровотока почечного трансплантата [9]. Вторым ограничением применения КТ-перфузии является то, что введение контрастного вещества связано с риском развития постконтрастного острого почечного повреждения (ПК-ОПП) и, таким образом, может увеличить степень почечной дисфункции [10]. В то же время риск ПК-ОПП пропорционален количеству применяемого йодсодержащего контрастного препарата [11]. В нашем исследовании применялась меньшая доза контрастного препарата, что существенно снижает риск развития ПК-ОПП. Таким образом, метод КТ-перфузии трансплантата почки является весьма перспективным, но существует ряд вопросов, касающихся стандартизации протоколов сканирования, различий в референсных значениях перфузии нативных почек и трансплантатов.

Выбор хирургической тактики для реконструкции добавочных почечных артерий при подготовке почки к трансплантации в первоочередном порядке основывается на принципе минимизации технических проблем при имплантации почки и зависит от сопоставимости диаметров основной и добавочной полюсной почечных артерий, а также от расстояния между ними [12].

В частности, наличие добавочной почечной артерии одинакового диаметра с основным стволом всегда будет означать для хирурга выбор тактики раздельного анастомозирования этих сосудов с магистральной артерией реципиента (на одной площадке – в случае близкого расположения устьев на аортальной площадке или на раздельной – в случае удаленного, более 2 см, расположения). Таким образом, ограничением для применения результатов нашего исследования являются именно такие случаи (одинаковый диаметр добавочной и основной почечных артерий).

В то же время наличие ниже(верхне)полярных добавочных почечных сосудов недоминирующего диаметра оставляет выбор для хирурга между сохранением раздельного кровоснабжения по сосудам почки либо реконструкцией по типу «конец добавочной недоминирующей артерии в бок основного ствола почечной артерии». Этот вариант атипичного кровоснабжения является наиболее частым в трансплантационной практике (53,8% случаев) [3].

Для данной ситуации результаты нашего исследования позволяют сделать обоснованный выбор в пользу отсечения добавочной недоминантной полюсной артерии от аортальной площадки (даже в случае близкого, менее 2 см, расположения устьев почечных сосудов на аорте) и реконструкции ее в бок основного ствола почечной артерии. Это, разумеется, не распространяется на добавочные почечные сосуды сверхмалого диаметра, которые обычно можно лигировать без ущерба для функции почечного аллогraftа.

Обоснованием выбора вышеуказанной тактики является несколько ключевых результатов нашего исследования.

Во-первых, выполнение анастомоза добавочной полюсной артерии с основным стволом по типу «конец-в-бок» не ухудшает кровоснабжение паренхимы почки по основной артерии трансплантата. Средние показатели АФ в мозговом и корковом веществе, кровоснабжаемом основной почечной артерией, оказались выше в группе КБ по сравнению с группой РА.

Показатель BV для коркового вещества также был выше в зоне кровоснабжения основного ствола при анастомозе КБ при раздельном анастомозировании. Только лишь в мозговом веществе в группе КБ показатель BV оказался ниже, чем в группе РА [1,40 (0,1–5,6) против 3,03 (1,75–11,5) мл/100 г], но различия не достигли статистической значимости ( $p=0,20567$ ). С учетом того что, по полученным нами данным, медиана уровня креатинина и СКФ через год после трансплантации в группах сравнения не отличалась, можно заключить, что данное снижение кровотока не имеет существенного значения для функции почки.

Во-вторых, нами показано, что в зоне кровоснабжения добавочной почечной артерии, восстановленного путем анастомоза «конец-в-бок», было получено превышение показателя АФ в мозговом веществе [78,0 (72,0–122,0) против 70 (55,0–80,0) мл/100 г в минуту при раздельном анастомозировании ( $p=0,016$ )] и в корковом веществе [275,0 (194,0–301,0) против 241,0 (210,0–314,0) мл/100 г в минуту ( $p=0,962$ )].

Обращает на себя внимание, что, как и в случае с кровоснабжением зоны основной почечной артерии, получены более низкие показатели BV мозгового вещества зоны добавочной артерии в группе анастомозов «конец-в-бок». В то же время отсутствие статистической достоверности ( $p=0,205$  и 0,129 соответственно), а также различий почечной функции в группах сравнения позволяет пренебречь различиями этих показателей.

## Заключение

Применение КТ-перфузии возможно в качестве неинвазивного метода количественной оценки гемодинамических изменений в тканях почечного аллогraftа. При этом эквивалентная доза ионизирующего излучения при КТ-перфузии не превышает эквивалентную дозу ионизирующего излучения многофазной КТ, а доза вводимого контрастного препарата (0,5 мл/кг массы тела пациента) не менее чем в 2 раза ниже, чем при рутинной КТ (1–1,2 мл/кг массы тела пациента).

В процессе исследования получены достоверно более высокие показатели артериального кровотока в мозговом веществе трансплантата почки при выполнении реконструкции недоминантной ДПА по типу «конец-в-бок» с основным стволом почечной артерии по сравнению с ее раздельным анастомозированием.

Выполнение анастомоза недоминантной ДПА с основным стволом по типу «конец-в-бок» не ухудшает кровоснабжение паренхимы почки в зоне кровоснабжения основной артерии трансплантата.

Установлено, что наложение анастомоза недоминантной ДПА по типу «конец-в-бок» с основным стволом артерии трансплантата почки обеспечивает артериальный кровоток, достоверно не отличающийся от кровоснабжения почечной паренхимы в случае наличия только одного ствола.

Полученные данные о КТ-перфузии полюсов трансплантата с недоминантными ДПА подтверждают важность сохранения кровотока по добавочным сосудам и доказывают выбор тактики при реваскуляризации недоминантной дополнительной артерии в пользу выполнения ее анастомоза по типу «конец-в-бок» с основным стволом трансплантата почки.



# Литература

1. Кузьменкова Л.Л., Калачик О.В., Трушель Н.А.. Вариантная анатомия почечных артерий взрослого человека и их связь с развитием посттрансплантационных осложнений // Военная медицина. 2018. № 1. С. 25–28.
2. Карукин Д.Я., Журова А.В., Калачик О.В., Кузьменкова Л.Л. Аномалии сосудов донорского органа, как фактор развития осложнений после гетеротопической трансплантации почки : сборник научных трудов студентов Республики Беларусь. Минск, 2016. С. 192.
3. Калачик О.В., Носик А.В., Руммо О.О. Хирургия. Современный этап трансплантации почки в Республике Беларусь (к 100-летию юбилею профессора Н.Е. Савченко) // Хирургия. Восточная Европа. 2022. Т. 11, № 1. С. 141–170.
4. Рубцова Н.А., Гольбиц А.Б., Крынева Е.В., Кабанов Д.О., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д. Роль КТ-перфузии в диагностике солидных опухолей почек // Лучевая диагностика и терапия. 2021. Т. 12, № 2. С. 70–78.
5. Das C.J., Thingujam U., Panda A., Sharma S., Gupta A.K. Perfusion computed tomography in renal cell carcinoma // World J. Radiol. 2015. Vol. 7, N 7. P. 170–179. DOI: <http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v7.i7.170>
6. Helck A., Wessely M., Notohamiprodj M., Schönermarck U., Klotz E., Fischereder M. et al. CT perfusion technique for

assessment of early kidney allograft dysfunction: preliminary results // Eur. Radiol. 2013. Vol. 23. P. 2475–2481. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-013-2862-6>

7. El-Diasty M.T. et al. Evaluation of CT perfusion parameters for assessment of split renal function in healthy donors // Egypt. J. Radiol. Nucl. Med. 2016. Vol. 47, N 4. P. 1681–1688. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrm.2016.07.017>
8. Liu D., Liu J., Wen Z., Li Y., Sun Z., Xu Q. et al. 320-row CT renal perfusion imaging in patients with aortic dissection: A preliminary study // PLoS One. 2017. Vol. 12, N 2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0171235>
9. Sugi M.D., Joshi G., Maddu K.K., Dahiya N., Menias C.O. Imaging of renal transplant complications throughout the life of the allograft: Comprehensive multimodality review // Radiographics. 2019. Vol. 39, N 5. P. 1327–1355. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2019190096>
10. ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0.
11. Kane G.C., Doyle B.J., Lerman A. et al. Ultra-low contrast volumes reduce rates of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease under-going coronary angiography // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 5. P. 89–90.
12. Morris P., Knechtle S.J. Kidney Transplantation. Principles and Practice. 6th ed. Oxford : Saunders; Elsevier, 2008. 880 p.

# References

1. Kuz'menkova L.L., Kalachik O.V., Trushel' N.A. Variant anatomy of renal arteries of an adult person and their relationship with the development of posttransplantation complications. *Voenaya meditsina* [Military Medicine]. 2018; (1): 25–8. (in Russian)
2. Karukin D.Ya., Zhurova A.V., Kalachik O.V., Kuz'menkova L.L. Vascular anomalies of the donor organ as a factor in the development of complications after heterotopic kidney transplantation : Collection of scientific papers of students of the Republic of Belarus. Minsk, 2016: 192. (in Russian)
3. Kalachik O.V., Nosik A.V., Rummo O.O. Surgery. The current stage of kidney transplantation in the Republic of Belarus (to the 100th anniversary of Professor N.E. Savchenko). *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa* [Surgery. Eastern Europe]. 2022; 11 (1): 141–70. (in Russian)
4. Rubtsova N.A., Gol'bits A.B., Kryneva E.V., Kabanov D.O., Alekseev B.Ya., Kaprin A.D. The role of CT-perfusion for diagnostic of solid renal tumors. *Lučevaya diagnostika i terapiya* [Radiation Diagnostics and Therapy]. 2021; 12 (2): 70–8. (in Russian)
5. Das C.J., Thingujam U., Panda A., Sharma S., Gupta A.K. Perfusion computed tomography in renal cell carcinoma. *World J Radiol.* 2015; 7 (7): 170–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v7.i7.170>
6. Helck A., Wessely M., Notohamiprodj M., Schönermarck U., Klotz E., Fischereder M., et al. CT perfusion technique for assess-

ment of early kidney allograft dysfunction: preliminary results. *Eur. Radiol.* 2013; 23: 2475–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-013-2862-6>

7. El-Diasty M.T., et al. Evaluation of CT perfusion parameters for assessment of split renal function in healthy donors. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2016; 47 (4): 1681–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrm.2016.07.017>
8. Liu D., Liu J., Wen Z., Li Y., Sun Z., Xu Q., et al. 320-row CT renal perfusion imaging in patients with aortic dissection: A preliminary study. *PLoS One.* 2017; 12 (2). DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0171235>
9. Sugi M.D., Joshi G., Maddu K.K., Dahiya N., Menias C.O. Imaging of renal transplant complications throughout the life of the allograft: Comprehensive multimodality review. *Radiographics.* 2019; 39 (5): 1327–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2019190096>
10. ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0.
11. Kane G.C., Doyle B.J., Lerman A., et al. Ultra-low contrast volumes reduce rates of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease under-going coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 5: 89–90.
12. Morris P., Knechtle S.J. Kidney Transplantation. Principles and Practice. 6th ed. Oxford: Saunders; Elsevier, 2008: 880 p.

# Роль сохранения бронхиального кровотока в предотвращении хронической дисфункции легочного трансплантата

Жульков М.О.<sup>1</sup>, Сирота Д.А.<sup>1</sup>, Рукавишников Д.А.<sup>1</sup>, Агаева Х.А.<sup>1</sup>, Сабетов А.К.<sup>1</sup>, Макаев Александр Г.<sup>1</sup>, Протопопов А.В.<sup>1</sup>, Макаев Андрей Г.<sup>2</sup>, Фомичев А.В.<sup>1</sup>, Хван Д.С.<sup>1</sup>, Лиманский А.Д.<sup>3</sup>, Чернявский А.М.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Институт медицины и психологии В. Зельмана, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630090, г. Новосибирск, Российская Федерация

Хроническая дисфункция пересаженных легких остается одной из главных причин смерти реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации. Одним из возможных путей решения данной проблемы может быть полное анатомическое соединение всех структур пересаживаемого легкого, включая бронхиальные артерии. Этот обзор посвящен роли восстановления бронхиального кровотока и сохранения микроциркуляторного русла в предотвращении развития трофических нарушений и хронической дисфункции трансплантата у пациентов, перенесших пересадку легких.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 23-25-10013 (Соглашение № р-52 с Министерством науки и инновационной политики НКО).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Жульков М.О., Сирота Д.А., Рукавишников Д.А., Агаева Х.А., Сабетов А.К., Макаев Александр Г., Протопопов А.В., Макаев Андрей Г., Фомичев А.В., Хван Д.С., Лиманский А.Д., Чернявский А.М. Роль сохранения бронхиального кровотока в предотвращении хронической дисфункции легочного трансплантата // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 27–31. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-27-31>

**Статья поступила в редакцию** 11.10.2022. **Принята в печать** 30.01.2023.

The role of bronchial circulation in preventing chronic pulmonary dysfunction

Zhulkov M.O.<sup>1</sup>, Sirota D.A.<sup>1</sup>, Rukavishnikov D.A.<sup>1</sup>, Agaeva Kh.A.<sup>1</sup>, Sabetov A.K.<sup>1</sup>, Makaev Alexander G.<sup>1</sup>, Protopopov A.V.<sup>1</sup>, Makaev Andrey G.<sup>2</sup>, Fomichev A.V.<sup>1</sup>, Khvan D.S.<sup>1</sup>, Limanskiy A.D.<sup>3</sup>, Chernyavskiy A.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 630055, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk National Research State University, 630090, Novosibirsk, Russian Federation

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Протопопов Андрей Владимирович – врач-ординатор – сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Российская Федерация)  
E-mail: [andrew-uss@yandex.ru](mailto:andrew-uss@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-2617-2447>

## Ключевые слова:

трансплантация легких; дыхательная недостаточность; реваскуляризация бронхиальных артерий; хроническая дисфункция аллотрансплантата

## CORRESPONDENCE

Andrey V. Protopopov – Cardiovascular Surgery Resident, National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russian Federation)  
E-mail: [andrew-uss@yandex.ru](mailto:andrew-uss@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-2617-2447>

**Keywords:**

lung transplantation;  
respiratory failure;  
revascularization  
of bronchial arteries; chronic  
lung allograft dysfunction

Chronic lung allograft dysfunction remains one of the main causes limiting long-term survival in lung transplant recipients. The possible way to solve this problem may be a complete anatomical connection of all structures of the transplanted lung, including the bronchial arteries. This review focuses on the role of maintaining bronchial blood flow and microvasculature in preventing the development of trophic failure and chronic graft dysfunction in patients undergoing lung transplantation.

**Funding.** The work was financially supported by the Russian Science Foundation, project 23-25-10013 (Agreement No. r-52 with the Ministry of Science and Innovation Policy of the Novosibirsk Region).

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

**For citation:** Zhulkov M.O., Sirota D.A., Rukavishnikov D.A., Agaeva Kh.A., Sabetov A.K., Makaev Alexander G., Protopopov A.V., Makaev Andrey G., Fomichev A.V., Khvan D.S., Limanskiy A.D., Chernyavskiy A.M. The role of bronchial circulation in preventing chronic pulmonary dysfunction. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023; 11 (1): 27–31. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-27-31> (in Russian)

**Received** 11.10.2022. **Accepted** 30.01.2023.

Пересадка легких является эффективным методом лечения терминальной стадии хронических легочных паренхиматозных и сосудистых заболеваний. Однако долгосрочная выживаемость пациентов, перенесших данную операцию, остается субоптимальной по сравнению с результатами пересадки других солидных органов вследствие развития хронического отторжения и дисфункции трансплантата. Результаты пересадки легких значительно улучшились за последние десятилетия. По данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT), средняя выживаемость реципиентов после пересадки в период с 2009 по 2016 г. составила 6,5 года [1]. По данным А. Нукапен и соавт., выживаемость реципиентов через 1, 5 и 10 лет составляет 94, 79 и 64% соответственно. Более высокий риск хронического отторжения легких принято связывать с особенностью операции трансплантации, заключающейся в отсутствии восстановления артериального кровоснабжения трансплантата [2, 3]. Несмотря на значительные усилия, направленные на предотвращение развития данного осложнения, хирургическая техника трансплантации легкого не претерпела значимых изменений за последние 20 лет.

Хроническая дисфункция аллотрансплантата остается главной проблемой, определяющей долгосрочную выживаемость после пересадки легких, и является главной причиной утраты функции трансплантата спустя 5 лет после пересадки легких, встречается у 31% реципиентов [4]. Ранее данный синдром был известен как хроническое отторжение или синдром облитерирующего бронхиолита (от англ. Bronchiolitis Obliterans Syndrome, BOS). Согласно современной классификации, CLAD-BOS (от англ. Chronic Lung Allograft Dysfunction, BOS – Bronchiolitis Obliterans Syndrome) наравне

с RAS (от англ. Restrictive Allograft Syndrome) и NRAD (от англ. Neutrophilic Reversible Allograft Dysfunction) представляет собой один из фенотипов хронической дисфункции и наблюдается в 30–43% случаев [5–8].

Диагностика хронической дисфункции легочного трансплантата основана на снижении объема форсированного выдоха в 1 с до 80% уровня лучшего показателя в послеоперационном периоде. Согласно последним рекомендациям, хроническую дисфункцию разделяют на 4 стадии в зависимости от степени снижения объема форсированного выдоха: 1-я стадия – 65–80% базового уровня; 2-я стадия – 50–65%; 3-я стадия – 35–50% и 4-я стадия – ниже 35%. При этом, по данным G.M. Verleden и соавт., пациенты с рестриктивной формой CLAD имеют худший прогноз, чем пациенты с обструктивной формой, при которой сохранена жизненная емкость легких. Считается что рестриктивная дисфункция трансплантата ограничивает выживаемость реципиентов в среднем на 6–18 мес после установки диагноза. По данным A.R. Glanville и соавт., CLAD является основной причиной смерти у 54% всех пациентов после пересадки легких и у 80% пациентов с установленным диагнозом CLAD [9].

Повреждение микроциркуляторного русла и обедненная перфузия – основные причины развития осложнений после трансплантации органов, в том числе легких [7, 8]. В естественных условиях легкие кровоснабжаются из русла легочной и бронхиальных артерий. Бронхиальное кровообращение играет важную роль в поддержании гомеостаза, несмотря на то что составляет 1–2% общего минутного кровообращения [1, 10]. Бронхиальные артерии являются основным источником крови не только для трахеобронхиального дерева, но также и лимфатической системы, *vasa vasorum* легочных артерий и вен [11].

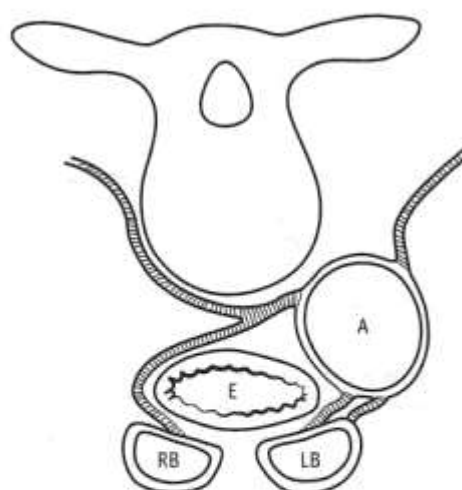


Хотя этот кровоток незначителен во время нормальных физиологических условий, бронхиальные артерии могут расширяться для увеличения объема перфузии тканей легкого при различных патологических состояниях [12].

Нехватка или отсутствие перфузии по бронхиальным артериям оказывает негативное влияние на функции и физиологию легких. Изменения, происходящие с лимфатическим оттоком в отсутствие бронхиального артериального кровоснабжения, до конца не известны. Функционально бронхиальное артериальное кровообращение требуется для питания реснитчатого эпителия и обеспечения мукоцилиарного транспорта, слизистая оболочка дыхательных путей ответственна за термостатирование воздушного потока [1, 10]. При вдыхании холодного воздуха немедленное расширение бронхиальных артерий обеспечивает повышение теплоотдачи, способствуя согреванию вдыхаемого воздуха. Этот же механизм саморегуляции бронхиального кровотока способствует сохранению влажности воздушных масс в дыхательных путях в сухих средах [1]. Однако общепринятая на сегодняшний день хирургическая техника пересадки легких подразумевает пересечение бронхиальных артерий без рутинной реконструкции [13].

В 1990 г. Н.Н.С. Schreinemakers и соавт. опубликовали результаты исследования бронхиальных артерий на основе 30 аутопсий. По данным этого исследования бронхиальные артерии брали начало в верхней части нисходящей грудной аорты (рис.) [14]. Исследователями была отмечена высокая частота встречаемости правого межреберно-бронхиального ствола, дающего начало первой или второй правой межреберной артерии позади пищевода и продолжающегося на перепончатой части главного правого бронха (см. рисунок) [15].

По данным Н.Н.С. Schreinemakers и соавт., в 93,3% случаев по крайней мере одна левая бронхиальная артерия берет начало непосредственно от нисходящей грудной аорты, тогда как правая бронхиальная артерия в 83,3% случаев является ветвью первой межреберной артерии. Инъекционные методики наглядной визуализации показали, что правая межреберно-бронхиальная артерия участвует в кровоснабжении проксимального отдела левого главного бронха, килля и частично правого главного бронха. На основе исследований Н.Н.С. Schreinemakers и соавт. была предложена техника изъятия легких с сохранением целостности бронхиальных, межреберно-бронхиальных артерий вместе с соответствующим сегментом аорты, что в перспективе подразумевало возможность восстановления бронхиального кровоснабжения [14]. При этом прямая бронхиальная реваскуляризация (от англ. direct bronchial revascularization, DBR) могла быть выполнена как за счет прямого анастомозирования



Анатомия бронхиальных артерий:  
А – аорта; Е – пищевод;  
RB – правый бронх;  
LB – левый бронх [15]

Bronchial anatomy:  
A – aorta; E – esophagus;  
RB – right bronchus;  
LB – left bronchus [15]

участка аорты с сосудистыми площадками бронхиальных артерий трансплантата, так и за счет использования аутовенозных (большая подкожная вена) или аутоартериальных (внутренняя грудная артерия) шунтов [13, 16, 17].

В работе С.А. Wagenvoort и соавт. было показано, что дренаж интрапульмональных бронхиальных капилляров осуществляется в легочные вены, тогда как дренаж экстрапульмональных бронхиальных артерий происходит в систему непарной и полунепарной вен. После трансплантации дренаж крови по любым бронхиальным артериям осуществляется исключительно в систему легочных вен. При этом ни в одном исследовании не было обнаружено проблем венозного оттока после трансплантации легких, дополненных DBR [18–20].

Первоначальные данные о возможной ретроградной реваскуляризации бронхиального русла со стороны системы легочной артерии реципиента или за счет неоваскуляризации не нашли подтверждения в последних исследованиях [2]. В пересаженном легком единственным источником кровоснабжения микроциркуляторного русла является легочная артерия, несущая обедненную кислородом венозную кровь.

Впервые в эксперименте прямую бронхиальную реваскуляризацию выполнил Н. Metras в 1950 г. [21]. В 1970 г. N.L. Mills и соавт., выполнившие экспериментальную прямую бронхиальную реваскуляризацию после трансплантации легкого у собак, показали трехкратное снижение частоты развития пневмоний и язв бронхиальных анастомозов. По-видимому, более частое развитие осложнений в группе без реваскуляризации бронхиальных артерий было связано с нарушением мукоцилиарного транспорта и функционированием реснитчатого эпителия [22].

Проведенные экспериментальные исследования продемонстрировали, что выполнение бронхиальной артериальной реваскуляризации во

время трансплантации легкого улучшает перфузию тканей трансплантата, что обуславливает меньшую частоту развития эпителиальной метаплазии трахеобронхиального дерева, снижение частоты несостоятельности бронхиальных анастомозов, улучшение функционирования легочных эндотелиоцитов и пневмоцитов II типа, и это может отсрочить развитие CLAD и улучшить выживаемость пациентов [23–27].

Первая реваскуляризация бронхиальных артерий в клинической практике была выполнена J.J. Haglin и соавт. в 1973 г., однако пациент умер из-за послеоперационного сепсиса на 11-й послеоперационный день [28]. Первые результаты клинической серии пересадок легких с DBR были опубликованы в 1992 L. Couraud и соавт. [16]. Группа ученых сообщила о 8 случаях en-bloc пересадки легких с DBR. При этом у 6 из 8 пациентов в отдаленном послеоперационном периоде бронхиальное артериальное русло оставалось проходимым по данным ангиографического исследования. Дыхательные пути также оставались проходимы без развития трофических и обструктивных нарушений. Бронхиальная артериальная реваскуляризация при трансплантации легких активно предлагалась G.A. Patterson в 1990-х годах как один из способов профилактики ишемических нарушений в области межбронхиальных анастомозов, поскольку в первые годы пересадки легких большинство пациентов погибали в раннем послеоперационном периоде из-за трофических нарушений зон межбронхиальных анастомозов, приводящих к их несостоятельности [29]. В 1993 г. R.C. Daly и соавт. и G. Pettersson и соавт. в 1994 г. сообщили о сериях пересадок легких с DBR. Успешная реваскуляризация была подтверждена у большинства пациентов, обследованных методом ангиографии [15, 30, 31].

Несмотря на описанные преимущества, большинство трансплантологических центров демонстрировали недоверие к предложенной методике. Причиной этого обстоятельства являлся ряд факторов: очевидная эффективность и результативность стандартной методики двусторонней последовательной трансплантации легких без проведения DBR, доказанная на большом фактическом материале; нехватка клинических признаков эффективности DBR, частично, из-за малого количества пациентов, перенесших ее; увеличение риска послеоперационного кровотечения после ее проведения [32].

Однако родоначальники данного метода продолжали активно защищать бронхиальную реваскуляризацию утверждая, что DBR способна сделать пересаженное легкое менее подверженным развитию хронической дисфункции [27, 32]. H. Luckraz и соавт. в своих исследованиях посмертных тканей легочных аллотрансплантатов с различными стадиями CLAD продемонстрировали значительное обед-

нение микроциркуляторного сосудистого русла, питающего мелкие дыхательные пути. Кроме того, они заметили, что последующее развитие рубцовых изменений дыхательных путей было связано с увеличением числа значительно меньших по диаметру сосудов, и это снижало чувствительность к иммуносупрессивной терапии [3, 33].

По данным G.B. Pettersson и соавт., выполнение DBR позволило значительно снизить риск развития CLAD и повторных вмешательств по поводу несостоятельности бронхиальных анастомозов. Интересно также, что частота острого клеточного отторжения и инфекционных осложнений, ассоциированных с трансплантатом, была ниже у пациентов, перенесших DBR. Возможно, это было связано с тем, что восстановление бронхиального кровообращения повышало реактивность трансплантата к медикаментозному лечению (иммуносупрессия и антибиотикотерапия) [34].

Исторически ценность реваскуляризации дыхательных путей была подвергнута сомнению и обсуждалась на протяжении долгого времени [32]. В то же время в отчете G.B. Pettersson и его коллег продемонстрирован большой потенциал DBR в улучшении долгосрочной выживаемости (5-летняя выживаемость составила 69% в группе en-bloc пересадки легких и BAR против 57% в группе изолированной en-bloc трансплантации). В течение 3 лет реваскуляризация бронхиальных артерий была выполнена только в 27 из 283 (9%) трансплантаций, включенных в исследование. Сложившаяся ситуация имела объективные причины, а именно дополнительные технические трудности выполнения реваскуляризации, ограничивающие широкое распространение этого метода [35].

Также было установлено, что достичь полной реваскуляризации русла бронхиальных артерий легочного трансплантата и возврата параметров гемодинамики к дотрансплантационному уровню невозможно даже в случае успешной процедуры DBR [14, 36]. В 2016 г. F.A. Guzman-Pruneda и соавт. сообщили о результатах сравнительного исследования серии 33 en-bloc пересадок легких с DBR и без нее. В ходе исследования авторам удалось доказать, что DBR может успешно применяться для улучшения васкуляризации пересаженных легких без существенного увеличения времени оперативного вмешательства и ишемии донорского легкого [37].

Несмотря на то что ряд исследований показал некоторые положительные эффекты от реваскуляризации системы бронхиальных артерий и снижение риска развития CLAD, эта методика не получила широкого распространения. На наш взгляд, потенциал прямой бронхиальной реваскуляризации остается не до конца раскрытым и представляет большой интерес как способ улучшения ранних и отдаленных послеоперационных результатов.

## Литература/References

1. Deffebach M.E., Charan N.B., Lakshminarayan S., Butler J. The bronchial circulation. Small, but a vital attribute of the lung. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135 (2): 463–81.
2. Dhillon G.S., Zamora M.R., Roos J.E., Sheahan D., Sista R.R., Van der Starre P., et al. Lung transplant airway hypoxia: a diathesis to fibrosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (2): 230–6.
3. Luckraz H., Goddard M., McNeill K., Atkinson C., Sharples L.D., Wallwork J. Is obliterative bronchiolitis in lung transplantation associated with microvascular damage to small airways? *Ann Thorac Surg.* 2006; 82 (4): 1212–8.
4. Chambers D.C., Cherikh W.S., Goldfarb S.B., Hayes D., Kucheryavaya A.Y., Toll A.E., et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (10): 1169–83.
5. Verleden G.M., Glanville A.R., Lease E.D., Fisher A.J., Calabrese F., Corris P.A., et al. Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment – A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (5): 493–503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.03.009>
6. Nykänen A., Räsänen P., Peräkylä L., Stark C., Huuskonen A., Lemström K., et al. Incidence and impact of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation – single-center 14-year experience. *Scand Cardiovasc J.* 2020; 54 (3): 192–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/14017431.2020.1726444>
7. Jiang X., Sung Y.K., Tian W., Qian J., Semenza G.L., Nicolls M.R. Graft microvascular disease in solid organ transplantation. *J Mol Med.* 2014; 92 (8): 797–810. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1173-y>
8. Nicolls M.R., Hsu J.L., Jiang X. Microvascular injury after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016; 21 (3): 279–84. DOI: <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000307>
9. Glanville A.R., Verleden G.M., Todd J.L., Benden C., Calabrese F., Gottlieb J., et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome – A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (5): 483–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.03.008>
10. Paredi P., Barnes P.J. The airway vasculature: Recent advances and clinical implications // *Thorax.* 2009; 64 (5): 444–50. DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.2008.100032>
11. Pump K.K. Distribution of bronchial arteries in the human lung. *Chest.* 1972; 62 (4): 447–51. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.62.4.447>
12. Walker C.M., Rosado-de-Christenson M.L., Martínez-Jiménez S., Kunin J.R., Wible B.C. Bronchial arteries: anatomy, function, hypertrophy, and anomalies. *Radiographics.* 2015; 35 (1): 32–49. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.351140089>
13. Nicolls M.R., Zamora M.R. Bronchial blood supply after lung transplantation with bronchial artery revascularization. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010; 15 (5): 563–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/mot.0b013e328333deca9>
14. Schreinemakers H.H., Weder W., Miyoshi S., Harper B.D., Shimokawa S., Egan T.M., et al. Direct revascularization of bronchial arteries for lung transplantation: An anatomical study. *Ann Thorac Surg.* 1990; 49 (1): 44–54. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(90\)90355-a](https://doi.org/10.1016/0003-4975(90)90355-a)
15. Daly R.C., McGregor C.G.A. Routine immediate direct bronchial artery revascularization for single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1994; 57 (6): 1446–52. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)90099-x](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)90099-x)
16. Couraud L., Baudet E., Martigne C., Roques X., Velly J.F., Laborde N., et al. Bronchial revascularization in double-lung transplantation: A series of 8 patients. *Ann Thorac Surg.* 1992; 53 (1): 88–94. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)90764-u](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)90764-u)
17. Pettersson G.B., Yun J.J., Norgaard M.A. Bronchial artery revascularization in lung transplantation: Techniques, experience, and outcomes. *Opin Organ Transplant.* 2010; 15 (5): 572–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/mot.0b013e328333e16fc>
18. Arterial anastomoses, bronchopulmonary arteries, and pulmonary arteries in perinatal lungs [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6022190/> (date of access March 06, 2021).
19. The bronchial arteries and their connections with other vessels in the human lung [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13005350/> (date of access March 06, 2021).
20. Liebow A.A. Patterns of origin and distribution of the major bronchial arteries in man. *Am J Anat.* 1965; 117 (1): 19–32. DOI: <https://doi.org/10.1002/aja.1001170103>
21. Metras H. Note préliminaire sur la greffe totale du poumon chez le chien. *C R Acad Sci (Paris).* 1950; 231: 1176–7.
22. The significance of bronchial circulation in lung transplantation [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4922675/> (date of access March 06, 2021).
23. Sundset A., Tadjkarimi S., Khaghani A., Yacoub M. H. Human en bloc double-lung transplantation: Bronchial artery revascularization improves airway perfusion. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63 (3): 790–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(96\)01273-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(96)01273-8)
24. Kamler M., Nowak K., Bock M., Herold U., Motsch J., Hagl S., et al. Bronchial artery revascularization restores peribronchial tissue oxygenation after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23 (6): 763–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2003.07.016>
25. Norgaard M.A., Andersen C.B., Pettersson G. Airway epithelium of transplanted lungs with and without direct bronchial artery revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 15 (1): 37–44. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(98\)00292-9](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00292-9)
26. Nowak K.A.I., Kamler M., Bock M., Motsch J., Hagl S., Jakob H., et al. Bronchial artery revascularization affects graft recovery after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (2): 216–20. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.2012101>
27. Norgaard M.A., Andersen C.B., Pettersson G. Does bronchial artery revascularization influence results concerning bronchiolitis obliterans syndrome and/or obliterative bronchiolitis after lung transplantation? *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998; 14 (3): 311–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(98\)00182-1](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00182-1)
28. Haglin J.J., Ruiz E., Baker R.C., Anderson W.R. Histologic studies of human lung allotransplantation. In: *Morphology in Lung Transplantation.* Basel, Switzerland: S. Karger, 1973: 13–22. DOI: <https://doi.org/10.1159/000393947>
29. Patterson G.A. Airway revascularization: Is it necessary? *Ann Thorac Surg.* 1993; 56 (4): 807–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90335-f](https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)90335-f)
30. Daly R.C., Tadjkarimi S., Khaghani A., Banner N.R., Yacoub M.H. Successful double-lung transplantation with direct bronchial artery revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1993; 56 (4): 885–92. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90350-q](https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)90350-q)
31. Pettersson G., Arendrup H., Mortensen S.A., Aldershvile J., Thiis J.J., Aggestrup S., et al. Early experience of double-lung transplantation with bronchial artery revascularization using mammary artery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994; 8 (10): 520–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(94\)90069-8](https://doi.org/10.1016/1010-7940(94)90069-8)
32. Baudet E.M., Dromer C., Dubrez J., Jougon J.B., Roques X., Velly J.F. Intermediate-term results after en bloc double-lung transplantation with bronchial arterial revascularization. *Bordeaux Lung and Heart-Lung Transplant Group. J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112 (5): 1292–300. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(96\)70143-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70143-5)
33. Luckraz H., Goddard M., McNeill K., Atkinson C., Charman S.C., Stewart S., et al. Microvascular changes in small airways predispose to obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004; 23 (5): 527–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2003.07.003>
34. Pettersson G.B., Karam K., Thuita L., Johnston D.R., McCurry K.R., Kapadia S.R., et al. Comparative study of bronchial artery revascularization in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146 (4): 894–900. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.04.030>
35. Tong M.Z., Johnston D.R., Pettersson G.B. Bronchial artery revascularization in lung transplantation: revival of an abandoned operation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014; 19 (5): 460–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000114>
36. Aoki M., Schafers H.J., Inui K., Klipsch N., Demertzis S., Kotzerke J., et al. Bronchial circulation after experimental lung transplantation: the effect of direct revascularization of a bronchial artery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991; 5 (11): 561–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(91\)90219-a](https://doi.org/10.1016/1010-7940(91)90219-a)
37. Guzman-Pruneda F.A., Orr Y., Trost J.G., Zhang W., Das S., Melicoff E., et al. Bronchial artery revascularization and en bloc lung transplant in children. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35 (1): 122–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.010>



# Генная терапия кардиомиопатий: возможности и ближайшие перспективы

Лавров А.В.<sup>1</sup>, Заклязьминская Е.В.<sup>1-3</sup>

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Лавров Александр Вячеславович –  
кандидат медицинских наук,  
ведущий научный  
сотрудник лаборатории  
редактирования генома ФГБНУ  
«МГНЦ» (Москва, Российская  
Федерация)  
E-mail: avlavrov@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4962-6947>

## Ключевые слова:

неишемические  
кардиомиопатии; генная  
терапия; геномное  
редактирование;  
РНК-интерференция;  
антисмысловые  
олигонуклеотиды;  
аденоассоциированные  
вирусные векторы;  
пропуск экзонов; малые  
интерферирующие РНК;  
миРНК

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115522, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Публичное акционерное общество «Центр генетики и репродуктивной медицины "ГЕНЕТИКО"», 119333, г. Москва, Российская Федерация

Первичные кардиомиопатии (КМП) – обширная группа генетически детерминированных заболеваний, проявляющихся функциональным и анатомическим ремоделированием сердечной мышцы в отсутствие очевидных внешних причин. КМП признаны самым частым наследственным заболеванием сердца, их суммарная частота в популяции достигает 0,5%.

Естественное течение всех первичных КМП – неуклонно прогрессирующее, с исходом в сердечную недостаточность. Имеющиеся на сегодняшний день подходы к лечению первичных КМП являются симптоматическими, помогают контролировать симптомы заболевания, но не приводят к полному излечению. Разработка этиологических методов лечения наследственных КМП, которые направлены на коррекцию генетического дефекта, является одной из приоритетных задач современной медицины. В настоящей работе рассмотрены основные разработки в генной терапии заболеваний с дисфункцией миокарда, которые уже появились или близки к выходу в реальную клиническую практику.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для ФГБНУ «МГНЦ».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Лавров А.В., Заклязьминская Е.В. Генная терапия кардиомиопатий: возможности и ближайшие перспективы // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 32–46. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-32-46>

**Статья поступила в редакцию** 09.03.2023. **Принята в печать** 23.03.2023.

## Gene therapy of cardiomyopathies: opportunities and current perspectives

Lavrov A.V.<sup>1</sup>, Zaklyazminskaya E.V.<sup>1-3</sup>

**CORRESPONDENCE**  
Alexander V. Lavrov –  
MD, Leading Researcher  
of the Laboratory of Genome Editing,  
Research Centre for Medical Genetics  
(Moscow, Russian Federation)  
E-mail: avlavrov@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4962-6947>

<sup>1</sup>Research Center for Medical Genetics, 115522, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Centre of Genetics and Reproductive Medicine "GENETICO", 119333, Moscow, Russian Federation

Non-ischemic (primary) cardiomyopathies (CMP) are a large group of genetically determined diseases manifested by functional and anatomical remodeling of the heart muscle in the absence of obvious external causes. CMP are recognized as the most common hereditary heart disease with a total prevalence 0.5% worldwide.

The natural course of all primary cardiomyopathies is steadily progressive leading to heart failure (HF). Currently available treatment of primary CMP is mainly symptomatic and helps to control various symptoms but does not lead to a complete cure. Etiological approach for the treatment of inherited CMP focused on genetic defect correction, is the priority task of the modern medicine. In this paper, we discuss the main achievements in the gene therapy for primary myocardial dysfunction that have already been introduced or are close to entering the real clinical practice.

## Keywords:

non-ischemic cardiomyopathies; gene therapy; genome editing; RNA interference; antisense oligonucleotide; adenovirus-associated vectors; exon skipping; small interfering RNA; siRNA

**Funding.** The study was financially supported by the State Budget Project of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics.

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

**For citation:** Lavrov A.V., Zaklyazminskaya E.V. Gene therapy of cardiomyopathies: opportunities and current perspectives. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 32–46. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-32-46> (in Russian)

**Received** 09.03.2023. **Accepted** 23.03.2023.

**П**ервичные кардиомиопатии (КМП) – обширная группа генетически детерминированных заболеваний, проявляющихся функциональным и анатомическим ремоделированием сердечной мышцы в отсутствие очевидных внешних причин, таких как нарушение коронарного кровотока, перегрузка давлением, врожденные пороки сердца, метаболические расстройства и т.д. [1, 2]. КМП широко распространены во всех этнических группах и в настоящее время признаны самым частым наследственным заболеванием сердца, их суммарная частота в популяции достигает 0,5% [3]. Миокардиальная дисфункция проявляется нарушениями сократимости миокарда, фиброзом сердечной мышцы, нарушениями сердечного ритма и развитием прогрессирующей сердечной недостаточности [3, 4]. Все виды КМП могут манифестировать в любом возрасте. Выявляемость ранних форм КМП составляет примерно 1 случай на 47–50 тыс. детей до 18 лет [5], но чаще диагноз ставится взрослым пациентам.

Естественное течение всех первичных КМП – неуклонно прогрессирующее, с исходом в сердечную недостаточность. Имеющаяся на сегодняшний день лекарственная терапия первичных КМП является симптоматической, помогает контролировать симптомы заболевания, но не приводит к полному излечению. Радикальные хирургические методы лечения [расширенная миоектомия и алкогольная абляция при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), обратное ремоделирование при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП)] сопряжены с высоким риском интра- и постоперационных осложнений. У многих пациентов существенно улучшаются самочувствие и качество жизни на годы вперед. К сожалению, у некоторых пациентов даже успешное хирургическое лечение является лишь этапом на пути развития тяжелой сердечной недостаточности и необходимости ортотопической трансплантации сердца (ОТС). Учитывая колоссальный разрыв между потребностью в ОТС и возможностью выполнения таких операций, разработка этиологических методов лечения наследственных КМП, которые направлены на коррекцию генетического дефекта, является одной из приоритетных задач современной медицины. В настоящей работе мы

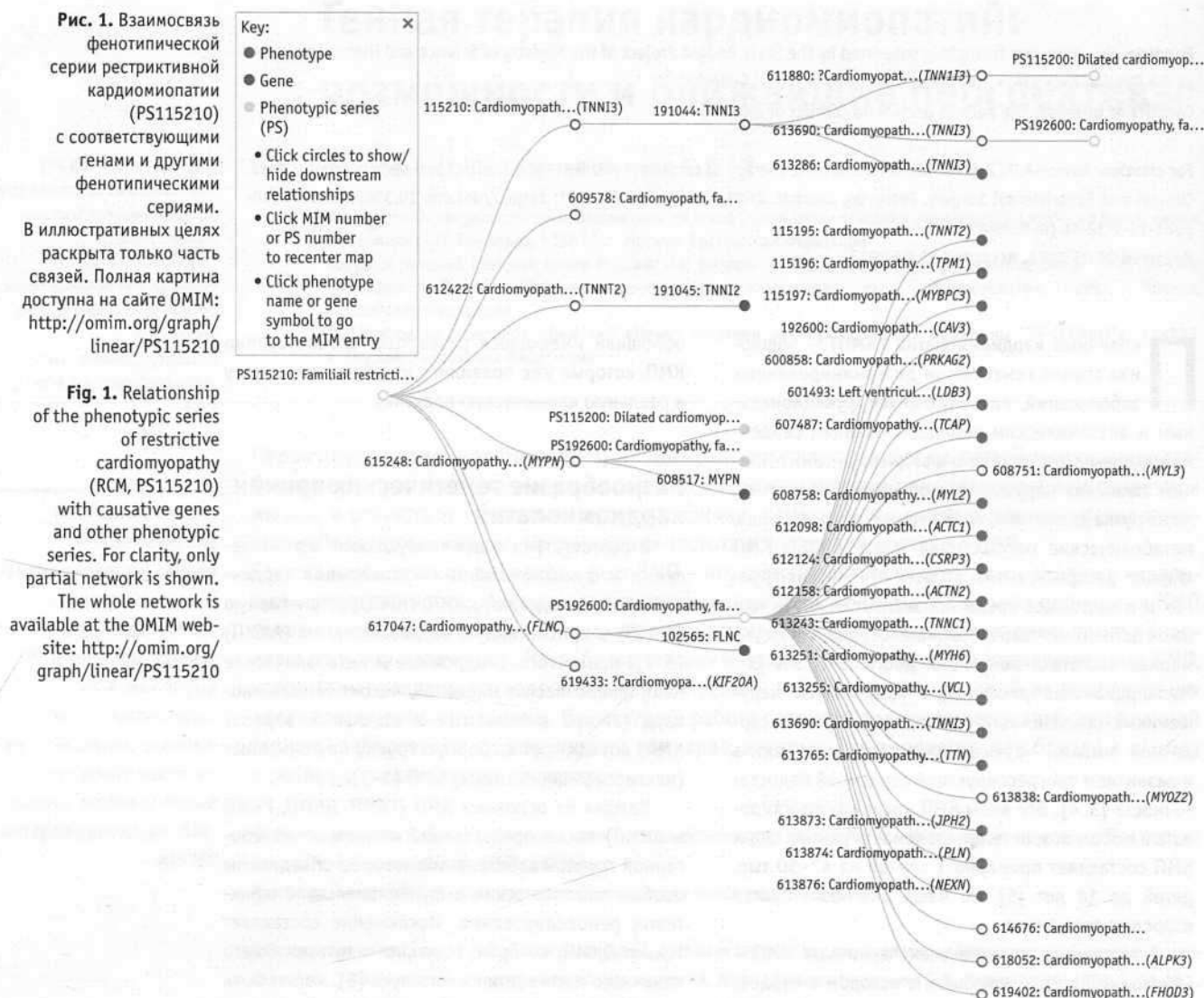
обобщили имеющиеся разработки в генотерапии КМП, которые уже появились или близки к выходу в реальную клиническую практику.

## Разнообразие генетических причин кардиомиопатий

В соответствии с доминирующими анатомическими и функциональными изменениями сердечной мышцы, выделяют ДКМП, ГКМП, рестриктивную (РКМП) и аритмогенную кардиомиопатию (АКМП) [6, 7]. Кроме того, синдромные и метаболические КМП, фиброэластоз миокарда, некомпактный миокард (иногда выделяемый в отдельный вариант КМП) объединяют в сборную группу неуточненных (неклассифицированных) КМП [3–7].

Каждая из основных КМП (ГКМП, ДКМП, РКМП и АКМП) также представлена клинически гетерогенной группой заболеваний, которые объединены особым анатомическим и функциональным характером ремоделирования. Исключение составляет только ДКМП, которая, согласно гипотезе общего конечного патогенетического пути [8], может быть как самостоятельным заболеванием, так и исходом практически любой другой КМП. Несмотря на очевидные различия, с генетической точки зрения КМП имеют общие черты. Это преимущественно моногенные заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования (хотя в 10–15% случаев встречается аутосомно-рецессивное и сцепленное с полом наследование); доля аутосомно-рецессивных и дигенных форм составляет 4–9% [9–12] с большей выраженностью клинической картины заболевания у носителей >1 мутации [12]; огромное генетическое разнообразие (полиаллельность); преимущественно уникальные мутации; значительный внутрисемейный полиморфизм клинических проявлений одного и того же патогенного генетического варианта [1, 4, 7].

Благодаря широкому внедрению методов NGS-секвенирования (NGS, next generation sequencing, секвенирование следующего поколения) спектр генов, ассоциированных с развитием этой группы заболеваний, продолжает расширяться. В общей сложности идентифицировано более 100 генов, патогенные варианты в которых приводят к развитию



дисфункции миокарда, и этот список еще далеко не полон [1, 4, 6]. Интересно отметить, что многие из этих генов могут вносить свой вклад в развитие всех известных видов КМП, и разные мутации в одном и том же гене реализуются различными вариантами ремоделирования миокарда с формированием так называемых аллельных (фенотипических) серий (рис. 1).

Для многих недавно описанных генетических форм описаны лишь единичные клинические случаи, и патогенетическая роль выявленных редких вариантов все еще требует детального изучения. Поскольку результаты генетического исследования имеют высокое диагностическое значение, в том числе для бессимптомных членов семьи, возникла необходимость оценить доказательность и целесообразность включения все новых генов в существующие диагностические протоколы. Рабочая группа по кардиомиопатиям консорциума ClinGen (<https://clinicalgenome.org/affiliation/40008/>)

опубликовала серию рекомендаций, в которых был оценен уровень доказательности причинной связи (каузативности) ряда генов в отношении разных типов КМП [13–15], что нашло свое отражение в последних рекомендациях по ДНК-диагностике [2].

**Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП)** является наиболее частым типом КМП (1:500–1:200) [2, 3], и ее генетические причины изучены наиболее полно. Исходно под ГКМП понимали генетически детерминированную гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ), вызванную мутациями в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда [9]. К настоящему времени описаны мутации более чем в 40 генах, ассоциированных с изолированной ГКМП (OMIM, [omim.org](http://omim.org); дата обращения 11.02.2023, PS192600), которые относятся как к саркомерным, так и к структурным белкам миокарда, и их регуляторам. Гипертрофия миокарда ЛЖ также является частью сложного симптомоком-



плекса различных наследственных заболеваний, таких как нервно-мышечные заболевания (атаксия Фридрейха, дистальная миопатия Лэнга, миотоническая дистрофия и др.), наследственные болезни обмена (болезни Данона, Фабри, TTR-амилоидоз, болезнь Помпе, PRKAG2-связанный гликогеноз и др.), другие наследственные синдромы (синдромы Нунан, LEOPARD, Костелло, Беквитта-Видемана и др.) [15].

**Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)** также встречается с частотой около 1:500 и является самой частой причиной сердечной недостаточности, требующей ОТС. Не менее половины случаев ДКМП наследственно обусловленные [1–3]. Это заболевание имеет наибольшее число идентифицированных генетических причин в группе КМП. Согласно базе данных менделирующих заболеваний человека (OMIM, omim.org; дата обращения 11.02.2022), к настоящему времени описаны около 100 генов, ассоциированных с развитием ДКМП (PS115200), которые кодируют компоненты сократительного аппарата, ядерной оболочки, клеточной мембраны, ионных каналов, регуляторов метаболизма кальция, регуляторов воспаления, транскрипционных факторов и т.д. [14]. Фенокопии заболевания включают целый ряд прогрессирующих нервно-мышечных (миодистрофии Дюшенна–Беккера, Эмери–Дрейфуса и др.), метаболических заболеваний (болезнь Кернса–Сейра и т.д.) и синдромных заболеваний (PPP1R13L-обусловленная ДКМП) [16].

**Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ)** – термин, которым исторически описывался специфический тип КМП, связанный с мутациями в генах десмосомных белков и характеризующийся очаговым фиброзно-жировым замещением миокарда преимущественно правого желудочка (ПЖ) и правожелудочковыми аритмиями высоких градаций [17]. Распространенность этого типа КМП оценивается в 1:2500–1:1000 с более высокой представленностью в некоторых регионах Италии [18]. Последующие клинические, генетические и патоморфологические исследования показали, что примерно в половине случаев пациенты имеют бивентрикулярную форму заболевания, а список заинтересованных генов был расширен до нескольких десятков [19, 20] (фенотипическая серия PS107970 по OMIM, omim.org; дата обращения 11.02.2022). Эти данные послужили толчком для принятия более широкого термина – аритмогенная кардиомиопатия, АКМП. Однако, согласно оценке экспертной группы консорциума ClinGen, только для 8 генов патогенность в отношении этого заболевания имеет установленный (DSC2, DSG2, DSP, PKP2, JUP и TMEM43) или средний (DES, PLN) уровень доказательности [13].

**Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП)** – более редкий вид КМП, который характеризуется преимущественно диастолической дисфункцией ЛЖ и/или ПЖ (нарушением диастолического наполнения) при относительно сохранной толщине стенок камер сердца и фракции выброса [2]. В среднем РКМП составляет 5–12% всех КМП и характеризуется очень тяжелым прогнозом во всех возрастных группах [21]. Спектр генетических причин РКМП (фенотипическая серия PS115210 по OMIM, omim.org; дата обращения 11.02.2022) неуклонно расширяется, но уже понятно, что наблюдается высокая степень перекрытия с другими группами КМП и других системных наследственных заболеваний (амилоидоз, лизосомные болезни накопления, миофибрилярные миопатии и т.д.) (рис. 1) [2, 6, 21].

Исходом прогрессирования всех типов КМП является сердечная недостаточность (СН), которая в настоящее время является главной причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Не только конкретный вид КМП, но и СН развивается как самостоятельный патологический процесс со своими закономерностями и необратимым ухудшением при отсутствии лечения [21]. При прогрессирующей циркуляторной недостаточности запускаются компенсаторные процессы, связанные с активацией определенных генов, влиять на которые возможно с помощью генной терапии.

Генетическое разнообразие КМП определяет разнообразие разрабатываемых подходов к их лечению. При разработке этиотропного лечения КМП все известные генотерапевтические подходы находят свое применение.

## Генная терапия

Генная терапия в начале своего развития подразумевала использование нормальной копии гена вместо мутантной, т.е. представляла собой генозаместительную терапию. Впервые успешно генную терапию применили для лечения дефицита аденозиндезаминазы еще в начале 1990-х годов. Это была генно-клеточная терапия, клетки пациентов модифицировали вирусом *ex vivo* и вводили обратно. Эффективность лечения была низкой, так как модифицированные клетки плохо приживались, а у части пациентов из модифицированных пересаженных клеток развился лейкоз. Первые успехи генной терапии были окончательно омрачены в 1999 г. смертью пациента с дефицитом орнитинтранскарбамилазы в результате тяжелой иммунной реакции на введенный вирусный вектор с нормальной копией гена. Это событие затормозило прогресс в данной области на долгие годы, а осторожность по отношению к вирусным векторам сохраняется и поныне. Основное беспокой-

ство касается иммунного ответа и инсерционного мутагенеза, даже несмотря на значительный успех вирусных вакцин от COVID-19 и давно отсутствующую у современных вирусных векторов инсерционную способность.

Фактически второе рождение генозаместительная терапия получила с появлением в 2017 г. одного из самых дорогих препаратов на планете для лечения пигментного ретинита (врожденного амавроза Лебера) – Люкстурна [22]. Действующее вещество препарата – нормальная последовательность гена *RPE65*, упакованная в аденоассоциированный вирусный вектор. Управление по контролю качества продуктов, лекарственных средств и косметической продукции США (FDA) дало мощный толчок для развития всех направлений генной терапии, в том числе разработкам, направленным на коррекцию генных дефектов на транскрипционном и трансляционном уровнях. В то же время разработки по классической генной терапии были фактически приостановлены, большое внимание стали уделять попыткам использования более простых препаратов, доставка которых не требует использования сложных векторов. Так появились лекарства для пропуска стоп-кодонов и даже целых экзонов, что позволяет восстанавливать функцию транскрипта при ряде патогенных вариантов генов.

Развитие геномного редактирования ознаменовало собой расцвет генной терапии. С момента открытия геномных редакторов в 2012 г. прошло чуть больше 10 лет, а на основе нуклеаз CRISPR/Cas9 уже зарегистрировано более 80 клинических исследований [23]. Все три подхода в генной терапии используют для разработки препаратов для лечения КМП. Далее будут рассмотрены все генотерапевтические средства, уже зарегистрированные как лекарственные препараты или проходящие клинические исследования фазы III, которые могут быть применены для лечения первичных КМП изолированно и в составе наследственных синдромов.

### Генозаместительная генная терапия

Идея внесения в клетку полноценно работающего гена взамен «дефектного» лежит на поверхности, и попытки введения генов с терапевтической целью предпринимали начиная с 1960-х годов. Доставка генной конструкции в клетки живого организма оказалась одним из самых сложных этапов разработки и до сих пор является важным фактором успешности терапии. Самыми эффективными и безопасными в отношении инсерционного мутагенеза и иммуногенности являются последние поколения аденоассоциированных вирусов (AAB). В последние годы на их основе создано несколько вакцин от коронавируса

SARS-CoV-2, показавших свою безопасность и эффективность у миллионов людей. Единственный существенный недостаток данных векторов – малая пакующая способность, т.е. ограничение на размер вносимого гена, который может нести векторная частица. Тем не менее именно с AAB на сегодняшний день проводится большинство доклинических и клинических исследований по генной терапии.

К достоинствам AAB относятся эффективность, длительность персистенции в ядре в эпизодном состоянии без интеграции, эффективная экспрессия целевого гена и низкая иммуногенность [24]. AAB применяют для генной терапии в многочисленных клинических исследованиях в онкологии, офтальмологии, миологии, неврологии, гематологии и других областях [25–27]. К январю 2023 г. были зарегистрированы 3 препарата для генной терапии на базе AAB. Первый генотерапевтический препарат (Glybera) получил статус зарегистрированного лекарства в октябре 2012 г. В его составе AAB нес нормальную копию гена липопротеинлипазы (*LPL*) для лечения редкой формы семейной дислипидемии [28]. Несмотря на успешную терапию более 30 пациентов, препарат сняли с производства в 2018 г. из-за редкости заболевания и чрезвычайно высокой стоимости препарата.

В последние годы AAB завоевали огромную популярность, и препараты с их использованием показывают эффективность в десятках клинических и доклинических исследований. Эти конструкции считаются безопасными как с точки зрения вероятности интеграции в геном, так и с иммунологической точки зрения. Определенное беспокойство вызывают только результаты 10-летнего наблюдения за собаками с гемофилией, леченными генной терапией на основе AAB [29]. Исследователи проанализировали геномы 6 собак и обнаружили 1741 уникальных мест в их геномах, в которых были отмечены вставки генотерапевтической конструкции. Несмотря на потенциальную опасность таких вставок, авторы отмечают, что никаких клинических проявлений вставок в данном исследовании выявлено не было, а клинический эффект генной терапии был продемонстрирован [29]. Важным параметром оценки безопасности во всех исследованиях с использованием вирусных векторов является оценка персистенции как вирусных частиц, так и трансгена, и его возможной интеграции в геном. В целом потенциальный риск современных AAB, модифицированных таким образом, чтобы максимально снизить интеграционный потенциал, считается низким по сравнению с преимуществами их использования [30]. AAB могут длительно персистировать в клетке в эпизодном состоянии, т.е. в виде ДНК, неинтегрированной в геном, что позволяет обеспечивать длительный

терапевтический эффект в неделящихся или медленно делящихся клетках, к которым относятся кардиомиоциты.

### Генотерапия миодистрофии Дюшенна

Миодистрофия Дюшенна (МДД, MIM\*300377) является одной из самых изученных прогрессирующих мышечных дистрофий. Заболевание развивается в результате потери функции гена дистрофина (*DMD*) и наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. Частичная потеря функции приводит к развитию более мягкой формы – миодистрофии Беккера. Прогрессирование ДКМП является важным фактором, определяющим прогноз и продолжительность жизни. Усилия десятков научных коллективов и компаний направлены на разработку генной терапии МДД.

### SRP-9001

Препарат SRP-9001 (синоним RG 6356, активное вещество *delandistrogene moxeparvovec*) разработан компанией Sarepta Therapeutics и госпиталем Nationwide Children's Hospital (США) для генной терапии миодистрофии Дюшенна. Основа препарата – микродистрофин, уменьшенный ген дистрофина, находящийся под промотором, специфичным для мышечной ткани, – МНСК7. Для адресной доставки гена используется генетически модифицированный AAV серотипа rh47 с усиленной тропностью к мышечной ткани – rAAVrh74. Таким образом, еще одно название препарата – rAAVrh74.МНСК7.microdystrophin. Сейчас препарат SRP-9001 проходит фазу III клинических исследований [clinicaltrials.gov, EMBARK (NCT05096221) – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое]. В исследование вошли 126 мальчиков в возрасте от 4 до 7 лет с МДД, вызванной мутациями сдвига рамки считывания или преждевременными стоп-кодонами между экзонами 18 и 79 (включительно), кроме мутаций в экзоне 45. Среди критериев включения – отсутствие антител к AAV rAAVrh74. В первом плече пациенты получают однократную внутривенную инфузию SRP-9001 и через год – плацебо, а во втором плече наоборот. Оценка клинического эффекта планируется по специализированным шкалам и опросникам, а также по уровню экспрессии микродистрофина через 52 нед после инфузии. Первые результаты планируется анонсировать в 2023 г.

Между тем продолжаются другие более ранние клинические исследования фаз I и II [NCT03375164, NCT03769116, ENDEAVOR (NCT04626674)]. В частности, по данным исследования фазы I–II препарата NCT03375164, проведенном на 4 больных, не было отмечено серьезных побочных эффектов [31]. Наиболее частыми осложнениями были тошнота и транзиторное повышение глутамилтрансферазы,

на фоне приема глюкокортикоидов. Через год после приема препарата у всех пациентов была подтверждена экспрессия трансгена. Белок DMD также был определен иммуногистохимически у всех пациентов в 81% мышечных волокон с правильным расположением вдоль сарколеммы. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) снизился, и функциональные тесты (NSAA) показали улучшение по сравнению с началом лечения, с сохранением результатов в течение года после однократной инфузии генотерапевтического препарата.

В ноябре 2022 г. FDA приняло заявку на приоритетное рассмотрение препарата со сроком выдачи решения до 29 мая 2023 г. [32]; таким образом, уже в 2023 г. может появиться первый генотерапевтический препарат для лечения большинства пациентов с МДД.

### PF-06939926

Препарат PF-06939926 был разработан компанией Pfizer также для генной терапии МДД. Основой лекарства является мини-дистрофин, аналогичный микродистрофину в SRP-9001, упакованный в модифицированный AAB9. Клинические исследования фазы III стартовали в ноябре 2020 г. [clinicaltrials.gov, CFFREO (NCT04281485) – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое]. В исследование вошли 99 мальчиков от 4 до 7 лет. Критерии включения в исследование аналогичны описанному выше, критерии исключения были дополнены выводом пациентов со специфической локализацией мутаций в гене *DMD* (экзоны 9–13, 29 и 30 или делеции, затрагивающие экзоны 56–71). Пациенты из группы плацебо имеют возможность получить препарат через год после первой инфузии. В феврале 2022 г. исследование было приостановлено в связи со смертью пациента в более раннем клиническом исследовании (NCT03362502) того же препарата [33], но в апреле 2022 г. FDA разрешило его продолжить, и в настоящее время идет набор пациентов [34]. Первичные результаты планируются к 2024 г., а окончание запланировано на 2029 г. PF-06939926 стал первым препаратом, зарегистрированным в клинических исследованиях для генной терапии МДД. Его эффективность и безопасность были продемонстрированы в исследовании фазы I (NCT03362502), что позволило получить в FDA статус быстрого прохождения (*fast track*) в 2020 г. и сразу инициировать исследования фазы III.

В целом данные об эффективности и безопасности позволяют предполагать, что PF-06939926 также может получить одобрение FDA в ближайшие 1–2 года.

Помимо SRP-9001 и PF-06939926, в клинических исследованиях (фаза I/II) находится сходный по структуре генотерапевтический препарат



**Рис. 2.** Схема сдвига рамки считывания в результате делеции одного нуклеотида

**Fig. 2.** Schematic representation of a frameshift resulting from a single nucleotide deletion



SGT-001 с опубликованными результатами исследований [33]. Во всех проведенных клинических исследованиях отмечены похожие побочные эффекты. Вероятно, они обусловлены сходными мутациями, приводящими к потере иммуногенного участка дистрофина и, как следствие, иммунными реакциями на этот участок в составе мини/микро-дистрофина трансгена [35]. Уточнение причин развития осложнений позволит стратифицировать группы пациентов по рискам и уточнить показания и противопоказания к генной терапии.

#### Генотерапия сердечной недостаточности

Результатом прогрессирования любой КМП является СН. Несмотря на то что СН является конечной стадией различных заболеваний, существуют разработки генной терапии, направленные на лечение именно этого грозного исхода [36]. Исследований с применением AAV насчитывается несколько десятков [37], а число пациентов, принявших участие в клинических исследованиях, исчисляется сотнями [38]. Однако до сих пор нет одобренных препаратов, и даже до клинических исследований фазы III доведен пока лишь один препарат на основе аденовирусного вектора Ad5.hAC6 (NCT03360448). Аденовирусные векторы в настоящее время применяются гораздо реже AAV в связи с высокой иммуногенностью.

#### Ad5.hAC6 (RT-100)

Препарат Ad5.hAC6 (RT-100, Renova Therapeutics) представляет собой ген AC6, кодирующий аденилатциклазу 6 в аденовирусном векторе. Белок AC6 катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), который в норме синтезируется в ответ на стимуляцию  $\beta$ -рецепторов и необходим для обеспечения нормальной сократительной функции миокарда. Эффективность и безопасность препарата оценивали в клиническом исследовании фазы I–II у пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <40%. При однократном внутрикoronарном введении Ad5.hAC6 увеличивал ФВ ЛЖ с 30 до 36% через 4 нед после введения, и этот эффект сохранялся около 8 нед [39]. На основании этого было инициировано клиническое исследование

фазы III (NCT03360448) в 2017 г., однако набор пациентов так и не начали, исследование было отложено для уточнения дальнейшей стратегии. Таким образом, данная разработка до сих пор не доведена до клинического применения и ожидает подтверждения в расширенном клиническом исследовании.

#### Генетическая коррекция на транскрипционном и трансляционном уровнях

Существует большое разнообразие механизмов реализации патогенных вариантов (мутаций) в генах, приводящих к развитию наследственных заболеваний. При многих из них возможно исправить дефект не только на уровне ДНК гена, но и на уровне его транскрипта. Одним из частых механизмов является формирование неправильного транскрипта и далее белка, что приводит к нарушению нормальной жизнедеятельности клетки. В этих случаях целевое разрушение мутантного транскрипта может иметь терапевтический эффект. В клетке существует несколько механизмов целевого разрушения транскриптов, и для их активации достаточно небольших молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК), которые относительно легко можно доставить в организм как простые молекулы в составе большинства привычных лекарств. С помощью малых РНК можно вызвать так называемую РНК-интерференцию, результатом которой будет целевое разрушение патологических транскриптов.

Еще одним механизмом реализации мутаций является образование преждевременного стоп-кодона либо в результате точковой мутации замены нуклеотидов, либо в результате делеций и вставок, приводящих к сдвигу рамки считывания (рис. 2). В результате заболевание развивается из-за отсутствия или недостаточного количества целевого белка. В этих случаях пропуск стоп-кодонов или даже небольших фрагментов гена (1–2 экзона) позволяет восстановить экспрессию гена и получить полноценный или несколько укороченный функциональный белок.

#### Пропуск стоп-кодонов

Преждевременные стоп-кодоны возникают в результате точковых замен нуклеотидов (нон-



**Рис. 3.** Схема соединения экзонов 50–55 гена дистрофина (DMD)

**Fig. 3.** Schematic representation of the exons 50–55 junctions in the dystrophin gene (DMD)

сенс-мутаций) или в результате вставок/делеций, не кратных 3 нуклеотидам, что приводит к сдвигу рамки считывания и возникновению преждевременного стоп-кодона на расстоянии 20–30 нуклеотидов от места сдвига. Сам по себе такой стоп-кодон не представляет интереса для таргетной терапии, гораздо важнее восстановить рамку считывания, о чем пойдет речь в следующем разделе. Точковые замены, приводящие к появлению преждевременного стоп-кодона, по разным оценкам, являются причиной моногенных заболеваний у 10–15% пациентов. Например, при МДД преждевременные стоп-кодоны обнаружены у ~13% больных [40].

### Аталурен

В начале 2000-х годов было обнаружено, что аминогликозиды в высоких концентрациях в клетках млекопитающих вызывают пропуск преждевременных стоп-кодонов [41]. В силу многочисленных побочных эффектов высоких доз их целевое применение для пропуска стоп-кодонов было невозможно. Позднее был проведен скрининг более 800 тыс. малых молекул и обнаружена одна – РТС124, которая эффективно вызвала пропуск стоп-кодонов [42]. РТС124 не затрагивает обычные стоп-кодоны, так как нуклеотидное окружение обеспечивает сборку сложного комплекса терминирования трансляции [43], который не может столь же эффективно собираться вокруг преждевременного стоп-кодона [44]. РТС124 связывается с трансляционным комплексом и приводит к тому, что в случае преждевременного стоп-кодона рибосома захватывает транспортную РНК (тРНК) с максимально похожим кодом и вставляет соответствующую ей аминокислоту, после чего продолжается обычный синтез белка. Белок отличается от нормального только одной аминокислотной заменой, что в большинстве случаев не сказывается на его функции. РТС124, названный впоследствии аталуреном, был сразу взят в разработку терапии муковисцидоза и МДД. В 2005 г. препарат получил статус орфанного препарата в Европейском медицинском агентстве (ЕМА).

В 2017 г. Sarepta Therapeutics прекратила дальнейшие исследования аталурена как препарата для лечения муковисцидоза, вызванного преждевременными стоп-кодонами, так как клиническое исследование фазы III (NCT02139306) по оценке эффективности аталурена при лечении муковисцидоза показало лишь небольшое по величине и недостоверное улучшение функции внешнего дыхания [45]. Однако еще в 2014 г.

ЕМА выдало условное одобрение для лечения аталуреном МДД, вызванной преждевременными стоп-кодонами, и в 2016 и 2020 гг. пролонгировало его действие в части рекомендации применения препарата для лечения пациентов с МДД с регулярными оценками эффективности. Данное разрешение действует и сейчас. Из-за низкой эффективности препарата FDA до сих пор не одобрило аталурен для лечения МДД, несмотря на то что более 100 пациентов в США получают его в рамках расширенных клинических исследований в течение более 10 лет [46]. По данным метаанализов и некоторых клинических исследований (NCT01557400), аталурен как минимум замедляет прогрессию заболевания [47, 48]. В России препарат был зарегистрирован в 2020 г. для лечения пациентов с МДД.

### Пропуск экзонов

Небольшие делеции и вставки нуклеотидов (инделы), обычно 1–2-нуклеотидные, но не кратные 3-м, являются одними из самых тяжелых точковых мутаций, так как приводят к сдвигу рамки считывания, полному изменению аминокислотной последовательности и появлению стоп-кодонов. Зачастую такие мутации можно скорректировать, если пропустить фрагмент гена (экзон) с ними таким образом, чтобы рамка считывания восстановилась. Если в область пропуска не попадает никакой функциональный домен, то сокращенный белок чаще всего продолжает полноценно функционировать. Некоторые экзоны в генах стыкуются по границам полных триплетов (см. рис. 3, экзоны 51–52, 53–54), а некоторые с разрывом триплета (50–51, 52–53 и 54–55). Во втором случае протяженная делеция, захватывающая целый экзон, сопровождается таким же сдвигом рамки считывания, как и 1–2-нуклеотидные инделы. И в такой ситуации можно восстановить рамку считывания с помощью пропуска смежного экзона.

Идея пропуска экзонов родилась в 1990-е годы, и уже через 10 лет появились первые работы по пропуску экзонов в гене *DMD* [49]. В основе данного подхода лежит использование последовательностей, комплементарных последовательностям РНК гена в области сайтов сплайсинга. Эти последовательности называются антисмысловыми олигонуклеотидами (АСО) (рис. 4). Такие олигонуклеотиды препятствуют взаимодействию сплайсосомы с РНК, что приводит к вырезанию из зрелой матричной РНК (мРНК) смежных экзонов в составе прилегающих интронов. Такого же эффекта можно добиться, если заблокировать не сами



**Рис. 4.** Принцип действия антисмысловых олигонуклеотидов (АСО). При делеции экзона (красным выделен экзон 52) в результате сплайсинга происходит соединение оставшихся экзонов 51 и 52 со сдвигом рамки считывания. В этом случае нормальный белок дистрофин не синтезируется, а полученные транскрипты деградируют. АСО блокирует посадку комплекса сплайсосома, или энхансеров сплайсинга, распознающих определенные последовательности внутри экзонов, в результате экзон 53 вырезается из зрелого транскрипта в составе интронов, а сплайсинг завершается соединением экзонов 51 и 54, в результате чего рамка считывания вновь восстанавливается, и возможен синтез дистрофина с выпавшим участком белка, кодируемого экзонами 52–53. Такой дистрофин сохраняет значительную часть своей функции

**Fig. 4.** The principle of action of the antisense oligonucleotides (ASO). Deletion of the exon 52 (highlighted in red) results in the junction of the exons 51 and 52 with a frame-shift. In this case, the normal dystrophin protein is not synthesized, and the resulting transcript undergoes degradation. ASO blocks formation of the spliceosome or splicing enhancers that recognize certain sequences within exons. As a result, exon 53 is skipped from the mature transcript together with introns. The exons 51 and 54 are connected restoring the reading frame. Now dystrophin's synthesis is possible again with a shortened protein missing a small part encoded by exons 52–53. Such a dystrophin retains a significant part of its function.

сайты сплайсинга, а особые последовательности внутри экзонов, необходимые для их распознавания белками, участвующими в сплайсинге. В современных препаратах используют измененные – морфолиновые олигонуклеотиды, в которых вместо дезоксирибозы в остов пентозофосфатной цепи входят морфолиновые кольца. Такие олигонуклеотиды не вызывают разрушения комплементарных молекул, а только блокируют доступ к соответствующим последовательностям. Кроме того, они более стабильны по сравнению с нативными олигонуклеотидами и лучше проникают в клетки [50]. Пропуск экзонов как терапевтический подход возможен для многих наследственных заболеваний, но лучше всего изучена МДД. В настоящее время FDA зарегистрированы несколько препаратов для лечения МДД, действующих по принципу пропуска экзонов.

#### **Касимерсен (Amondys 45)**

Касимерсен (Sarepta Therapeutics) зарегистрирован FDA в 2021 г. для лечения МДД [51], вызванной мутациями, эффект которых может быть компенсирован пропуском экзона 45. Препарат вводят еженедельно внутривенно капельно. По предварительным данным клинических исследований фазы III (NCT02500381), касимерсен хорошо переносится и обеспечивает увеличение уровня дистрофина с 0,93 до 1,74% нормы, что, по мнению FDA, должно положительно сказаться на течении заболевания [52].

#### **Этеплирсен (Exondys 51)**

Этеплирсен (Sarepta Therapeutics) является первым препаратом для пропуска экзонов, получившим одобрение FDA в 2016 г. [53]. Совокупные данные 7 клинических исследований, включая 1 исследование фазы III (NCT02255552), позволяют утверждать, что этеплирсен не только увеличивает экспрессию нормально расположенного под сарколеммой дистрофина, но и положительно влияет на клиническую картину заболевания: у части пациентов увеличивается дистанция ходьбы в функциональных тестах, у других заболевание хоть и прогрессирует, но несопоставимо медленнее, чем в группе пациентов, не получавших терапию [53].

#### **Голодирсен (Vyondys 53), Витоларсен (Viltepso)**

Голодирсен (Sarepta Therapeutics) зарегистрирован FDA в 2019 г. [54], витоларсен (NS Pharma, дочка Nippon Shinyaku Co.) – в 2020 г. [55] для лечения МДД, вызванной мутациями, эффект которых может быть компенсирован пропуском экзона 53. Голодирсен хорошо переносится и, по данным клинических исследований (NCT02310906), обеспечивает до 0,92% нормального количества дистрофина [54]. Синтезируемый дистрофин имеют правильную локализацию под сарколеммой, а у пациентов показана остановка прогрессии заболевания. Продолжаются клинические исследования фазы III по оценке отдаленных функциональных эффек-



тов терапии, прежде всего сохранения или восстановления физической активности (NCT02500381, NCT03532542).

Витоларсен также одобрен по ускоренной процедуре и до сих пор проходит клинические исследования фазы III (NCT04060199). По данным клинических исследований I/II фазы (NCT02740972, NCT03167255 и Japic CTI-163291), препарат очень хорошо переносится и повышает продукцию дистрофина в мышцах через 20–24 нед после начала терапии [56]. К сожалению, пока нет данных о функциональном улучшении у пациентов, принимающих терапию. Есть только отдельные сообщения от представителей компании, проводящей исследования, что прием препарата останавливает функциональное ухудшение, которое наблюдают у пациентов, не получающих данной терапии [57]. Оценка функционального эффекта является главной целью проводимых исследований фазы III. Препарат также вводят еженедельно.

### РНК-интерференция

Семейство антисмысловых олигонуклеотидов (АСО) очень разнообразно. Некоторые АСО могут участвовать в так называемой РНК-интерференции – одном из вариантов снижения экспрессии гена путем «выключения» аллеля (сайленсинга) на посттранскрипционном уровне. Основа РНК-интерференции – сиквенс-специфичное разрушение транскриптов. При РНК-интерференции короткие молекулы РНК или ДНК связываются с комплементарными им молекулами мРНК и привлекают особые белки, разрушающие мРНК одним из двух основных путей. В случае малых интерферирующих РНК (миРНК) собирается белковый RISC-комплекс, блокирующий или разрушающий транскрипт, что в обоих случаях приводит к снижению трансляции белка. В случае антисмысловых одноцепочечных ДНК их дуплекс с мРНК распознается РНКазой H, которая расщепляет связанный транскрипт.

Соответственно их применение возможно при заболеваниях, вызванных появлением белка с нарушенной функцией или конформацией. Снижение или выключение экспрессии мутантного аллеля сохраняет аллель с нормальной функцией, и таким образом достигается терапевтический эффект. Одним из заболеваний, при котором РНК-интерференция показала высокую эффективность, является транстиретиновый амилоидоз, который может скрываться за маской ГКМП.

Транстиретиновый амилоидоз (ТТА) – наследственное аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутациями в гене транстиретина (*TTR*). Транстиретин вырабатывается преимущественно в печени, связывает и поддерживает сывороточ-

ную концентрацию гормонов  $T_3$  и  $T_4$  и участвует в метаболизме витамина А. Мутации гена нарушают сборку белка и приводят к его отложению в амилоидных фибриллах. Накопление амилоида происходит медленно, и заболевание проявляется в возрасте от 20 до 60 лет. Клинические проявления ТТА зависят от положения мутаций в гене. Мутации в начале гена ассоциированы с доминирующей периферической полиневропатией, а расположенные более дистально – к преобладанию накопления амилоида в сердце, гипертрофии миокарда и прогрессирующей СН [58]. Наличие КМП обычно ассоциировано с более тяжелым течением ТТА.

Генная терапия ТТА направлена на снижение экспрессии транстиретина, что уменьшает отложение амилоида и проводится с использованием обоих подходов – АСО и миРНК-интерференции.

### Антисмысловые олигонуклеотиды

Антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) представляют собой модифицированные одноцепочечные молекулы ДНК, обладающие высокой протеин-связывающей способностью. В случае ТТА они взаимодействуют с рецепторами на поверхности гепатоцитов, проникают в клетку и дальше в ядро, где обеспечивают разрушение мРНК транстиретина [59]. В настоящее время FDA зарегистрированы два препарата (инотерсен и эплотерсен).

Инотерсен (Akcea Therapeutics) был одобрен FDA в 2018 г. по результатам клинических исследований фазы III (NCT04136184). В исследование вошли 172 пациента, в том числе с развившейся КМП (NYHA1–2). Инотерсен показал положительный эффект в отношении неврологической симптоматики, но для оценки влияния на гипертрофию миокарда данных было недостаточно [60]. Побочные эффекты (тяжелая тромбоцитопения, гломерулонефрит) развились суммарно у 6% пациентов, причем все были носителями одной мутации p.V30M).

Эплотерсен (АстраЗенека, известен также как AKCEA-TTR-LRx, разработанный компанией Akcea Therapeutics) проходит клинические исследования фазы III. Препарат является полным аналогом инотерсена с той же нуклеотидной последовательностью, но конъюгирован с N-ацетилгалактозамином. По данным разработчиков, это позволяет улучшить доставку молекулы в гепатоциты и ослабить нагрузку купферовских клеток и эндотелиоцитов, в которые попадает препарат [61]. После проникновения в клетки конъюгат отщепляется и высвобождается инотерсен, взаимодействующий с мРНК *TTR* [62]. Эплотерсен хорошо переносится, не вызывает серьезных побочных эффектов и, по имеющимся данным, не требует отмены ни у кого из пациентов [63]. При этом эплотерсен в большей

степени снижает уровень мРНК *TTR* в меньшей дозировке, что оценивают как 50-кратное увеличение его возможностей. Полные результаты исследования ожидаются в 2024 г.

### **Малые интерферирующие РНК**

Механизм РНК-интерференции с помощью малых интерферирующих РНК (миРНК) был впервые описан в 1998 г. [64], за что американские генетики Эндрю Файр и Крейг Меллоу получили Нобелевскую премию в 2006 г. В терапии ТТА миРНК также нашли свое применение [65], и в настоящее время одобрены два препарата, патисиран и вутрисиран.

**Патисиран** (Onpattro, Alnylam Pharmaceuticals) был одобрен FDA для лечения ТТА в 2018 г. Препарат вводят каждые 3 нед внутривенно; миРНК комплементарна консервативной последовательности мРНК *TTR*, так что независимо от мутации вызывает RISC-опосредованную деградацию соответствующего транскрипта. Для доставки миРНК используют липидные наночастицы. По данным клинических исследований фазы I–II, препарат показал дозозависимое снижение экспрессии белка до 96% у пациентов с полиневропатией [66]. По результатам клинических исследований фазы III отмечено значительное улучшение неврологической симптоматики и отсутствие серьезных побочных эффектов [67]. Поскольку в исследовании не ставили целью оценивать влияние на течение КМП, патисиран пока не одобрен для лечения пациентов с кардиальной формой ТТА. Однако у пациентов было отмечено существенное уменьшение толщины стенок и продольной деформации ЛЖ, а также снижение уровня проBNP через 18 мес терапии [67]. На основе этих результатов было инициировано клиническое исследование фазы III (NCT03997383, APOLLO-B) специально для оценки эффективности патисирана в отношении пациентов с сердечной формой ТТА. По предварительным данным, доложенным на конференции Heart Failure Society of America's Annual Scientific Meeting в сентябре 2022 г., патисиран улучшает результаты теста 6-минутной ходьбы ( $p=0,016$ ), снижает общую смертность, частоту госпитализаций по поводу СН [68].

**Вутрисиран** (Alynlyam Pharmaceuticals) является II поколением препаратов на основе миРНК и представляет собой конъюгат миРНК с N-ацетилгалактозаминном для увеличения стабильности миРНК. Исследования фазы I–II показали снижение уровня транстретина в плазме до 90% при отсутствии серьезных побочных эффектов. Результаты были особенно важны в контексте остановленного ранее исследования аналогичного препарата реву-сирана (NCT02319005, ENDEAVOUR). Это исследование фазы III было остановлено в связи со смертями в группе пациентов, получавших препарат, несмо-

тря на его эффективность и отсутствие прямых доказательств того, что причиной смерти был прием препарата [69].

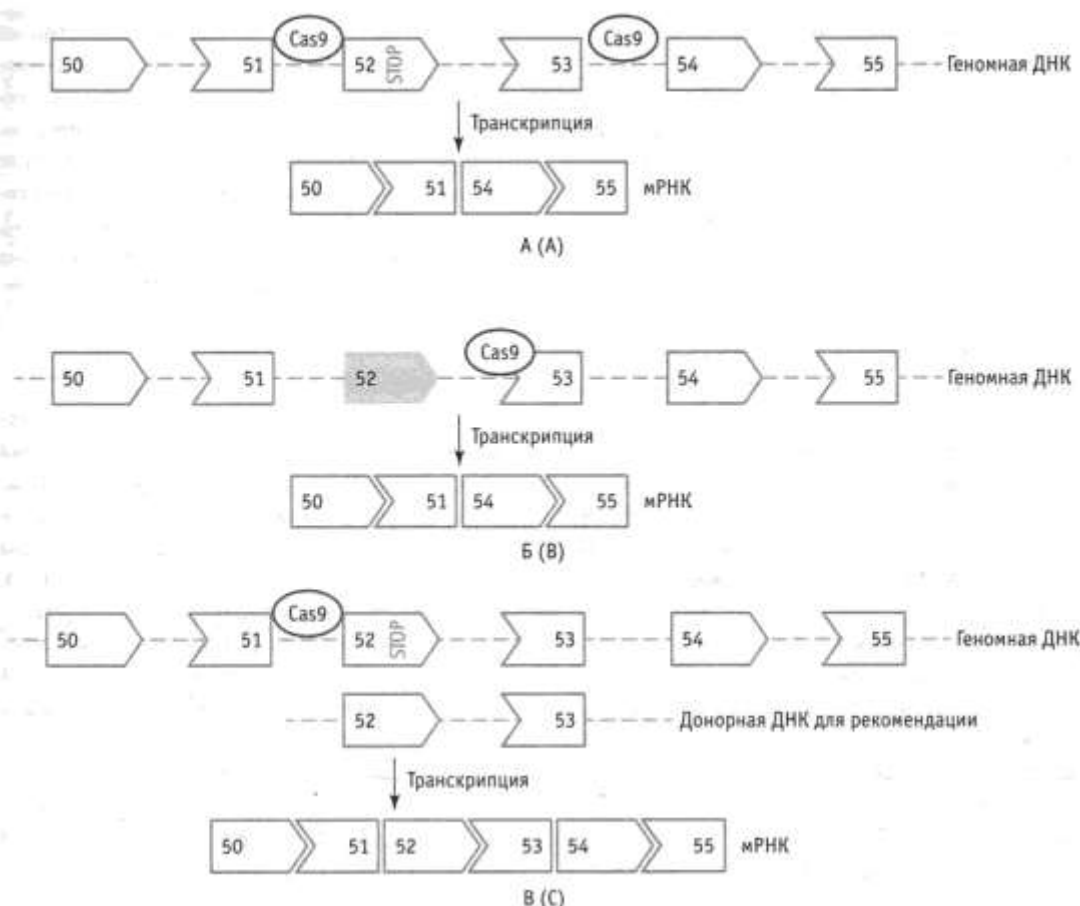
В настоящее время инициированы 2 исследования фазы III вутрисирана – HELIOS-A (больные с полиневропатией) и HELIOS-B (655 пациентов с ТТА, КМП и СН). Результаты исследования HELIOS-B ожидаются в 2024 г.

### **Геномное редактирование**

Геномное редактирование (ГР) подразумевает перманентное изменение геномной ДНК клетки. Пожизненный терапевтический эффект после однократного применения ГР принципиально отличается данный подход от остальных вариантов генной терапии. Это единственный метод терапии наследственных заболеваний, который является этиотропным и позволяет полностью восстановить дефект гена. Теоретически ГР может быть использовано для исправления любой мутации. Однако проблема такого подхода заключается в том, что ГР следует разрабатывать отдельно для каждой мутации, а себестоимость такой разработки очень высока, так как каждая мутация в отдельности встречается редко даже в случае относительно частых моногенных заболеваний и носителей конкретной мутации немного. Поэтому даже ГР в первую очередь начали использовать для разработки терапии, подходящей для максимального числа пациентов с разными мутациями. Например, описанный выше пропуск экзона при МДД помогает пациентам с довольно большим разнообразием мутаций, при этом ГР позволяет добиться пропуска экзона не на транскрипционном уровне, что требует постоянного введения препарата, а на уровне ДНК (рис. 5).

Эффект такого лечения при редактировании медленно делящихся клеток будет пожизненным, а при редактировании прогениторных клеток эффект будет передаваться их потомству. Несмотря на то что первооткрыватели главного геномного редактора современности (CRISPR/Cas9) уже получили Нобелевскую премию, цикл разработки лекарственных средств так долог, что пока ни один из препаратов этой категории для лечения КМП не дошел до фазы III клинических исследований. Тем не менее ниже приведен пример одной из самых перспективных разработок. Для большинства препаратов для генной терапии устанавливают ускоренные процедуры одобрения, а некоторые уже одобрены для лечения других наследственных заболеваний, поэтому можно рассчитывать на скорое появление терапии для КМП на основе ГР.

ГР может быть использовано многочисленными способами для лечения наследственных заболеваний, часть из которых отражена на рис. 5. В основе геномного редактирования как инструмента лежит



**Рис. 5.** Стратегии геномного редактирования с помощью CRISPR/Cas9 для исправления мутаций в гене дистрофина *DMD*: А – вырезание экзона со стоп-кодоном и прилежащего экзона для сохранения рамки считывания; Б – при делеции экзона пропуск прилежащего экзона с помощью разрушения сайта сплайсинга; В – замена фрагмента ДНК с мутациями с помощью добавления донорной ДНК с нормальной последовательностью. При репарации разрыва, вызванного Cas9, клетка использует донорную ДНК как матрицу для восстановления нормальной последовательности гена

**Fig. 5.** CRISPR/Cas9 genomic editing strategies to correct mutations in the *DMD* gene: А – skipping of the exon containing premature stop codon (PTC) together with adjacent exon to preserve the reading frame; Б – skipping of an adjacent exon by destroying the splicing site in case of exon deletion; В – replacing a mutant DNA fragment by adding donor normal DNA sequence. When repairing a break caused by Cas9, the cell uses the donor DNA as a template to restore the normal gene sequence

очень точное целенаправленное разрезание ДНК [70]. В случае CRISPR/Cas9 разрезает ДНК нуклеаза Cas9, а место ее разреза определяется последовательностью специальной РНК, входящей в состав нуклеопротеидного комплекса. РНК называется направляющей (нРНК), часть которой отвечает за связывание с нуклеазой, а часть длиной в 21 нуклеотид определяет, в каком месте генома будет произведен разрез.

Само же редактирование происходит системой клеточной репарации по одному из двух основных путей: негомологичное соединение концов (НГСК) ДНК и гомологичная репарация. Первый путь в клетке преобладает, подвержен ошибкам и поэтому часто приводит к небольшим делециям или вставкам в месте разрыва. Второй путь возможен только в делящихся клетках, для его реализации необходима донорная ДНК, гомологичная месту

разрыва, которая используется в качестве матрицы для репарации. При репарации случайных разрывов, периодически происходящих в клетке, матрицей является гомологичная хромосома. В случае геномного редактирования вместе с нуклеазой Cas9 и нРНК добавляют молекулу ДНК с нормальной последовательностью гена. В терапии могут быть использованы оба подхода. Гомологичная репарация позволяет заменять поврежденный фрагмент гена нормальной последовательностью, однако технически это крайне сложная задача. Во многих случаях терапевтический эффект достигим при использовании НГСК. Например, описанный выше пропуск экзонов можно обеспечить, разрушив сайты сплайсинга в ДНК. При заболеваниях, обусловленных синтезом неправильной формы белка, достаточно выключить/нокаутировать ген с мутацией [71].



### Геномное редактирование для лечения транстретинового амилоидоза

В разделе «РНК-интерференция» были описаны подходы уменьшения экспрессии транстретина на посттранскрипционном уровне. С помощью геномного редактирования можно уменьшить экспрессию мРНК и соответствующего белка, нокаутировав ген *TTR* на уровне ДНК. Главное преимущество такого подхода – возможность однократного применения препарата.

NTLA-2001 (Intellia Therapeutics) разработан для лечения обеих форм ТТА и в настоящий момент проходит первую фазу клинических исследований (NCT04601051). Исследование инициировано в 2020 г. и результаты оценки первичных конечных точек ожидаются в марте 2025 г., однако уже сейчас опубликованы очень обнадеживающие данные [72]. NTLA-2001 является препаратом для геномного редактирования с помощью технологии CRISPR/Cas9; мРНК гена нуклеазы Cas9 и нРНК упакованы в липидные наночастицы. Наночастицы модифицированы для повышения тропизма к гепатоцитам, в кровотоке они покрываются аполипопротеином Е, что позволяет им связываться с рецепторами липопротеинов низкой плотности на поверхности гепатоцитов; нРНК выбрана так, чтобы нуклеаза Cas9 связывалась и максимально эффективно разрезала

ДНК гена транстретина независимо от конкретных мутаций у пациента и таким образом подходила любым пациентам с ТТА. NTLA-2001 вводили инфузионно и оценивали безопасность и эффективность. В дозировке 0,1 и 0,3 мг/кг массы тела препарат вызывал снижение уровня сывороточного транстретина через 28 дней на 52 и 87% соответственно, без серьезных побочных эффектов. Запланировано исследование фазы II–III в 2023 г. [73].

### Заключение

Несмотря на сложность и затратность разработки генотерапевтических препаратов, они постепенно входят в практическую медицину. К настоящему времени наибольшие практические успехи достигнуты в лечении прогрессирующих КМП в составе мультисистемных заболеваний, таких как прогрессирующая МДД (преимущественно дилатационный фенотип), болезнь Данона (гипертрофический фенотип) и транстретиновый амилоидоз (гипертрофический фенотип). Активно ведутся научные разработки и преклинические испытания генотерапевтических препаратов для лечения изолированных кардиомиопатий, например ДКМП и РКМП, обусловленных мутациями в гене *DES* [71], *MyBPC3*-опосредованной ГКМП.

### Литература/References

1. Hershberger R.E., Givertz M.M., Ho C.Y., Judge D.P., Kantor P.F., McBride K.L., et al.; and ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Genetic evaluation of cardiomyopathy: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018; 20 (9): 899–909. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0039-z>
2. Wilde A.A.M., Semsarian C., Márquez M.F., Shamloo A.S., Ackerman M.J., Ashley E.A., et al.; Developed in partnership with and endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA), a branch of the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 2022; 24 (8): 1307–67. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euac030>
3. McKenna W.J., Maron B.J., Thien G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017; 121 (7): 722–30. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309711>
4. Zhi-Hua Zhang, Fan-Qi Meng, Xiao-Feng Hou, Zhi-Yong Qian, Yao Wang, Yuan-Hao Qiu, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2020; 72 (2): 93–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.04.004>
5. Miron A., Lafreniere-Roula M., Steve Fan C.P., Armstrong K.R., Dragulescu A., Papaz T., et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2020; 142 (3): 217–29. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235>
6. Sisakian H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J Cardiol*. 2014; 6 (6): 478–94. DOI: <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i6.478>
7. Salemi V.M.C., Mohty D., Altavila S.L.L., Melo M.D.T., Kaili Filho R., Bocchi E.A. Insights into the classification of cardiomyopathies: Past, present, and future directions. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021; 76: e2808. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2808>
8. Bowles N.E., Bowles K.R., Towbin J.A. The «final common pathway» hypothesis and inherited cardiovascular disease. The role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz*. 2000; 25 (3): 168–75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s000590050003>
9. Authors/Task Force members; Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35 (39): 2733–79. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
10. Fouré D., Care M., Siminovich K.A., Weissler-Snir A., Hindieh W., Chan R.H., et al. Prevalence and clinical implication of double mutations in hypertrophic cardiomyopathy: revisiting the gene-dose effect. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017; 10 (2): e001685. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001685>
11. Ingles J., Doolan A., Chiu C., Seidman J., Seidman C., Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet*. 2005; 42 (10): e59. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.033886>
12. Nakajima T., Kaneko Y., Irie T., Takahashi R., Kato T., Iijima T., et al. Compound and digenic heterozygosity in desmosome genes as a cause of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in Japanese patients. *Circ J*. 2012; 76 (3): 737–43. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-0927>
13. James C.A., Jongbloed J.D.H., Hershberger R.E., Morales A., Judge D.P., Syrris P., et al. International evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the clinical genome resource framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021; 14 (3): e003273. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.120.003273>
14. Jordan E., Peterson L., Al T., Asatryan B., Bronicki L., Brown E., et al. Evidence-based assessment of genes in dilated

- cardiomyopathy. *Circulation*. 2021; 144 (1): 7–19. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033>
15. Ingles J., Goldstein J., Thaxton C., Caleshu C., Corty E.W., Crowley S.B., et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med*. 2019; 12 (2): e002460. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002460>
16. Robinson H.K., Zaklyazminskaya E., Povolotskaya I., Surikova Y., Mallin L., Armstrong C., et al. Biallelic variants in PPP1R13L cause paediatric dilated cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2020; 98 (4): 331–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.13812>
17. Corrado D., Link M.S., Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017; 376 (1): 61–72. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1509267>
18. Peters S. Advances in the diagnostic management of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2006; 113 (1): 4–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.12.015>
19. ElGhannudi S., Nghiem A., Germain P., Jeung M.Y., Gangi A., Roy C. Left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – a cardiac magnetic resonance imaging study. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015; 8 (suppl 4): 27–36. DOI: <https://doi.org/10.4137/CMC.S18770>
20. Zghaib T., Te Riele A.S.J.M., James C.A., Rastegar N., Murray B., Tichnell C., et al. Left ventricular fibro-fatty replacement in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: prevalence, patterns, and association with arrhythmias. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021; 23 (1): 58. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00702-3>
21. McMurray J.J., Pfeffer M.A. Heart failure. *Lancet*. 2005; 365 (9474): 1877–89. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66621-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66621-4)
22. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-gene-therapy-treat-patients-rare-form-inherited-vision-loss>
23. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=gene+editing&cntry=&state=&city=&dist=>
24. Venditti C.P. Safety questions for AAV gene therapy. *Nat Biotechnol*. 2021; 39 (1): 24–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41587-020-00756-9>
25. Santiago-Ortiz J.L., Schaffer D.V. Adeno-associated virus (AAV) vectors in cancer gene therapy. *J Control Release*. 2016; 240: 287–301. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.01.001>
26. Gordon K., Del Medico A., Sander I., Kumar A., Hamad B. Gene therapies in ophthalmic disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2019; 18 (6): 415–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41573-018-00016-1>
27. Mendell J.R., Al-Zaidy S.A., Rodino-Klapac L.R., Goodspeed K., Gray S.J., Kay C.N., et al. Current Clinical Applications of In Vivo Gene Therapy with AAVs. *Mol Ther*. 2021; 29 (2): 464–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.12.007>
28. Miller N. Glybera and the future of gene therapy in the European Union. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11 (5): 419. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd3572-c1>
29. Nguyen G.N., Everett J.K., Kafle S., Roche A.M., Raymond H.E., Leiby J., et al. A long-term study of AAV gene therapy in dogs with hemophilia A identifies clonal expansions of transduced liver cells. *Nat Biotechnol*. 2021; 39 (1): 47–55. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0741-7>
30. Spector L.P., Tiffany M., Ferraro N.M., Abell N.S., Montgomery S.B., Kay M.A. Evaluating the genomic parameters governing rAAV-mediated homologous recombination. *Mol Ther*. 2021; 29 (3): 1028–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.11.025>
31. Mendell J.R., Sahenk Z., Lehman K., Nease C., Lowes L.P., Miller N.F., et al. Assessment of systemic delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in children with duchenne muscular dystrophy: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Neurol*. 2020; 77 (9): 1122–31. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1484>
32. URL: <https://musculardystrophynews.com/news/fda-gives-dmd-gene-therapy-srp-9001-priority-review/>
33. Wilton-Clark H., Yokota T. Antisense and gene therapy options for Duchenne muscular dystrophy arising from mutations in the N-terminal hotspot. *Genes*. 2022; 13 (2): 257. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes13020257>
34. URL: <https://www.genengnews.com/topics/genome-editing/gene-therapy/fda-lifts-clinical-hold-on-pfizer-dmd-gene-therapy-linked-to-patient-death/>
35. URL: <https://annualmeeting.asgct.org/global/am22/late-breaking-abstract-publication.aspx>
36. Gabisonia K., Recchia F.A. Gene therapy for heart failure: New perspectives. *Curr Heart Fail Rep*. 2018; 15 (6): 340–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11897-018-0410-z> PMID: 30238397; PMCID: PMC6250586.
37. Zhang H., Zhan Q., Huang B., Wang Y., Wang X. AAV-mediated gene therapy: Advancing cardiovascular disease treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 952755. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.952755>
38. Cannatà A., Ali H., Sinagra G., Giacca M. Gene therapy for the heart lessons learned and future perspectives. *Circ Res*. 2020; 126 (10): 1394–414. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315855>
39. Hammond H.K., Penny W.F., Traverse J.H., Henry T.D., Watkins M.W., Yancy C.W., et al. Intracoronary gene transfer of adenylyl cyclase 6 in patients with heart failure: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016; 1 (2): 163–71. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0008>
40. Abbs S., Bobrow M. Analysis of quantitative PCR for the diagnosis of deletion and duplication carriers in the dystrophin gene. *J Med Genet*. 1992; 29: 191–6.
41. Manuvakhova M., Keeling K., Bedwell D. Aminoglycoside antibiotics mediate context-dependent suppression of termination codons in a mammalian translation system. *RNA*. 2000; 6 (7): 1044–55. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1355838200000716>
42. Welch E., Barton E., Zhuo J., et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature*. 2007; 447: 87–91. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05756>
43. He F., Jacobson A. Nonsense-mediated mRNA decay: Degradation of defective transcripts is only part of the story. *Annu Rev Genet*. 2015; 49: 339–66. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-112414-054639>
44. Siddiqui N., Sonenberg N. Proposing a mechanism of action for ataluren. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113 (44): 12353–5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1615548113>
45. Konstan M.W., VanDevanter D.R., Rowe S.M., Wilschanski M., Kerem E., Sermet-Gaudelus I., et al; and ACT CF Study Group. Efficacy and safety of ataluren in patients with nonsense-mutation cystic fibrosis not receiving chronic inhaled aminoglycosides: The international, randomized, double-blind, placebo-controlled Ataluren Confirmatory Trial in Cystic Fibrosis (ACT CF). *J Cyst Fibros*. 2020; 19 (4): 595–601. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.01.007>
46. URL: <https://www.parentprojectmd.org/ppmd-urges-fda-to-conduct-a-full-review-of-ataluren-translarna/>
47. Campbell C., Barohn R.J., Bertini E., Chabrol B., Comi G.P., Darras B.T., et al; Clinical Evaluator Training Groups. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res*. 2020; 9 (14): 973–84. DOI: <https://doi.org/10.2217/ceer-2020-0095>
48. McDonald C.M., Muntoni F., Penematsa V., Jiang J., Kristensen A., Bibbiani F., et al; and Study 019 Investigators. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. *J Comp Eff Res*. 2022; 11 (3): 139–55.
49. van Deutekom J.C.T., Bremmer-Bout M., Janson A.A.M., Ginjaar I.B., Baas F., den Dunnen J.T., et al. Antisense-induced exon skipping restores dystrophin expression in DMD patient derived muscle cells. *Hum Mol Genet*. 2001; 10 (15): 1547–54. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/10.15.1547>
50. Summerton J. Morpholino antisense oligomers: the case for an RNase H-independent structural type. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1489 (1): 141–58. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(99\)00150-5](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(99)00150-5)
51. Shirley M. Casimersen: First approval. *Drugs*. 2021; 81: 875–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01512-2>
52. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation-0> (date of access February 06, 2023).
53. Syed Y.Y. Eteplirsen: First global approval. *Drugs*. 2016; 76: 1699–704. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0657-1>
54. Heo Y.A. Golodirsen: First approval. *Drugs*. 2020; 80: 329–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01267-2>
55. Dhillon S. Viltolarsen: First approval. *Drugs*. 2020; 80 (10): 1027–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01339-3>
56. Komaki H., Takeshima Y., Matsumura T., Ozasa S., Funato M., Takeshita E., et al. Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients: A phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020; 7 (12): 2393–408. DOI: <https://doi.org/10.1002/acn3.51235> Epub 2020 Dec 7.

57. URL: <https://musculardystrophynews.com/news/long-term-viltepsa-prevents-motor-function-decline-dmd-boys/> (date of access February 06, 2023).
58. Rapezzi C., Quarta C.C., Obici L., Perfetto F., Longhi S., Salvi F., et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: An Italian perspective. *Eur Heart Journal*. 2013; 34 (7): 520–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs123>
59. Chandrashekar P., Desai A.K., Trachtenberg B.H. Targeted treatments of AL and ATTR amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2022; 27: 1587–603. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10180-z>
60. Benson M.D., Waddington-Cruz M., Berk J.L., Polydefkis M., Dyck P.J., Wang A.K., et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379 (1): 22–31. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
61. Prakash T.P., Graham M.J., Yu J., Carty R., Low A., Chappell A., et al. Targeted delivery of antisense oligonucleotides to hepatocytes using triantennary N-acetyl galactosamine improves potency 10-fold in mice. *Nucleic Acids Res*. 2014; 42 (13): 8796–807. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gku531>
62. Tanowitz M., Hettrick L., Revenko A., Kinberger G.A., Prakash T.P., Seth P.P. Asialoglycoprotein receptor 1 mediates productive uptake of N-acetylgalactosamine-conjugated and unconjugated phosphorothioate antisense oligonucleotides into liver hepatocytes. *Nucleic Acids Res*. 2017; 45 (21): 12 388–400. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx960>
63. Viney N.J., Guo S., Tai L.-J., Baker B.F., Aghajan M., Jung S.W., et al. Ligand conjugated antisense oligonucleotide for the treatment of transthyretin amyloidosis: preclinical and phase 1 data. *ESC Heart Fail*. 2021; 8 (1): 652–61. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13154>
64. Fire A., Xu S., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mello C.C. (1998). Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998; 391 (6669): 806–11. DOI: <https://doi.org/10.1038/35888>
65. Hayashi Y., Jono H. Recent advances in oligonucleotide-based therapy for transthyretin amyloidosis: Clinical impact and future prospects. *Biol Pharm Bull*. 2018; 41 (12): 1737–44. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00625>
66. Suhr O.B., Coelho T., Buades J., et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: A phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 109. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0326-6>
67. Adams D., Gonzalez-Duarte A., O'Riordan W.D., Yang C.C., Ueda M., Kristen A.V., et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379 (1): 11–21. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
68. URL: <https://www.medthority.com/news/2022/10/additional-results-from-the-apollo-b-phase-iii-study-of-patisiran-in-patients-with-attr-amyloidosis-with-cardiomyopathy-are-presented-at-heart-failure-society-of-america-annual-meeting--alnylan-pharma/>
69. Judge D.P., Kristen A.V., Grogan M., et al. Phase 3 multicenter study of revusiran in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis with cardiomyopathy (ENDEAVOR). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020; 34: 357–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06919-4>
70. Ran F., Hsu P., Wright J., et al. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nat Protoc*. 2013; 8: 2281–308. DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.143>
71. Kochergin-Nikitsky K.S., Lavrov A.V., Zaklyazminskaya E.V., Smirnikhina S.A. CRISPR/Cas9 mediated knockout of the DES gene alleles with desminopathy-related heterozygous gain-of-function mutations. *Meditinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2021; 20 (7): 37–44. (in Russian) [Кочергин-Никитский К.С., Лавров А.В., Заключинская Е.В., Смирнихина С.А. Использование CRISPR/Cas9 для нокаута аллелей гена DES, несущих гетерозиготные gain-of-function мутации, связанные с развитием десминопатии // Медицинская генетика. 2021. Т. 20, № 7. С. 37–44. DOI: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46620752>]
72. Gillmore J.D., Gane E., Taubel J., Kao J., Fontana M., Maitland M.L., et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021; 385 (6): 493–502. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107454> Epub 2021 Jun 26.
73. URL: <https://ir.intelliatx.com/news-releases/news-release-details/intellia-therapeutics-highlights-strategic-priorities-and-1> (date of access February 14, 2023).



# Транскатетерная имплантация самораскрывающегося клапана легочной артерии в эксперименте на животных

Рзаева К.А.<sup>1</sup>, Тимченко Т.П.<sup>1</sup>, Журавлева И.Ю.<sup>1</sup>, Архипов А.Н.<sup>1</sup>, Горбатов А.В.<sup>2</sup>, Войтов А.В.<sup>1</sup>, Богачев-Прокофьев А.В.<sup>1</sup>, Соинов И.А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Рзаева Ксения Асифовна – аспирант Центра новых хирургических технологий, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечению ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Российская Федерация)  
E-mail: ksusha.rzaeva@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-7254-0733>

## Ключевые слова:

выходной отдел правого желудочка; самораскрывающийся клапан; транскатетерная имплантация

**Актуальность.** Обструкция выходного отдела правого желудочка имеет место при таких врожденных пороках сердца, как тетрада Фалло, атрезия или стеноз легочной артерии и другие аномалии конотрункуса. По мере роста ребенка требуется несколько повторных открытых вмешательств по причине несоответствия размеров «протез–пациент». Однако повторное протезирование в условиях искусственного кровообращения сопряжено с высоким риском осложнений. Альтернативой данному подходу стали транскатетерные технологии имплантации клапана легочной артерии. В настоящее время на мировом рынке существуют 2 типа баллонорасширяемых клапанов: Melody (Medtronic), SAPIEN (Edwards LifeSciences). Они предназначены для имплантации в ствол/«неоствол» легочной артерии, что делает их практически бесполезными при сочетании дисфункции ствола и дистальных/проксимальных отделов легочной артерии.

**Цели** – определить возможные интра- и послеоперационные осложнения, связанные с имплантацией клапана, и оценить безопасность и эффективность транскатетерной имплантации самораскрывающегося клапана легочной артерии.

**Материал и методы.** Всего было прооперировано 5 свиней мужского пола породы «мини-свинья ИЦиГ». Для транскатетерной имплантации использовали разработанный в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» самораскрывающийся клапан, каркас которого выполнен из нитинола (сплав никеля и титана), обладающего эффектом памяти. Створчатый аппарат выполнен из свиного перикарда. Путь проведения проводника во время процедуры имплантации клапана описан следующим образом: правая бедренная вена в 1, 3, 4 и 5-м эксперименте, правая яремная вена во 2-м эксперименте – нижняя полая вена – правое предсердие – правый желудочек – легочная артерия – дистальная часть левой легочной артерии.

**Результаты.** Из 5 операций в 3 случаях произошла успешная имплантация клапанов. В одном случае у животного произошла дислокация клапана в ствол легочной артерии во время его имплантации. Во втором случае при попытке проведения системы доставки доступом через правую яремную вену произошел разрыв ствола легочной артерии, что привело к развитию тампонады и смерти животного на операционном столе. Чреспищеводная эхокардиография, выполненная сразу после имплантации клапана, показала отсутствие регургитации на транскатетерном клапане у 3 животных, и у 1 животного) с дислокацией транскатетерного клапана была 2 мм парапротезная фистула. Средний градиент давления на транскатетерном клапане составил 8 (6; 10) мм рт.ст. В отдаленном периоде через 6 мес по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) у 3 животных (60%) отрицательной динамики не было выявлено. У животного с дислокацией транскатетерного клапана увеличилась парапротезная регургитация до II степени, градиент на транскатетерном клапане составил 32 (средний – 18) мм рт.ст., при этом сократительная способность правого и левого желудочков не страдала. При обследовании через 12 мес по данным ангиографии у 3 (60%) животных отмечена правильная позиция транскатетерного клапана, пиковое давление в правом желудочке составило 35 (32; 38) мм рт.ст., градиент на транскатетерном клапане составил 7 (5; 9) мм рт.ст. Деформаций легочных артерий не выявлено. У животного с дислокацией транскатетерного клапана пиковое давление в правом желудочке составило 49 мм рт.ст., градиент

на клапане – 29 мм рт.ст. При микроскопической оценке не было клеточной инфильтрации или структурных повреждений створок. Признаков кальцификации створчатого аппарата после окрашивания методом фон Косса не обнаружено.

**Заключение.** Транскатетерно имплантированные клапаны оказались успешными у 3 лабораторных животных из 5. Краткосрочное наблюдение после операции показало безопасность и эффективность имплантированного устройства.

**Финансирование.** Работа поддержана грантом Российского научного фонда, проект № 21-75-10041.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Рзаева К.А., Тимченко Т.П., Журавлева И.Ю., Архипов А.Н., Горбатов А.В., Войтов А.В., Богачев-Проккофьев А.В., Соинов И.А. Транскатетерная имплантация самораскрывающегося клапана легочной артерии в эксперименте на животных // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 47–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-47-53>

Статья поступила в редакцию 15.08.2022. Принята в печать 30.01.2023.

# Transcatheter implantation of a self-expanding pulmonary valve in animal experiment

Rzaeva K.A.<sup>1</sup>, Timchenko T.P.<sup>1</sup>, Zhuravleva I.Yu.<sup>1</sup>, Arkhipov A.N.<sup>1</sup>, Gorbatykh A.V.<sup>2</sup>, Voitov A.V.<sup>1</sup>, Bogachev-Prokophiev A.V.<sup>1</sup>, Soynov I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, 630055, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, 197341, St. Petersburg, Russian Federation

## CORRESPONDENCE

Kseniya A. Rzaeva –

Postgraduate Student,

Center for New Surgical

Technologies; Doctor in X-ray

Endovascular Methods

of Diagnosis and Treatment,

Meshalkin National Medical

Research Center, Ministry

of Health of the Russian Federation

(Novosibirsk, Russian Federation)

E-mail: [ksusha.rzaeva@yandex.ru](mailto:ksusha.rzaeva@yandex.ru)

[https://orcid.org/0000-0001-7254-](https://orcid.org/0000-0001-7254-0733)

0733

## Keywords:

right ventricular outlet;

self-opening valve;

transcatheter implantation

**Background.** Obstruction of the outlet of the right ventricle occurs in such congenital heart defects as tetrad of Fallot, atresia or stenosis of the pulmonary artery and other anomalies of the conotruncus. As the child grows, several repeated open interventions are required due to the discrepancy in the size of the “prosthesis–patient”. However, repeated prosthetics in conditions of artificial circulation is associated with a high risk of complications. An alternative to this approach has become transcatheter technologies for implantation of the PA valve. Currently, there are 2 types of balloon expansion valves Melody (Medtronic) and SAPIEN (Edwards LifeSciences). These bioprostheses are intended for implantation into the trunk/“neotrunk” of the PA, what makes them practically useless when combined with dysfunction of the trunk and distal/proximal parts.

**Aim.** To determine possible intra- and postoperative complications associated with valve implantation and to evaluate the safety and effectiveness of transcatheter implantation of a self-opening pulmonary artery valve.

**Material and methods.** In total, 5 male pigs of the breed “mini pig” were operated. For transcatheter implantation, a self-opening valve developed in the Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation was used, the frame of which is made of nitinol with a “memory effect”. The flap apparatus is made of pork pericardium. The path of the guide during the valve implantation procedure is described as follows: the right femoral vein in the first, third, fourth and fifth experiments, the right jugular vein in the second experiment – the inferior vena cava – the right atrium – the right ventricle – the pulmonary artery – the distal part of the left pulmonary artery.

**Results.** In 3 of 5 cases valve implantation was successful. In the first case, the animal had a dislocation of the valve into the trunk of the pulmonary artery during its implantation. In the second case, when trying to carry out the delivery system with access through the right jugular vein, the trunk of the pulmonary artery ruptured, which led to the development of tamponade and the death of the animal on the operating table. Transesophageal echocardiography performed immediately after valve implantation showed the absence of regurgitation on the transcatheter valve in 3 animals and 1 animal with dislocation of the transcatheter valve had a 2 mm parapro-

thetic fistula. The average pressure gradient on the transcatheter valve was 8 (6; 10) mm Hg. In 6 months of follow up, according to the ECG data, no negative dynamics was detected in 3 animals. In an animal with a dislocation of the transcatheter valve, paraprosthetic regurgitation increased to 2 art., the gradient on the transcatheter valve was 32 (average – 18) mm Hg, while the contractility of the right and left ventricles was preserved. When examined after 12 months, according to angiography data, the correct position of the transcatheter valve was noted in 3 animals, the peak pressure in the right ventricle was 35 (32; 38) mm Hg, the gradient on the transcatheter valve was 7 (5; 9) mm Hg. Deformations of the pulmonary arteries were not revealed. In an animal with a dislocation of the transcatheter valve, the peak pressure in the right ventricle was 49 mm Hg, the gradient on the valve was 29 mm Hg. Microscopic assessment showed no cellular infiltration or structural damage to the valves. No signs of calcification of the leaf apparatus after staining by the von Koss method were found.

**Conclusion.** Transcatheter implanted valves proved successful in 3 out of 5 laboratory animals. Short-term follow-up after surgery showed the safety and effectiveness of the implanted device.

**Funding.** This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation, project No. 21-75-10041.

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

**For citation:** Rzaeva K.A., Timchenko T.P., Zhuravleva I.Yu., Arkhipov A.N., Gorbatykh A.V., Voitov A.V., Bogachev-Prokofiev A.V., Soynov I.A. Transcatheter implantation of a self-expanding pulmonary valve in animal experiment. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 47–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-47-53> (in Russian)

**Received** 15.08.2022. **Accepted** 30.01.2023.

### Список сокращений

ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография  
ВОПЖ – выходной отдел правого желудочка  
ЛА – легочная артерия  
ПЖ – правый желудочек

Обструкция выходного отдела правого желудочка (ПЖ) имеет место при таких врожденных пороках сердца, как тетрада Фалло, атрезия или стеноз легочной артерии и другие аномалии конотрункуса. По мере увеличения количества операций у детей в раннем возрасте все чаще появляются сообщения об осложнениях в отдаленном послеоперационном периоде, требующих повторных вмешательств. В структуре осложнений преобладает резидуальная обструкция выходного отдела правого желудочка (ВОПЖ) с дисфункцией клапана легочной артерии (ЛА) [1]. У таких пациентов развивается систолическая или диастолическая дисфункция ПЖ, обусловленная объемной перегрузкой, приводящая к прогрессированию сердечной недостаточности и возникновению жизнеугрожающих аритмий.

Повторное хирургическое вмешательство у ранее оперированных пациентов по поводу обструкции ВОПЖ представляет собой сложную задачу для оперирующего хирурга. Искусственное кровообращение (ИК) может усугубить дисфункцию ПЖ с последующим снижением выживаемости в после-

операционном периоде. Транскатетерное лечение дисфункции ПЖ появилось как альтернатива традиционному хирургическому лечению. Bonhoeffer и соавт. выполнили первую транскатетерную имплантацию клапана ЛА в 2000 г. [2].

В ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России разработан прототип нового самораскрывающегося протеза легочного клапана. Каркас протеза выполнен из сплава никеля и титана и обладает эффектом памяти формы. Створчатый аппарат клапана изготовлен из свиного перикарда, обработанного 2–5% раствором эпоксидных соединений.

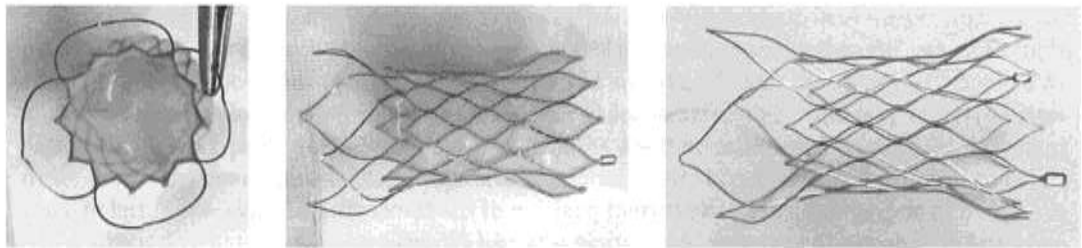
**Цели исследования** – определить возможные интра- и послеоперационные осложнения, связанные с имплантацией клапана, и оценить безопасность и эффективность транскатетерной имплантации самораскрывающегося клапана ЛА.

### Материал и методы

Экспериментальную работу осуществляли согласно этическим нормам, регламентирующим экс-



**Рис. 1.** Протез самораскрывающегося легочного клапана:  
А – опорный каркас с фиксированными створками из свиного перикарда;  
Б – вид опорного каркаса без фиксации створок



**Fig. 1.** Self-expandable pulmonary valve:

A – supporting frame with a tri-leaflet porcine pericardial valve;

B – supporting frame without a tri-leaflet porcine pericardial valve

перименты на животных, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST № 123 от 18.03.1986, Страсбург, и приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Все экспериментальные исследования на животных проводили в условиях специализированной ветеринарной операционной, под наркозом, с соблюдением правил асептики и антисептики. В нашем доклиническом исследовании использовались свиньи, поскольку это наиболее распространенная и успешная экспериментальная модель для выполнения сердечно-сосудистых вмешательств. Всего были прооперированы 5 свиней мужского пола породы «мини-свинья ИЦИГ». Предоперационная электрокардиограмма, рентгенограмма грудной клетки и эхокардиограмма не выявили отклонений.

#### Конструкция имплантируемого клапана

Опорный каркас самораскрывающегося клапана имеет гантелеобразную форму с прямым сегментом в средней части и двумя расширенными краями, изготовлен из тонких никель-титановых трубок, имеет сетчатую структуру, образованную радиально замкнутыми рядами ячеек, каждая из которых ограничена ребрами, соединенными перемычками. Каждый ряд содержит 10×12 ячеек (рис. 1). Створчатый аппарат смонтирован на каркасе вручную, с использованием хирургической техники, шовного материала и инструментов, выполнен из свиного перикарда.

#### Процедура имплантации клапана

Возраст прооперированных животных составил 15 (13; 17) мес, масса – 47 (45; 49) кг. За 1 сут до процедуры животным давали ацетилсалициловую кислоту (100 мг) и цефазолин. Во время операции проводилась общая анестезия. Для поддержания анестезии непрерывно подавали смесь севофлюрана и кислорода. Левую бедренную артерию пунктировали для введения интродьюсера 6 Fr для мониторинга прямого артериального давления, в правую бедренную вену также устанавливали интродьюсер 6 Fr. Перед имплантацией клапана

катетер типа Pigtail заводили через интродьюсер, установленный в правую бедренную вену и далее в правые отделы сердца для инвазивной оценки прямого давления в правом предсердии, ПЖ, стволе и главных ветвях ЛА, а также трансклапанный градиента давления. Для проведения баллонного катетера и затем системы доставки к месту имплантации прототипа клапана был использован сверхжесткий проводник с мягким кончиком диаметром 0,035 дюйма, заведенный в легочную артерию с помощью катетера типа Pigtail 5 Fr.

Путь проведения проводника описан следующим образом: правая бедренная вена в 1, 3, 4 и 5-м эксперименте, правая яремная вена во 2-м эксперименте – нижняя полая вена – правое предсердие – ПЖ – ЛА – дистальная часть левой ЛА. Баллонный катетер проводили до уровня ВОПЖ – ствол ЛА по жесткому проводнику Amplatz super stiff (300 Boston Scientific Way, Marlborough, MA 01752, USA), а катетер типа Pigtail 5 Fr продвигали до синусов аорты через интродьюсер 6 Fr. Одновременно проводили дилатацию баллонного катетера на уровне ВОПЖ – ствол ЛА и аортография, определяли, нет ли компрессии коронарных артерий. Перед процедурой имплантации клапана измеряли ВОПЖ, диаметр кольца, внутренний диаметр и длину ствола ЛА. Выбор размера клапана основывался на диаметре кольца клапана ЛА, который измеряли с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ).

Размер выбранного клапана у каждого животного был увеличен на 20–30% для обеспечения хорошего сцепления протеза со стенками ЛА. Так, у 3 животных диаметр кольца клапана был 20,2 (19,5; 20,8) мм и использовали протез 24 мм. У 2 животных диаметр кольца составил 17 и 18 мм, протез 22 мм. Далее выполнялась замена интродьюсера 6 Fr в бедренной (яремной) вене на систему доставки 18 Fr. Клапан раскрывали медленно, его положение контролировали с помощью флюорографии (см. рис. 1). Во время имплантации для получения клинических и гемодинамических результатов проводились непрерывные ангиографические измерения и ЧПЭхоКГ. Если клапан раскрывался недостаточно хорошо, выполнялась постдилатация баллоном высокого давления. Для

оценки регургитации производили ангиографию ЛА, а также гемодинамику. Во время процедуры все этапы контролировались с помощью флюороскопии и флюорографии, а результаты операции немедленно фиксировали в соответствующей документации (рис. 2, 3).

После имплантации клапана выполняли ангиопульмонографию и ЧПЭхоКГ для оценки регургитации, трансклапанного градиента давления и положения клапанного протеза. Подопытных свиней в стадии интраоперационных осложнений подвергали эвтаназии. После извлечения интродьюсеров и системы доставки у сохраненных подопытных свиней места пункций прижимали и выполняли мануальный гемостаз до полной остановки кровотечения; далее накладывались давящие повязки на 6 ч после операции. На время фиксации доступов животные находились в состоянии медикаментозного сна. После операции свиней отправляли в помещение для экспериментальных животных и наблюдали за их состоянием. Ацетилсалициловая кислота (100 мг) ежедневно давалась животным до достижения конечной точки эксперимента у каждой свиньи. В раннем послеоперационном периоде оценивались гемодинамика животного, регургитация на транскатетерном клапане, трансклапанный градиент давления и положение имплантируемого клапана. В отдаленном периоде (контрольные точки 6 и 12 мес) оценивались регургитация на транскатетерном клапане и трансклапанный градиент давления по данным ЧПЭхоКГ, выполнялись катетеризация сердца для оценки давления в ПЖ и ЛА дистальнее транскатетерного протеза, оценка положения протеза и исключения деформации ЛА. Свиней выводили из эксперимента после имплантации транскатетерного клапана через 12 мес. Клапан удаляли и определяли количество кальция.

## Результаты

Все протезы имплантировались с целью прижатия нативного клапана ЛА к ее стенкам.

Из 5 операций в 3 случаях произошла успешная имплантация клапанов. В одном случае у животного произошла дислокация клапана в ствол ЛА во время его имплантации.

Во втором случае при попытке проведения системы доставки доступом через правую яремную вену произошел разрыв ствола ЛА, что привело к развитию тампонады и смерти животного на операционном столе. Средняя продолжительность операции составила 150 (130; 170) мин. ЧПЭхоКГ, выполненная сразу после имплантации клапана, показала отсутствие регургитации на транскатетерном клапане у 3 животных; у 1 животного с дислокацией транскатетерного клапана была



Рис. 2. Позиционирование клапана и его постепенное раскрытие в позиции нативного клапана легочной артерии

Fig. 2. Positioning and opening of the valve at the site of the native pulmonary artery valve

1 мм парапротезная фистула. Средний градиент давления на транскатетерном клапане составил 8 (6; 10) мм рт.ст.

## Отдаленные результаты

В отдаленном периоде через 6 мес по данным ЧПЭхоКГ у 3 животных отсутствовала регургитация на клапане, градиент был 14 (6; 18) мм рт.ст., сократительная способность обоих желудочков была сохранена. У животного с дислокацией транскатетерного клапана увеличилась парапротезная регургитация до II степени, градиент на транскатетерном клапане составил 32 (средний – 18) мм рт.ст., при этом сократительная способность правого и левого желудочков не страдала. При обследовании через 12 мес по данным ангиографии у 3 животных отмечена правильная позиция транскатетерного клапана, пиковое давление в ПЖ составило 35 (32; 38) мм рт.ст., градиент на клапане составил 7 (5; 9) мм рт.ст. Деформаций ЛА не выявлено. У животного с дислокацией транскатетерного клапана пиковое давление в ПЖ составило 49 мм рт.ст., градиент на клапане – 29 мм рт.ст. Деформаций ЛА у данного животного также не было.

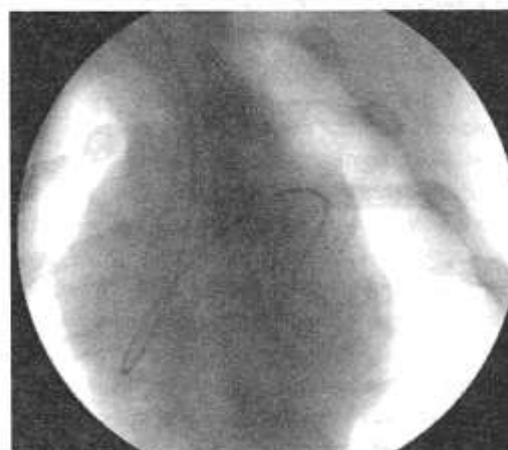


Рис. 3. Имплантация клапана и прижатие створок нативного клапана к стенкам легочной артерии

Fig. 3. Valve implantation and pressing of the native valve flaps to the walls of the pulmonary artery

При выведении животных из эксперимента опорные каркасы клапана были целыми и не имели повреждений. Поверхность клапана гладкая, без следов тромбов. Гистологическое исследование включало стандартное окрашивание гематоксилином и эозином для обнаружения отложений солей кальция в органах и окрашивание методом фон Косса для обнаружения отложений солей кальция на створках клапана. При микроскопической оценке не было клеточной инфильтрации или структурных повреждений створок. Признаков кальцификации створчатого аппарата после окрашивания методом фон Косса также не было обнаружено.

Основные органы, такие как печень, сердце, селезенка, легкие и почки, и их соответствующие участки у свиней, которым были имплантированы антикальцифицирующие клапаны, через 180 дней были в целом нормальными и не имели ишемического некроза тканей, вызванного эмболией.

## Обсуждение

Формирование адекватного сообщения между ПЖ и ЛА является неотъемлемой частью хирургической коррекции большинства сложных врожденных пороков сердца. Однако по мере роста ребенка требуется несколько повторных открытых вмешательств по причине несоответствия размеров «протез-пациент», влекущего за собой пред-и/или постнагрузки на ПЖ и прогрессирующую сердечную недостаточность. Повторное протезирование в условиях ИК является общепринятым способом устранения рестеноза пути оттока из ПЖ и/или рецидивирующей легочной регургитации. Однако такие операции связаны с высоким риском, обусловленным осложнениями за счет дегенеративных изменений тканей, техническими трудностями хирургического доступа и основного этапа оперативного вмешательства, а также длительностью ИК [3].

Транскатетерная технология имплантации клапана ЛА – хорошая альтернатива данному подходу и в настоящее время получает все более широкое распространение в мировой кардиохирургической практике. Преимуществом данного подхода является короткий восстановительный период, возможность по мере роста пациента избежать части больших открытых операций и связанных с ними осложнений, одновременно удается разрешить не только стеноз, но и недостаточность клапана легочной артерии [4].

С момента его внедрения в 2000 г. компанией Bonhoeffer во всем мире было выполнено более 10 тыс. успешных процедур транскатетерного протезирования клапана в легочную позицию [2].

В настоящее время на мировом рынке имеются 2 устройства для транскатетерного метода лечения:

клапан-содержащий кондуит Melody (Medtronic) и биопротез аортального клапана SAPIEN (Edwards LifeSciences). Оба устройства являются баллоно-расширяемыми и предназначены только для имплантации в ствол/«неоствол» (имплантированный ранее кондуит) ЛА, что делает их практически бесполезными при сочетании дисфункции ствола и дистальных/проксимальных отделов (ВОПЖ и бифуркация ЛА) [5].

В ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России разработали прототип нового самораскрывающегося протеза легочного клапана. Каркас протеза выполнен из сплава никеля и титана и обладает эффектом памяти формы. Створчатый аппарат изготовлен из свиного перикарда, обработанного 2–5% раствором эпоксидных соединений. Гантелеобразная форма опорного каркаса обеспечивает его стабильное и плотное прилегание в ВОПЖ и соответственно профилактику миграции и парапротезной регургитации. При имплантации данного устройства не требуется подготовка посадочной зоны (предварительное стентирование), что снижает длительность и стоимость операции, дозу облучения, а также риски развития таких осложнений, как переломы стента, перфорация ВОПЖ, компрессия коронарных артерий.

В нашем исследовании 3 из 5 животных успешно перенесли транскатетерную имплантацию клапана ЛА. У 1 животного протез во время имплантации был дислоцирован в ствол ЛА. У этого животного сразу после имплантации наблюдалась умеренная парапротезная регургитация. У 2-го животного при попытке проведения системы доставки доступом через правую яремную вену произошел разрыв ствола ЛА, что привело к развитию тампонады и смерти животного на операционном столе. У остальных 3 животных степень парапротезной регургитации была оценена как минимальная, не вызывающая клинических проявлений, эти результаты сопоставимы с результатами, представленными другими авторами [6].

Одной из причин миграции/дислокации имплантируемого клапана может быть недооценка диаметра легочного кольца, это приводит к выбору протеза недостаточного размера, затем к снижению радиальной силы протеза, что является предпосылкой к миграции [7]. В нашем случае диаметр используемого протеза составил 22 мм, более 30% над легочным кольцом, измеренным до имплантации (17 мм).

Повреждение стенки ЛА может быть связано с достаточно большими размерами системы доставки и выбором доступа для проведения клапана и его имплантации [8, 9]. В нашем случае из-за особенностей анатомии, близком прилегании ЛА к грудице и выраженных перегибах доставки при прохождении из правого предсердия в ПЖ (угол проведения доставки составил 90 °С) и из ПЖ в ЛА,



что создавало сильные заломы системы доставки и трудности с ее проведением. При более сильной тракции доставки вперед по направлению к ЛА произошла перфорация задней стенки ЛА, немедленная тампонада, приведшая к летальному исходу у животного № 2.

В отдаленном периоде у животных с успешно имплантированными клапанами наблюдались хорошие гемодинамические результаты по данным контрольной ангиокардиографии и ЧПЭхоКГ. Макроскопический анализ показал отсутствие повреждений каркаса клапана, следов тромбов, и при микроскопической оценке не было выявлено клеточной инфильтрации или структурных повреждений створок. Признаков кальцификации створчатого аппарата после окрашивания методом фон Косса также не было обнаружено.

## Литература/References

1. Boethig D., Schreiber C., Hazekamp M., et al. Risk factors for distal Contegra stenosis: results of a prospective European multicenter study. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 60 (3): 195–204. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298062>
2. Bonhoeffer P., Boudjemline Y., Saliba Z., Hausse A.O., Aggoun Y., Bonnet D., et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: A lamb study. *Circulation.* 2000; 102 (7): 813–6. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.7.813> PMID: 10942752
3. Latus H., Hachmann P., Gummel K., et al. Impact of residual right ventricular outflow tract obstruction on biventricular strain and synchrony in patients after repair of tetralogy of Fallot: A cardiac magnetic resonance feature tracking study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48 (1): 83–90. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu396>
4. Alkashkari W., Albugami S., Abbadi M., Niyazi A., Alsubei A., Hijazi Z.M. Transcatheter pulmonary valve replacement in pediatric patients. *Expert Rev Med Devices.* 2020; 17 (6): 541–54. DOI: <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1775578>
5. Balzer D. Pulmonary valve replacement for tetralogy of Fallot. *Methodist Debekey Cardiovasc J.* 2019; 15 (2): 122–32.

## Заключение

Транскатетерно имплантированные клапаны оказались успешными у 3 лабораторных животных из 5. Краткосрочное наблюдение после операции показало безопасность и эффективность имплантированного устройства.

Дальнейшие исследования и разработки в данной области позволят сделать транскатетерную имплантацию протеза легочного клапана более безопасной и доступной для пациентов, которым противопоказано открытое хирургическое вмешательство.

Однако для более полной оценки функциональности прототипа нового самораскрывающегося протеза легочного клапана необходимо увеличение объема выборки и проведение еще ряда экспериментов на лабораторных животных.

DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-2-122> PMID: 31384375; PMCID: PMC6668735.

6. Kuang D., Lei Y., Yang L., Wang Y. Preclinical study of a self-expanding pulmonary valve for the treatment of pulmonary valve disease. *Regen Biomater.* 2020; 7 (6): 609–18. DOI: <https://doi.org/10.1093/rb/rbaa035>

7. Kenny D., Rhodes J., Fleming G., et al. 3-year outcomes of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve for conduit failure in the pulmonary position from the COMPASSION multicenter clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11 (19): 1920–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.06.001>

8. Boudjemline Y., Malekzadeh-Milani S., Patel M., Thamb J.B., Bonnet D., Iserin L., et al. Predictors and outcomes of right ventricular outflow tract conduit rupture during percutaneous pulmonary valve implantation: A multicentre study. *EuroIntervention.* 2016; 11 (9): 1053–62. DOI: [https://doi.org/10.4244/EIJY14M09\\_06](https://doi.org/10.4244/EIJY14M09_06) PMID: 25244126.

9. Law M.A., Chatterjee A. Transcatheter pulmonic valve implantation: Techniques, current roles, and future implications. *World J Cardiol.* 2021; 13 (5): 117–29. DOI: <https://doi.org/10.4330/wjcv.13.5.117>

# Клинико-морфологический анализ поражения легких с определением клеточной локализации белков вируса SARS-CoV-2 в летальных случаях COVID-19

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Зарубин Егор Алексеевич – аспирант Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); врач-патологоанатом ГБУЗ «ММКЦ "Коммунарка" ДЗМ» (Москва, Российская Федерация)  
E-mail: zarubean@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-2548-9506>

## Ключевые слова:

коронавирусная инфекция; COVID-19; патология легких; белки вируса SARS-CoV-2

Зарубин Е.А.<sup>1,2</sup>, Коган Е.А.<sup>1</sup>, Жарков Н.В.<sup>1</sup>, Авдалян А.М.<sup>2</sup>, Проценко Д.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка" Департамента здравоохранения города Москвы», 108814, г. Москва, Российская Федерация

COVID-19 – быстрораспространяющееся вирусное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2. При тяжелом течении COVID-19 основным органом-мишенью являются легкие, в которых развиваются различные формы поражения, обуславливающие отличающуюся морфологическую картину в дыхательной системе, клиническую картину и прогноз у различных пациентов.

**Цель работы** – анализ клеточной локализации белков вируса SARS-CoV-2 при различных формах поражения легких в летальных случаях COVID-19.

**Материал и методы.** Проспективное исследование на основании клинико-морфологического анализа вскрытий 118 пациентов в ММКЦ «Коммунарка» с использованием макроскопических и гистологических методов, а также иммуногистохимических реакций в парафиновых срезах для идентификации Spike-белка и Nucleocapsid вируса SARS-CoV-2. Полученный материал сканировался в цифровой формат, анализировался с применением морфометрических методик.

**Результаты.** В ткани легких больных COVID-19 с летальным исходом изолированно или сочетанно могут развиваться диффузное альвеолярное повреждение и лимфоцитарный альвеолит. Вторичными формами являлись тромбоскулит и бактериальная пневмония. Во всех исследованных случаях обнаружена COVID-ассоциированная коагулопатия. Вирусные белки определялись с различной интенсивностью и частотой преимущественно в цитоплазме макрофагов, пневмоцитов II типа и эндотелиоцитах при всех формах поражения легких.

**Заключение.** Различные варианты поражения легких могут быть самостоятельными формами и развиваться изолированно друг от друга. Вирусные белки встречаются в одних и тех же клетках с разной частотой и интенсивностью при различных формах поражения легких, что может свидетельствовать о возможных общих механизмах поражения легких при COVID-19 и о разных путях попадания вируса в ткань легких.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Зарубин Е.А., Коган Е.А., Жарков Н.В., Авдалян А.М., Проценко Д.Н. Клинико-морфологический анализ поражения легких с определением клеточной локализации белков вируса SARS-CoV-2 в летальных случаях COVID-19 // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 54–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-54-63>

Статья поступила в редакцию 01.02.2023. Принята в печать 22.02.2023.

## Clinical and morphological analysis of lung lesions with determination of cellular localization of SARS-CoV-2 virus proteins in lethal cases of COVID-19

Zarubin E.A.<sup>1,2</sup>, Kogan E.A.<sup>1</sup>, Zharkov N.V.<sup>1</sup>, Avdalyan A.M.<sup>2</sup>, Protsenko D.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", 108814, Moscow, Russian Federation

COVID-19 is a rapidly spreading viral disease caused by SARS-CoV-2 virus. In severe COVID-19, the main target organ is the lungs, in which various forms of damage develop, causing a different morphological picture in the respiratory system, clinical picture and prognosis in different patients in different waves.

**The aim** of the work is to analyze the cellular localization of SARS-CoV-2 virus proteins in various forms of lung damage in lethal cases of COVID-19.

**Material and methods.** A prospective study was performed on based of autopsies of 118 patients at the Kommunarka Medical Center using macroscopic and histological methods with immunohistochemical reactions. Antibodies against viral spike protein and nucleocapsid were used on paraffin sections of lung tissue. The resulting material was scanned into digital format and analyzed using morphometric techniques.

**Results.** In lung tissue of fatal COVID-19 patients diffuse alveolar damage and lymphocytic alveolitis may develop isolated or in combined. The secondary form was thrombovasculitis and bacterial pneumonia. In all examined cases, COVID-associated coagulopathy was detected. Viral proteins were determined with different intensity and frequency mainly in the cytoplasm of macrophages, type II pneumocytes and endotheliocytes in all forms of lung damage.

**Conclusion.** Various types of lung lesions can be independent forms and develop in isolation from each other. Viral proteins occur in the same cells with different frequency and intensity in different forms of lung damage, which may indicate possible common mechanisms of lung damage in COVID-19 and different ways the virus enters the lung tissue.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Zarubin E.A., Kogan E.A., Zharkov N.V., Avdalyan A.M., Protsenko D.N. Clinical and morphological analysis of lung lesions with determination of cellular localization of SARS-CoV-2 virus proteins in lethal cases of COVID-19. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 54–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-54-63> (in Russian)

**Received** 01.02.2023. **Accepted** 22.02.2023.

## CORRESPONDENCE

Egor A. Zarubin –  
Graduate Student, Institute  
of Clinical Morphology  
and Digital Pathology,  
I.M. Sechenov First Moscow  
State Medical University,  
Ministry of Health of the  
Russian Federation  
(Sechenov University);  
Pathologist, Moscow  
Multidisciplinary Clinical  
Center "Kommunarka"  
(Moscow, Russian Federation)  
E-mail: [zarubean@gmail.com](mailto:zarubean@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-2548-9506>

## Keywords:

coronavirus infection;  
COVID-19; lung pathology;  
SARS-CoV-2 viral proteins

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – быстрораспространяющееся инфекционное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2. В настоящее время количество зарегистрированных случаев заболевания во всем мире превышает 627 млн, а количество летальных исходов – более 6,5 млн [1]. Течение пандемии COVID-19 сопровождалось характерными для респираторных вирусных инфекций волнами, с периодическими, резкими всплесками заболеваемости. Даты начала и конца волн расплывчаты, официально не зарегистрированы и отличаются в зависимости от страны. В Российской Федерации 1-я волна заболеваемости пришлась на начало пандемии с марта по август 2020 г., 2-я волна – с октября 2020 г. по май 2021 г., 3-я волна – с сентября 2021 г. по январь

2022 г. С каждой новой волной течение заболевания отличалось от предыдущей по следующим параметрам: различная скорость распространения, вирулентность микроорганизма и тяжесть поражения восприимчивого организма. [2] Изменчивость течения болезни можно объяснить как появлением новых штаммов, так и совершенствованием медицинской помощи, которое приводило к изменению удельного веса морфологических вариантов поражения органов. При этом сходной характеристикой у большинства пациентов с COVID-19 является поражение дыхательной системы на всех ее уровнях: от полости носа до просвета альвеол. Поражение паренхимы легких неоднозначно: могут развиваться несколько основных состояний, таких как диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), лимфо-



цитарный альвеолит, бронхопневмония, тромбо- васкулиты с коагулопатией [3–6]. В патогенезе органных поражений при COVID-19 важнейшую роль играют белки вируса – S-белок (спайк) и нуклео- капсид. Имеются сообщения об экспрессии S-белка и нуклеокапсида в различных клетках ткани легких, однако подробная информация в литературе отсут- ствует [3]. А. Zhu и соавт. показали, что определе- ние локализации вируса может иметь клиническое значение. В частности, обнаружение SARS-CoV-2 в тромбоцитах является маркером потенциального летального исхода [4]. Однако до сих пор неиз- вестно, в каких клетках локализуются эти белки, связана ли их локализация с особенностями разви- вающейся патологии легких, может ли их располо- жение влиять на прогноз.

**Цель** данного проспективного исследования – клинико-морфологический анализ поражения лег- ких, а также определение клеточной локализации белков вируса SARS-CoV-2 в летальных случаях COVID-19. **Задачи** исследования – описание мор- фологических особенностей различных вариантов поражения легких, анализ клеточной локализации белков SARS-CoV-2, оценка различных форм по- ражения легких, определение частоты их встреча- емости, а также сравнение полученных данных за периоды 1, 2 и 3-й волны в Москве.

## Материал и методы

Нами проведено 118 вскрытий умерших от SARS-CoV-2, изучены клинико-лабораторные дан- ные по историям болезни, установлены перво- начальные и непосредственные причины смерти, проанализированы гистологические препараты. В зависимости от периода смерти больных состав- лены 2 группы: 1-я группа включала 59 пациентов (50%), умерших во 2-ю волну; 2-я группа – 59 (50%), умерших в период 3-й волны. Критериями включе- ния в каждую группу явились следующие параме- тры: коронавирусная инфекция – первоначальная причина смерти; наличие вируса SARS-CoV-2, под- твержденное прижизненным и/или посмертной полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) мазка слизи- стой оболочки полости рта и/или носа; упоминание о поражении легких в заключительном патолого- анатомическом диагнозе; полная стационарная ме- дицинская документация.

**Макроскопическое исследование:** в каждом исследуемом случае на вскрытии забирались фраг- менты из пораженных участков ткани легких, затем проводилась фиксация в буферном 10% растворе формалина и парафинизация.

**Микроскопическое исследование:** изготавлива- лись серийные парафиновые срезы с последующей окраской гематоксилином и эозином. В 32 случаях (27%): была проведена иммуногистохимическая

реакция (ИГХ) с использованием моноклональных антител к нуклеокапсиду и S-белку. ИГХ-реакция проводилась на депарафинированном материале в 13 случаях 2-й волны и в 19 случаях 3-й волны. Основанием для отбора случая для ИГХ-исследо- вания являлось наличие определенного варианта по- ражения легких, выявленного при гистологическом исследовании.

ИГХ-реакция проводилась на серийных па- рафиновых срезах. Срезы инкубировали с пер- вичными антителами в течение 30 мин, согласно предусмотренной фирмой-производителем специ- фикации к антителу. В качестве первичных ис- пользовались следующие антитела: SARS-Cov-2 (COVID-19) Spike Polyclonal Rabbit Antibody, про- изводитель GeneTex (cat. #GTX135356), разведение 1:500, а также SARS-Cov-2 (COVID-19) Nucleocapsid Polyclonal Rabbit Antibody, производитель GeneTex (cat. #GTX135357), разведение 1:500 по стандарт- ным методикам. При постановке ИГХ-реакций в обязательном порядке ставили положительные и отрицательные контроли.

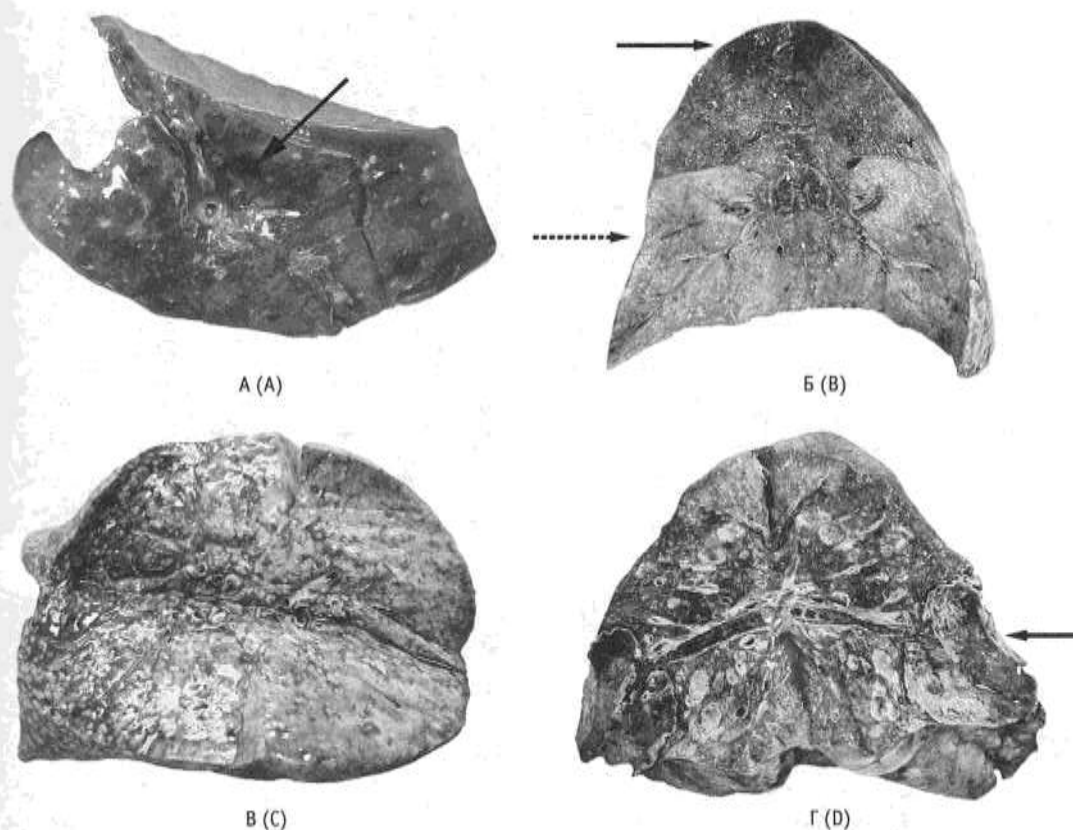
**Морфометрический анализ:** все ИГХ-микропре- параты были отсканированы с помощью гистоска- нера Leica Aperio AT2 и проанализированы с при- менением и количественной оценкой окрашенных клеток в приложении QuPath. В каждом препарате было выбрано не менее 150 макрофагов, 150 пнев- моцитов II типа и 150 эндотелиоцитов, среди ко- торых подсчитывались окрашенные клетки. Прово- дился статистический анализ непараметрическим методом для малых выборок по Манну–Уитни.

## Результаты

### Клинико-морфологический анализ

В 83% случаев 2-й волны и в 81,3% случаев 3-й волны смерть наступила в период с 8-го по 28-й день заболевания. Самой распространенной непосредственной причиной смерти (54,2%) во 2-ю волну явилось ДАП (клинически – острый ре- спираторный дистресс-синдром, ОРДС). 2-е место по частоте занимает легочно-сердечная недоста- точность (22%), 3-е – септический шок (18,6%). В 3-й волне самой частой непосредственной при- чиной смерти явился септический шок (45,7%), на 2-м месте – ДАП (27,11%), на 3-м – легочно- сердечная недостаточность (23,7%). Среди осталь- ных смертельных осложнений также встречались, но существенно реже: отек головного мозга, гемо- тампонада перикарда, тромбоэмболия легочных ар- терий и острая постгеморрагическая анемия.

Таким образом, самым опасным с точки зрения потенциального летального исхода был период с 8 по 28-й день заболевания, а самыми частыми причинами смерти – ДАП и сепсис.



**Рис. 1.** Макроскопическое исследования легких: А – диффузное альвеолярное повреждение, фаза экссудации. «Лакированная» красная поверхность разреза с кровоизлияниями (стрелка); Б – диффузное альвеолярное повреждение, фаза пролиферации. Красно-серая плотная «мясистая», «войлочная» ткань легких с геморрагическим инфарктом (стрелка), крупозная пневмония в стадии серого опеченения (пунктирная стрелка); В – субтотальная очаговая пневмония; Г – вирусно-бактериальная пневмония, хронический абсцесс легкого (стрелка)

**Fig. 1.** Macroscopic examination of the lungs. А – diffuse alveolar damage, exudation phase. Lacquered red cut surface with hemorrhages (arrow); В – diffuse alveolar damage, proliferation phase. Reddish gray dense "fleshy" "felt" lung tissue with hemorrhagic infarction (arrow), lobular pneumonia in the stage of gray hepatization (dashed arrow); С – subtotal bronchopneumonia; D – viral-bacterial pneumonia, chronic lung abscess (arrow)

### Макроскопическое исследование

У пациентов, умерших от COVID-19, в экссудативную фазу ДАП макроскопически легкие увеличены в размере, полностью заполняют плевральные пространства. Консистенция легких плотная, поверхность разреза красного цвета, «лакированного» вида (рис. 1А). С поверхности обильно стекает розовая пенная жидкость. В пролиферативную фазу легкие более плотные, серовато-бордового цвета, «мясистого» или «войлочного» вида на разрезе (рис. 1Б). При затяжном течении заболевания на макроскопической картине обнаруживались тяжи белесовато-серой волокнистой фиброзной ткани с формированием в отдельных случаях «сотового легкого».

При присоединении вторичной флоры развивалась крупозная (см. рис. 1Б) или очаговая пневмония (рис. 1В) с характерными для них морфологическими проявлениями в виде красного или серого «опеченения» легких либо зернистости поверхности разреза. В отдельных случаях пневмония носила деструктивный характер с формированием абсцессов (см. рис. 1В–Г).

У всех исследованных пациентов были выявлены макроскопические признаки COVID-ассоциированной коагулопатии либо в виде фокусов кровоизлияний в плевральных листках, слизистой дыхательных путей и в ткани легких,

либо тромбов и тромбозмболов в просветах ветвей легочных артерий, геморрагических инфарктов легких (см. рис. 1Б).

### Гистологическое исследование

При микроскопическом исследовании в ткани легких были обнаружены следующие патологические процессы: диффузное альвеолярное повреждение, лимфоцитарный альвеолит, очаговая или крупозная пневмония при присоединении вторичной флоры.

### Диффузное альвеолярное повреждение

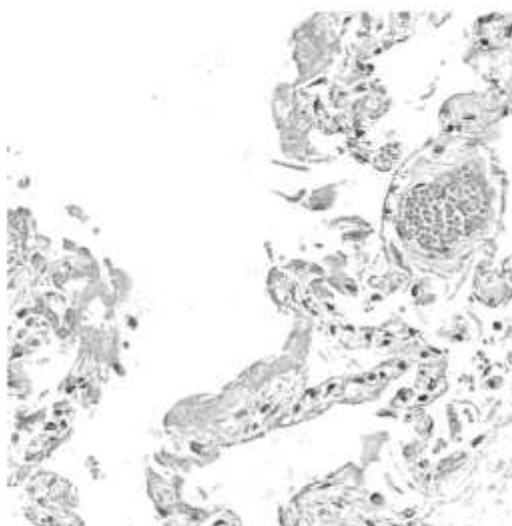
При микроскопическом исследовании легких признаки диффузного альвеолярного повреждения в стадии экссудации (рис. 2А) были выявлены в 53 случаях 2-й волны (89,8%), причем у 10 (17%) пациентов они поражали практически всю площадь исследованных фрагментов. В 3-ю волну признаки ДАП в стадии экссудации наблюдались в 57 случаях (96,6%). ДАП в стадии пролиферации проявлялся в виде плоскостной метаплазии альвеолярного и бронхиального эпителия в совокупности с остатками гиалиновых мембран (рис. 2Б). Во 2-ю волну процент наблюдений признаков пролиферативной фазы ДАП составил 35 случаев (59,4%), в 3-ю – 32 (54,3%). В единичных наблюдениях в ткани легких определялись немногочисленные гигантские многоядерные клетки по типу клеток инородных тел.

**Рис. 2.** Микроскопическое исследование легких:

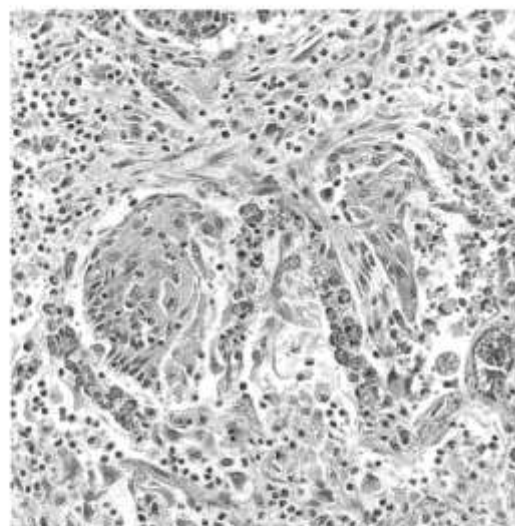
А – диффузное альвеолярное повреждение, фаза экссудации;  
Б – диффузное альвеолярное повреждение, фаза пролиферации;  
В – лимфоцитарный альвеолит, тромбоваскулит;  
Г – бактериальная очаговая пневмония.  
Окраска гематоксилином и эозином  
× 20

**Fig. 2.** Microscopic examination of the lungs.

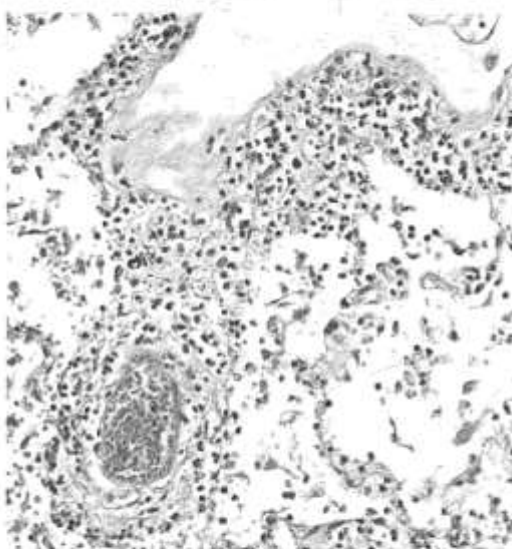
А – diffuse alveolar damage, exudation phase;  
Б – diffuse alveolar damage, proliferation phase;  
С – lymphocytic alveolitis, thrombovasculitis;  
D – bacterial focal pneumonia. Hematoxylin and eosin stain  
× 20



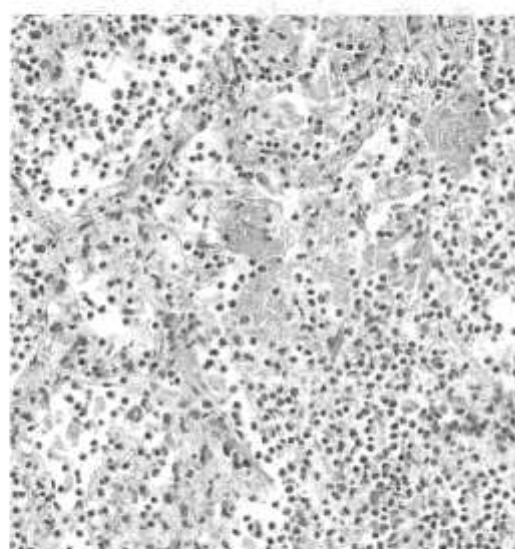
А (A)



Б (B)



В (C)



Г (D)

В экссудативную и пролиферативную фазы ДАП, помимо вышеописанных проявлений, определялся реактивный аденоматоз в виде выраженной пролиферации пневмоцитов II типа с полной выстилкой просветов альвеол и формированием железистоподобных структур.

#### **Лимфоцитарный альвеолит**

В 36 случаях (61%) 2-й волны наблюдались признаки альвеолита, сопровождающиеся воспалительной инфильтрацией межальвеолярных перегородок в виде очаговых и диффузных лимфоцитарных скоплений (рис. 2В). Альвеолиты иногда протекали с развитием интерстициального фиброза. В нашем исследовании альвеолит регистрировался только при выраженной воспалительной инфильтрации. В большинстве случаев признаки альвеолита встречались не более чем

в 39 случайных полях зрения из 100, что может говорить о малом объеме поражения, а характер инфильтрации был очаговый. В 3-ю волну признаки альвеолита встречались в 24 случаях (40,7%) и не чаще чем в 29 полях зрения.

#### **Тромбоваскулит и COVID-ассоциированная коагулопатия**

В некоторых случаях было отмечено развитие васкулитов, характеризующихся нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрацией сосудов мелкого калибра с развитием в отдельных случаях фибриноидного некроза стенки. В просветах сосудов с вышеописанной морфологической картиной определялись тромбы красного и смешанного вида (см. рис. 2В). Во 2-й волне признаки тромбоваскулита наблюдались в 19 случаях (32,2%), в 3-й волне – лишь в 7 (11,9%). У умерших



Клеточная локализация белков вируса и доля окрашенных клеток при разных вариантах поражения легких при 2-й и 3-й волнах пандемии в Москве

| Средняя доля окрашенных клеток, % |   | 2-я волна |                    |               | 3-я волна |                    |               |
|-----------------------------------|---|-----------|--------------------|---------------|-----------|--------------------|---------------|
|                                   |   | макрофаги | пневмоциты II типа | эндотелиоциты | макрофаги | пневмоциты II типа | эндотелиоциты |
| ДАП, фаза экссудации              | S | 84,6      | 87,7               | 17            | 89,2      | 92,9               | 24,8          |
|                                   | N | 87        | 95,8               | 29,3          | 93,3      | 88,6               | 43,9          |
| ДАП, фаза пролиферации            | S | 78        | 100                | 28            | 96        | 98,8               | 31,9          |
|                                   | N | 89        | 100                | 39            | 97,3      | 99,5               | 43,9          |
| Аденоматоз                        | S | 92,9      | 98,5               | 16,5          | 96,9      | 99,4               | 35,7          |
|                                   | N | 93,8      | 99,9               | 30,5          | 97,3      | 99,5               | 43,5          |
| Альвеолит                         | S | 94        | –                  | 30            | 87,1      | –                  | 18,6          |
|                                   | N | 84,1      | –                  | 36,6          | 83,3      | –                  | 27,3          |
| Тромбо- васкулит                  | S | –         | –                  | 11            | –         | –                  | 13,3          |
|                                   | N | –         | –                  | 23            | –         | –                  | 27,1          |

Примечание. ДАП – диффузное альвеолярное повреждение; S – Spike-протеин; N – nucleocapsid.

в 1-ю волну коронавирусной инфекции морфологические признаки воспаления сосудистой стенки встречались в 75% случаев.

Несмотря на то что воспаление сосудистой стенки встречалось относительно редко, признаки коагулопатии в виде красных тромбов в просветах сосудов мелкого и крупного калибра наблюдались во всех исследуемых случаях в 1, 2 и 3-й волнах [5]. Поражение сосудов микроциркуляторного русла и мелкого калибра проявлялось в виде сладж-феномена и образования тромбов. В некоторых случаях микротромбоз сопровождался дальнейшим развитием интраальвеолярных кровоизлияний, порой занимающих большую площадь микропрепарата.

### Бронхопневмония

Бактериальная и грибковая пневмония диагностирована в виде скоплений лейкоцитов в просветах мелких бронхов и альвеол (рис. 2Г). Во 2-ю волну бронхопневмония встречалась в 47 (79,7%) случаях, в 3-ю волну – в 31 (52,6%).

Резюмируя вышесказанное, обращает на себя внимание то, что варианты поражения легких могут отличаться от случая к случаю, однако в различные волны картина схожая: на 1-е место выступает поражение микроциркуляторного русла с развитием особого варианта ДВС-синдрома при новой коронавирусной инфекции – COVID-ассоциированной коагулопатии, проявляющейся преимущественно тромбообразованием, а не геморрагическим синдромом.

### Иммуногистохимическое исследование

При проведении ИГХ-реакции с антителами против вирусных белков (S-белок и нуклеокапсид) окрашивание обнаруживалось с самых ранних сроков заболевания в цитоплазме и реже в ядрах различных клеток (рис. 3А, Б). Наиболее часто ви-

русные белки обнаруживались в альвеолярных макрофагах, пневмоцитах как I, так и II типа, в эндотелиоцитах, лейкоцитах и в бронхиальном эпителии.

Визуализация альвеолоцитов I типа представляла трудности ввиду их тонкой структуры и скудного количества цитоплазмы, но в случаях их набухания и сдувания экспрессия вирусных белков наблюдалась отчетливо. Вирусные белки были также обнаружены в мезотелии висцеральной плевры. Клеточная локализация вирусных белков и количество окрашенных клеток отличались в зависимости от варианта поражения легких.

### Диффузное альвеолярное повреждение в стадии экссудации

При исследовании случаев 2-й и 3-й волны вирусные белки обнаружены в альвеолярных макрофагах, пневмоцитах 2-го порядка и эндотелиоцитах (см. рис. 3А–3) (см. таблицу).

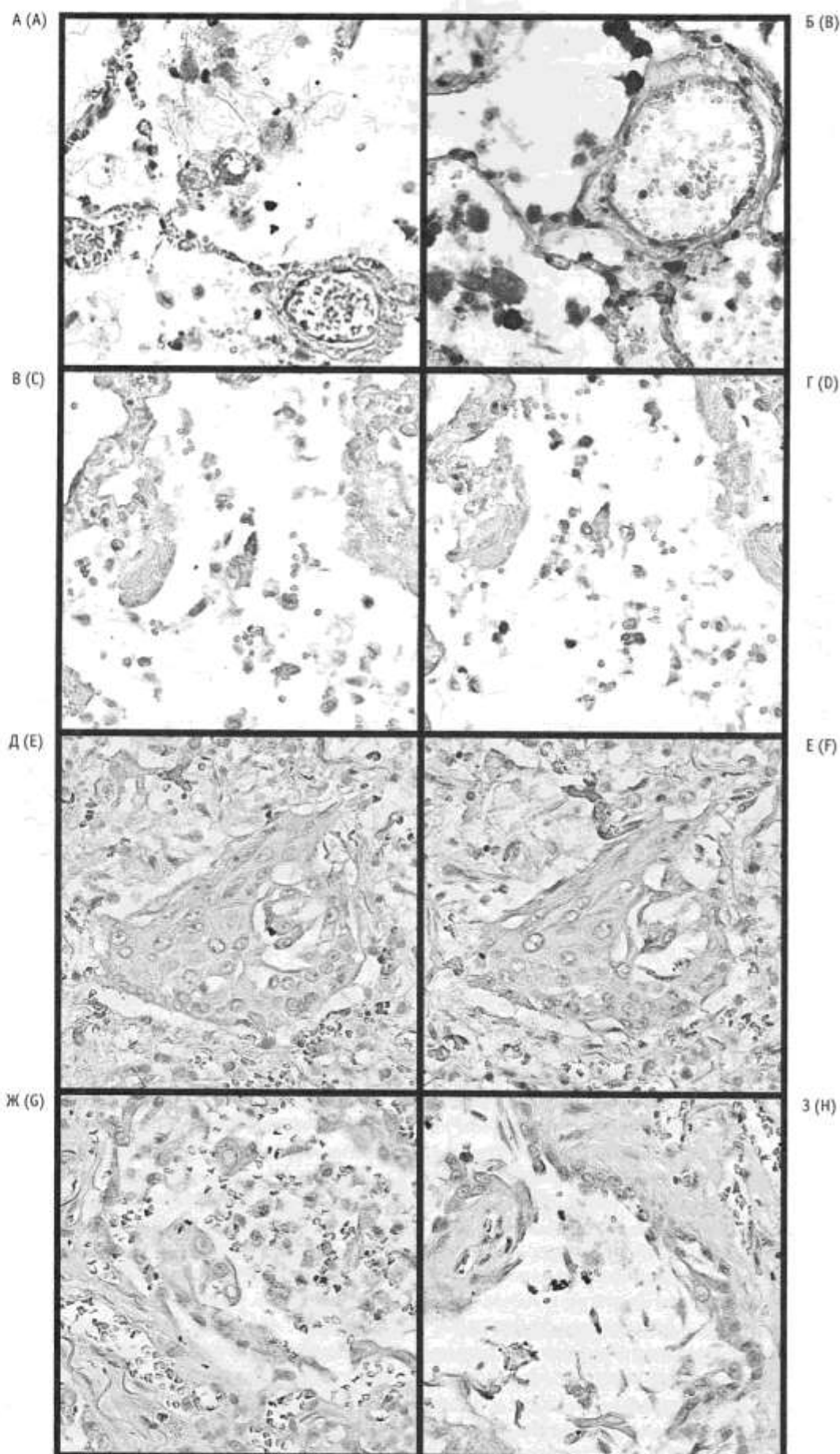
### Диффузные альвеолярные повреждения в стадии пролиферации

Белки вируса обнаруживались в тех же клетках, однако с большей частотой в пневмоцитах II типа, особенно в очагах аденоматоза. Кроме того, высокая частота окрашивания клеток антителами против вирусных белков выявлялась в очагах плоскоклеточной метаплазии эпителия, достигая 100% во 2-ю волну (см. таблицу). При этом отмечено некоторое увеличение частоты экспрессии вирусных белков в макрофагах и в эндотелии сосудов в 3-й волне.

### Альвеолит

У пациентов, в ткани легких которых определялась выраженная воспалительная инфильтрация легочного интерстиция, окрашивание определялось в эндотелиоцитах, а также в макрофагах, которые присутствовали в составе воспалительного ин-

**Рис. 3.** Иммуногистохимическое исследование: локализация Spike (А) и Nucleocapsid (Б) в цитоплазме альвеолярных макрофагов и эндотелиоцитов в начале заболевания (2-е сутки); локализация Spike (В) и Nucleocapsid (Г) в цитоплазме альвеолярных макрофагов, пневмоцитов II типа и в гиалиновых мембранах во время экссудативной фазы диффузного альвеолярного повреждения (ДАП); локализация Spike (Д) и Nucleocapsid (Е) в цитоплазме пневмоцитов II типа в состоянии плоскоклеточной метоплазии во время пролиферативной фазы ДАП; локализация Spike (Ж) и Nucleocapsid (З) в цитоплазме пневмоцитов II типа при аденоматозе. Иммунопероксидазная реакция с ДАП  $\times 40$



**Fig. 3.** Immunohistochemical examination. Localization of Spike (A) and Nucleocapsid (B) in the cytoplasm of alveolar macrophages and endothelial cells at the early phase of the disease (2<sup>nd</sup> day). Localization of Spike (C) and Nucleocapsid (D) in the cytoplasm of alveolar macrophages, pneumocytes type II, and in hyaline membranes during the exudative phase of DAP. Localization of Spike (E) and Nucleocapsid (F) in the cytoplasm of pneumocytes type II in a state of squamous metaplasia during the proliferative phase of DAP. Localization of Spike (G) and Nucleocapsid (H) in the cytoplasm of pneumocytes type II in adenomatosis. Immunoperoxidase reaction with DAB  $\times 40$

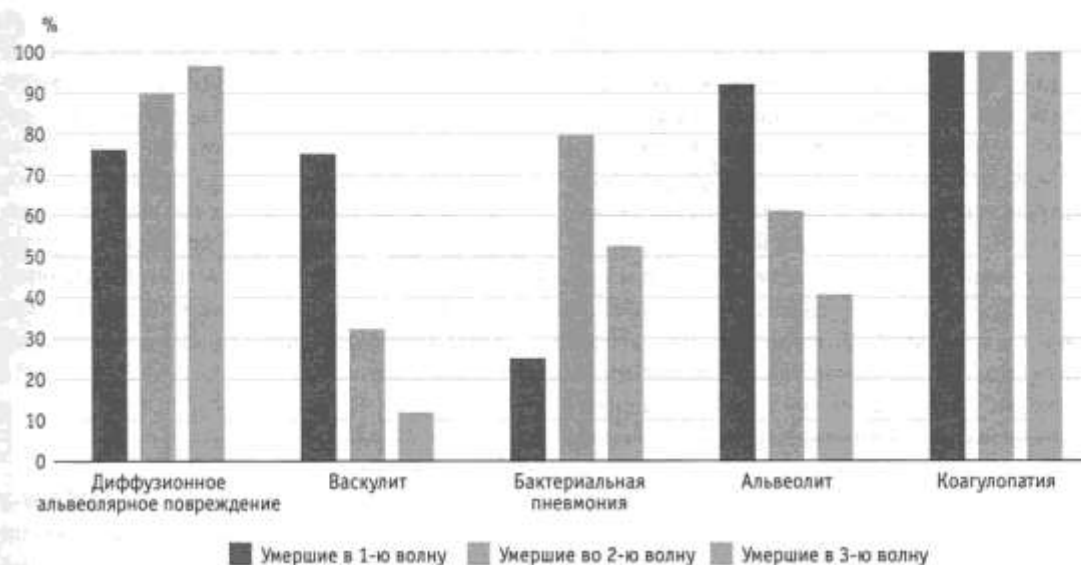


Рис. 4. Частота встречаемости различных вариантов поражения легких у умерших в 1, 2 и 3-й волны в Москве, % общего числа исследуемых случаев

Fig. 4. The frequency of various variants of lung damage in patients who died in the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> waves in Moscow, measured in % of the total number of cases studied. Burgundy – lethal cases in the 1<sup>st</sup> wave, violet – in the 2<sup>nd</sup> wave, blue – in the 3<sup>rd</sup> wave

фильтрата. Во 2-й волне экспрессия S-белка была обнаружена в 94% макрофагов и 30% эндотелиоцитов. Окрашивание нуклеокапсидом определялось в 84,1% макрофагов и 36,6% эндотелиоцитов (см. таблицу). В 3-ю волну окрашивание S-белком было выявлено в 83,3% макрофагов и 27,3% эндотелиоцитов. Окрашивание нуклеокапсидом обнаружено в 86,6 и 31,1% эндотелиоцитов.

#### Тромбоваскулит

Экспрессия вирусных белков анализировалась в цитоплазме эндотелиоцитов и макрофагов. Во 2-ю волну окрашивание S-белком была выявлено в 11% эндотелиоцитов, нуклеокапсид был обнаружен в 23% клеток. В 3-ю волну было обнаружено окрашивание антителами против S-белка 13,3% эндотелиоцитов, экспрессия нуклеокапсида составила 27,1%.

#### Обсуждение

Клинико-морфологический анализ летальных случаев SARS-CoV-2 инфекции показал, что непосредственной причиной смерти чаще всего являлось ДАП, а летальный исход наступал на 8–28-е сутки заболевания, что должно служить поводом к повышенному вниманию к пациентам, у которых данное состояние диагностируется клинически в виде ОРДС особенно в этот период заболевания.

В различные волны встречаемость разных форм поражения легких отличалась (рис. 4). В 1-ю волну признаки ДАП встречались несколько реже: в 76% случаев [5]. В нашем исследовании были обнаружены случаи развития только ДАП или только лимфоцитарного альвеолита без сочетания с какими-либо другими вариантами поражения легких, что говорит о самостоятельности этих форм пора-

жения легких. Все случаи тромбоваскулитов были ассоциированы с другой патологией ткани легких, что может говорить об их вторичности в патогенезе коронавирусной инфекции. Наше наблюдение о том, что ДАП является доминирующим вариантом поражения легких, находит свое подтверждение и в зарубежной литературе [9].

Альвеолит был обнаружен в 92% случаев 1-й волны, что существенно выше, чем в нашем исследовании. Данное наблюдение может являться следствием разных подходов к терапии пациентов с тяжелыми формами COVID-19 и добавлением высоких доз глюкокортикоидов в последующие волны, имеющие положительный эффект в отношении снижения частоты данных вариантов поражения легких.

Бронхопневмония была выявлена в 25% случаев во время 1-й волны [5]. Количество случаев присоединения вторичной флоры разнится от волны к волне и, скорее всего, является не особенностью отдельных штаммов SARS-CoV-2, а особенностью отдельно взятых пациентов. Несмотря на более низкую встречаемость бактериальной пневмонии в 3-ю волну, сепсис чаще являлся непосредственной причиной смерти, что может быть связано как с наличием других инфицированных источников в организме, так и с возможными особенностями вирусных частиц в отношении запуска механизмов сепсиса, однако данная концепция до сих пор не нашла своего подтверждения.

#### Особенности клеточной локализации белков вируса

При ИГХ-исследовании мы обнаружили локализацию вирусных белков при различных вариантах поражения легких в одних и тех же клетках, что может свидетельствовать о широкой тропности вируса и наличии единых звеньев в пато-



генезе различных вариантов поражения легких вне зависимости от изученных волн COVID-19. Самое частое и самое интенсивное накопление белков было обнаружено в альвеолярных макрофагах, пневмоцитах II типа и эндотелиоцитах, что может объясняться непосредственной тропностью вируса к вышеуказанным клеткам и их участием на различных этапах в патогенезе COVID-19. По нашим данным и данным литературы, важную роль в патогенезе ДАП при коронавирусной инфекции играют альвеолярные макрофаги [6], которые в первую очередь контактируют с вирусными частицами, поступающими при помощи аэрогенного механизма, что подтверждается крайне высокой частотой окрашивания этих клеток при разных формах поражения легких: при затяжном течении диффузного альвеолярного повреждения эта частота достигала 100%. В фазе пролиферации ДАП было выявлено окрашивание всех (100%) исследованных пневмоцитов II типа, что указывает на их непосредственную роль в патогенезе COVID-19, и это также подтверждается данными публикаций [7].

Большую роль играют и эндотелиоциты [8], окрашивание которых наблюдалось менее часто. Эндотелиоциты могут выступать как самостоятельные звенья в механизмах развития COVID-19, а также как возможный источник гематогенной диссеминации вирусных частиц.

В совокупности с данными о том, что различные формы поражения легких могут встречаться изолированно друг от друга, можно судить о различных путях проникновения вируса в ткань легких: либо аэрогенно с развитием ДАП или острой интерстициальной пневмонии, либо гематогенно с развитием тромбозов и коагулопатии.

## Литература

1. COVID-19 Map – Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Electronic resource]. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Tracking SARS-CoV-2 Variants [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (date of access March 31, 2022).
3. Zinserling V.A., Semenova N.Y., Bikmurzina A.E., Kruglova N.M., Rybalchenko O.V., Markov A.G. SARS-CoV-2-induced pathology – relevance to COVID-19 pathophysiology // *Pathophysiology*. 2022. Vol. 29, N 2. P. 281–297.
4. Zhu A., Real F., Capron C., Rosenberg A.R., Silvin A., Dunsmore G. et al. Infection of lung megakaryocytes and platelets by SARS-CoV-2 anticipate fatal COVID-19 // *Cell. Mol. Life Sci.* [Electronic resource]. 2022. Vol. 79, N 7. P. 365. URL: <https://pmc/articles/PMC9201269/> (date of access November 14, 2022).
5. Коран Е.А., Демур С.А., Березовский Ю.С., Эгешев А.Э., Голухова Е.З., Рыбка М.М. и др. Формы-фазы патологических изменений в легких при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // *Вестник ЦНИИТ*. 2020. № 4. С. 49–63.

## References

1. COVID-19 Map – Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Electronic resource]. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Коагулопатия встретилась в 100% случаев, что в совокупности с наличием вирусных белков в гиалиновых мембранах также может свидетельствовать о первостепенности поражения сосудистого русла с дальнейшим распространением вирусных частиц из просветов сосудов в альвеолярные пространства, что, в свою очередь, позволяет рассматривать COVID-19 не просто как респираторную инфекцию, а как системный сосудистый инфекционный процесс, полное понимание патогенеза которого требует дальнейших наблюдений и тщательного анализа.

## Заключение

Поражение легких при инфекции SARS-CoV-2 может проявляться в виде ДАП и лимфоцитарного альвеолита, которые являются самостоятельными формами и могут развиваться изолированно друг от друга. Чаще всего встречались признаки COVID-ассоциированной коагулопатии, однако доминирующей непосредственной причиной смерти явился ДАП. Встречающиеся тромбозы и очаговая/крупноочаговая пневмония развиваются вторично по отношению к вышеописанным вариантам.

С учетом результатов ИГХ основными участниками в патогенезе коронавирусной инфекции являются альвеолярные пневмоциты II типа, макрофаги и эндотелиоциты. Окрашивание вирусными частицами этих клеток при различных формах поражения может свидетельствовать о перекрестных механизмах патогенеза. Наличие клеточных белков в вышеописанных клетках на поздних стадиях заболевания может являться потенциальной причиной дальнейшего развития постковидного синдрома, однако необходимы дальнейшие исследования.

6. Kosyrev A., Dzhililova D., Lokhonina A., Vishnyakova P., Fatkhudinov T. The role of macrophages in the pathogenesis of SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 1667.
7. Calkovska A., Kolomaznik M., Calkovsky V. Alveolar type II cells and pulmonary surfactant in COVID-19 era // *Physiol. Res.* [Electronic resource]. 2021. Vol. 70, suppl. 2. P. S195. URL: <https://pmc/articles/PMC8884364/> (date of access January 30, 2023).
8. Hui K.P.Y., Cheung M.C., Lai K.L., Ng K.C., Ho J.C.W., Peiris M. et al. Role of epithelial-endothelial cell interaction in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection // *Clin. Infect. Dis.* [Electronic resource]. 2022. Vol. 74, N 2. P. 199–209. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33956935/> (date of access January 20, 2023).
9. Upadhyay S., Rehman J., Malik A.B., Chen S. Mechanisms of lung injury induced by SARS-CoV-2 infection // *Physiology (Bethesda)* [Electronic resource]. 2022. Vol. 37, N 2. P. 88–100. URL: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physiol.00033.2021> (date of access November 7, 2022)

2. Tracking SARS-CoV-2 Variants [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (date of access March 31, 2022).

3. Zinserling V.A., Semenova N.Y., Bikmurzina A.E., Kruglova N.M., Rybalchenko O.V., Markov A.G. SARS-CoV-2-induced pathology – relevance to COVID-19 pathophysiology. *Pathophysiology*. 2022; 29 (2): 281–97.
4. Zhu A., Real F., Capron C., Rosenberg A.R., Silvini A., Dunsmore G., et al. Infection of lung megakaryocytes and platelets by SARS-CoV-2 anticipate fatal COVID-19. *Cell Mol Life Sci* [Electronic resource]. 2022; 79 (7): 365. URL: <https://pmc/articles/PMC9201269/> (date of access November 14, 2022).
5. Kogan E.A., Demura S.A., Berezovsky Yu.S., Ergeshov A.E., Golukhova E.Z., Rybka M.M., et al. Forms-phases of pathological changes in the lungs in the new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. *CTRI Bulletin*. 2020; (4): 49–63. (in Russian)
6. Kosyreva A., Dzhalilova D., Lokhonina A., Vishnyakova P., Fatkhudinov T. The role of macrophages in the pathogenesis of SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Front Immunol*. 2021; 12: 1667.
7. Calkovska A., Kolomaznik M., Calkovsky V. Alveolar type II cells and pulmonary surfactant in COVID-19 era. *Physiol Res* [Electronic resource]. 2021; 70 (suppl 2): S195. URL: <https://pmc/articles/PMC8884364/> (date of access January 30, 2023).
8. Hui K.P.Y., Cheung M.C., Lai K.L., Ng K.C., Ho J.C.W., Peiris M., et al. Role of epithelial-endothelial cell interaction in the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Clin Infect Dis* [Electronic resource]. 2022; 74 (2): 199–209. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33956935/> (date of access January 20, 2023).
9. Upadhyay S., Rehman J., Malik A.B., Chen S. Mechanisms of lung injury induced by SARS-CoV-2 infection. *Physiology (Bethesda)* [Electronic resource]. 2022; 37 (2): 88–100. URL: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physiol.00033.2021> (date of access November 7, 2022).

# Рак щитовидной железы в сочетании с токсическим зобом

Рябченко Е.В.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2», 350012, г. Краснодар, Российская Федерация

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Рябченко Евгений Викторович – кандидат медицинских наук, врач-хирург, заведующий хирургическим отделением № 2 Межтерриториального центра эндокринной хирургии ГБУЗ ККБ № 2 (Краснодар, Российская Федерация)  
E-mail: rev7512@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4045-5053>

## Ключевые слова:

болезнь Грейвса; рак щитовидной железы; узел щитовидной железы

В последнее время очень часто выявляется рак щитовидной железы (РЩЖ) у пациентов, оперированных по поводу болезни Грейвса (БГ). Однако четких данных о частоте и факторах риска развития РЩЖ у оперированных пациентов с БГ нет.

**Цель** данного исследования – оценка риска развития РЩЖ у пациентов с БГ после оперативного лечения.

**Материал и методы.** Ретроспективно дана оценка 121 пациенту с БГ после тиреоидэктомии в Межтерриториальном центре эндокринной хирургии г. Краснодара в период с 2015 по 2020 г. Диагноз РЩЖ был подтвержден результатами патологоанатомического исследования. РЩЖ был выявлен после тиреоидэктомии у 34 пациентов, оперированных по поводу БГ (28,1%). При предоперационном ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы диагностированы узлы у 62 (51,2%) пациентов. Узловые образования не были обнаружены у остальных 59 (48,8%) пациентов с БГ.

**Результаты.** Частота РЩЖ железы была достоверно выше у пациентов с узловыми образованиями (38 против 16%;  $p=0,009$ ). У 32 из 34 пациентов выявлен папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), а у остальных 2 – фолликулярный рак щитовидной железы. Из 32 пациентов с ПРЩЖ у 28 отмечался классический тип, у 2 пациентов – фолликулярный вариант папиллярного рака, у 1 – онкоцитарный и у 1 – столбчато-клеточный вариант ПРЩЖ.

**Заключение.** Риск малигнизации был выше у пациентов с БГ с узлообразованием. В дополнение к основному обследованию пациентов с БГ выполнялось УЗИ регионарных лимфоузлов с дальнейшим определением хирургической тактики.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Рябченко Е.В. Рак щитовидной железы в сочетании с токсическим зобом // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 64–69. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-64-69>

Статья поступила в редакцию 20.10.2022. Принята в печать 30.01.2023.

## Thyroid cancer with toxic goiter

Ryabchenko E.V.

Regional Clinical Hospital # 2, 350012, Krasnodar, Russian Federation

## CORRESPONDENCE

Evgeny V. Ryabchenko – MD, Surgeon, Head of the Surgical Department # 2, Interterritorial Center for Endocrine Surgery, Regional Clinical Hospital # 2 (Krasnodar, Russian Federation)  
E-mail: rev7512@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-4045-5053>

## Keywords:

Graves' disease; thyroid cancer; thyroid node

Recently, thyroid cancer (TC) has been very often detected in patients operated on for Graves' disease (GD). There is no clear data on the frequency and risk factors for the development of thyroid cancer in operated patients with GD.

**Aim** of this study is to assess the risk of developing thyroid cancer in patients with GD after surgical treatment.

**Material and methods.** The data of 121 patients with GD, after thyroidectomy at the center of endocrine Surgery in Krasnodar in the period from 2015 to 2020, was evaluated retrospectively. The diagnosis of thyroid cancer was confirmed by the results of a pathoanatomic study.



Thyroid cancer was detected after thyroidectomy in 34 patients operated for GD (28.1%). During preoperative ultrasound examination of the thyroid gland (ultrasound), nodular goiter was diagnosed in 62 (51.2%) patients. Nodular formations were not found in other 59 (48.8%) patients with GD.

**Results.** The frequency of thyroid cancer was significantly higher in patients with nodular formations (38 vs 16%;  $p=0.009$ ). In 32 of 34 cases, papillary thyroid cancer (PTC) was detected, and in the remaining two cases follicular thyroid cancer. Of the 32 patients with PTC, 28 were of the classical type, and 2 patients had a follicular variant of papillary cancer, 1 – oncocyctic and 1 – columnar cell variant of PTC.

**Conclusion.** Risk of cancer was higher in patients with GD with nodule. In addition to the main examination of patients with GD, ultrasound examination was performed with examination of regional lymph nodes with further determination of surgical tactics.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**For citation:** Ryabchenko E.V. Thyroid cancer with toxic goiter. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 64–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-64-69> (in Russian)

**Received** 20.10.2022. **Accepted** 30.01.2023.

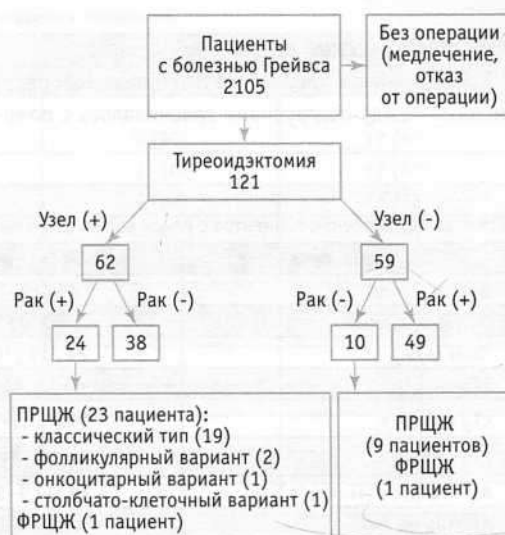
Болезнь Грейвса (БГ) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся диффузной гиперплазией фолликулярных клеток и избыточной продукцией тиреоидного гормона [1]. БГ лечится антигипертиреозными препаратами, радио-йодтерапией и хирургическим вмешательством. Показанием к хирургическому вмешательству при БГ является невосприимчивость к медикаментозной или радиоаблативной терапии, большой зоб с компрессионным синдромом и прогрессирующей офтальмопатией. Количество узлов щитовидной железы (ЩЖ) составляет 5% в популяции и 15% у пациентов с БГ [2, 3]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ является наиболее надежным методом диагностики узловых образований, и с улучшением методов визуализации оно все чаще используется у пациентов с БГ. Узловые образования могут быть визуализированы в предоперационном периоде. Потенциальный риск злокачественности узлов ЩЖ и прогностические факторы развития случайного РЩЖ при БГ остаются неизвестными. В предыдущих исследованиях сообщалось, что частота РЩЖ у пациентов с БГ находится в диапазоне 2–17% [4–11]. Недавно G. Boutzios и соавт. и S. Wei и соавт. сообщили о 33,7 и 32% случаев РЩЖ у пациентов с БГ [12, 13]. Несмотря на то что этот вопрос все еще остается спорным, данные и более ранние исследования предполагают повышенный риск развития РЩЖ у пациентов с БГ, причем в большинстве случаев верифицируется микропапиллярный РЩЖ. Кроме того, G. Pellegriti и соавт. показали, что клиническое течение РЩЖ более агрессивно у пациентов с БГ, чем у пациентов в эутиреоидном состоянии [3]. Механизмы, ответственные за увеличение заболеваемости РЩЖ у пациентов в соче-

тании с БГ, до сих пор не изучены. Считается, что тиреотропные антитела отвечают за клиническое течение [14, 15].

**Цели** данного исследования – оценка риска развития РЩЖ у пациентов с БГ после оперативного лечения.

## Материал и методы

Исследование выполнено ретроспективно в отделении эндокринной хирургии Межтерриториального эндокринологического центра г. Краснодара. Из 2105 пациентов с диагнозом БГ был отобран 121 после тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией VI зоны или без нее в 2015–2020 гг. (см. рисунок). Демографические данные, лабораторные показатели, результаты предоперационного



Группы пациентов, включенных для исследования

Groups of patients included for the study

Таблица 1. Клинико-патологическая характеристика пациентов

| Показатель                          | Пациенты, n=121 (%) | БГ с диффузным зобом (n=59) | БГ с узловыми образованиями (n=62) | p      |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------|
| Мужчины                             | 90 (74,4%)          | 40 (67,8%)                  | 50 (80,6%)                         | 0,14   |
| Женщины                             | 31 (25,6%)          | 19 (32,2%)                  | 12 (19,4%)                         |        |
| Возраст, годы                       | 39 (17–79)          | 34 (17–67)                  | 45 (19–79)                         | <0,001 |
| Тиреотропный гормон, среднее, мМЕ/л | 0,006 (0,001–0,665) | 0,005 (0,001–0,043)         | 0,007 (0,001–0,665)                | 0,86   |
| cT <sub>4</sub> , среднее, нмоль/л  | 32,5 (7,9–100)      | 30,7 (15,6–100)             | 32,6 (7,9–100)                     | 0,27   |
| cT <sub>3</sub> , среднее, нмоль/л  | 13,1 (4,3–43)       | 13,1 (6–38,5)               | 13 (4,3–43)                        | 0,52   |
| Антитела к рТТГ среднее, ед./л      | 47 (11–675)         | 49,8 (11,9–675)             | 43,5 (11,2–675)                    | 0,19   |
| Ат-ТПО среднее, ед./мл              | 109 (0,3–3385)      | 139,6 (0,9–385)             | 84,2 (0,3–2550)                    | 0,27   |
| Рак щитовидной железы               | 34 (28%)            | 10 (16%)                    | 24 (38%)                           | 0,009  |

Здесь и в табл. 2–4: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

УЗИ ЩЖ, аутоантитела ЩЖ, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) и результаты послеоперационной гистологии оценивались ретроспективно.

Диагноз БГ был поставлен на основании типичных симптомов и лабораторных данных, которые включали повышение уровня трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тироксина (Т<sub>4</sub>) в сыворотке крови, снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и диффузное накопление фармпрепарата при скинтиграфии ЩЖ. В большинстве случаев диагноз был подтвержден снижением уровня ТТГ. Ни один из пациентов ранее не имел в анамнезе облучения шеи, РЩЖ в семейном анамнезе или аутоиммунного заболевания ЩЖ. Основными показаниями к операции БГ были длительная терапия антигиперлипидными препаратами с развитием побочных эффектов на фоне длительного приема тиреостатиков (n=65, 53%), тяжелая офтальмопатия (n=39, 32,3%), подозрение на злокачественное новообразование при ТАБ ЩЖ (n=13, 10,7%) или зоб с компрессией органов шеи (n=4,33%). Все пациенты были обследованы с использованием УЗИ с высокой разрешающей способностью (аппарат Hitachi EUB 7000 NV с линейным преобразователем 6–13 МГц).

### Статистический анализ

Частотное распределение категориальных переменных между подгруппами сравнивалось с помо-

щью критерия  $\chi^2$ . Численные переменные сравнивались с помощью непарного t-критерия. Статистически значимые результаты, полученные в результате одномерного анализа, были представлены многомерной логистической регрессией. Статистически значимым считалось значение  $p=0,05$ . Для статистического анализа использовалось программное обеспечение SPSS версии 22 (IBM).

### Результаты

121 пациент был включен в это исследование, 90 пациентов (90/121, 74,4%) – женщины, 31 – мужчина (31/121, 25,6%). Средний возраст на момент постановки диагноза составлял 39 лет (диапазон: 17–79). В предоперационном исследовании при выполнении УЗИ ЩЖ узловой зоб выявлен у 62 (51,2%) пациентов. У остальных 59 (48,8%) пациентов с БГ узловых образований не выявлено. Медиана возраста на момент постановки диагноза была достоверно выше у пациентов с узлами по сравнению с пациентами без узловых образований [45 (19–79) против 34 (17–67;  $p<0,001$ )]. Другие параметры (пол, ТТГ, cT<sub>4</sub>, cT<sub>3</sub>, титры аутоантител) не различались между двумя группами (табл. 1). Процент узлов размером менее 1 см и более 1 см составил 14,5 и 85,5% соответственно.

Таблица 2. Сравнение пациентов с раком щитовидной железы и без рака

| Показатель                | Рак (+) (n=34)     | Рак (–) (n=87)      | p     |
|---------------------------|--------------------|---------------------|-------|
| Возраст, годы             | 45 (19–79)         | 37 (17–69)          | 0,029 |
| Пол (женщины/мужчины)     | 29/5               | 61/26               | 0,10  |
| Узлы (+/–)                | 24/10 (70%)        | 38/49 (43%)         | 0,009 |
| ТТГ, мМЕ/л                | 0,063 (0,001–0,33) | 0,006 (0,001–0,665) | 0,59  |
| cT <sub>4</sub> , нмоль/л | 30,5 (7,9–76)      | 32,6 (14,6–100)     | 0,57  |
| cT <sub>3</sub> , нмоль/л | 11,6 (4,3–25)      | 13,4 (5,5–43)       | 0,11  |
| Антитела к рТТГ, ед./л    | 30 (11,9–300)      | 51 (11,2–675)       | 0,002 |
| Ат-ТПО, ед./мл            | 53,7 (0,3–1719)    | 159 (0,4–3385)      | 0,004 |

РЩЖ подтвержден после операции у 34 (28,1%) пациентов. Частота РЩЖ была достоверно выше у пациентов с узлами по сравнению с пациентами без узлов (38 против 16%;  $p=0,009$ ). Пациенты с РЩЖ были старше пациентов без РЩЖ [45 (19–79) против 37 (17–69);  $p=0,029$ ]. Не было статистически значимой разницы в заболеваемости РЩЖ у мужчин и женщин (5/31, 16% против 29/90, 32%;  $p=0,086$ ). Титры антител к рецепторам ТТГ и антител к пероксидазе ЩЖ (Ат-ТПО) были значительно ниже у пациентов с РЩЖ (табл. 2).

По данным многофакторного анализа наличие узлов к отношению шансов (ОШ) = 3,00, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,25–7,2 и более низкие уровни антител к рецепторам ТТГ в сыворотке крови были независимыми предикторами РЩЖ у прооперированных с БГ (ОШ=1,01, 95% ДИ 1,0–1,02) (табл. 3). У всех пациентов по данным гистологического исследования верифицировали дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ). Из 34 пациентов у 32 по данным гистологии диагностирован папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) и у 2 был фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ). У 21 из 34 пациентов с ДРЩЖ (61%) размер опухоли был менее 10 мм в диаметре (микрокарцинома). Из 32 случаев ПРЩЖ у 28 был представлен в классическом варианте, у 2 – фолликулярном, у 1 – онкоцитарном и у 1 – в столбчато-клеточном варианте (табл. 4). Поражение лимфатических узлов наблюдалось у 3 (9%) из 34 пациентов. Из них у 5 пациентов выявлена экстраклеточная инвазия (15%), у 2 – лимфоваскулярная инвазия (6%) и у 19 – капсульная инвазия (56%) (табл. 4).

В 13 (38%) случаях ДРЩЖ представлен множественными опухолевыми образованиями. РЩЖ выявлен у 28% пациентов после тиреоидэктомии, из них у 38% пациентов с узловыми образованиями. У большинства пациентов обнаружена микрокар-

Таблица 3. Предикторы рака щитовидной железы при болезни Грейвса

| Фактор                        | ОШ (95% ДИ)      | p    |
|-------------------------------|------------------|------|
| Наличие узла                  | 3,00 (1,25–7,2)  | 0,01 |
| Низкий уровень антител к рТТГ | 1,01 (1,00–1,02) | 0,04 |

цинома [8% (10/121)]. У 9 из них выявлен ПРЩЖ и у 1 ФРЩЖ. У 24 пациентов с РЩЖ с узлообразованием у 23 – ПРЩЖ и у 1 – ФРЩЖ.

## Обсуждение

В данном исследовании РЩЖ часто обнаруживался [28% (34/121)] у пациентов после тиреоидэктомии с БГ, и значительная часть (8%; 10/121) была обнаружена случайно. В большинстве случаев РЩЖ был представлен папиллярной микрокарциномой низкого риска (9/10; 90%). В последние годы растет интерес к сосуществованию РЩЖ и БГ. Во многих случаях РЩЖ выявляется случайно при патологоанатомических исследованиях. В нашем исследовании мы обнаружили, что РЩЖ у пациентов с БГ был выше, чем сообщалось ранее. В обзоре A. Belfiore и соавт. частота РЩЖ у пациентов с БГ с пальпируемыми узлами ЩЖ варьировала от 2 до 46% [16]. R. Gabriele и соавт. сообщили, что среди 425 пациентов после тиреоидэктомии с тиреотоксикозом только у 7 был РЩЖ. В том же исследовании РЩЖ не был обнаружен ни у одного из 64 пациентов с БГ [14].

Наши результаты аналогичны показателям, сообщенным G. Butzios и соавт. и S. Wei и соавт., которые были в 33,7 и 32% выше, чем показатели, сообщенные M. Ren и соавт. (13,7%) и A.A. Tam и соавт. (8%) [17, 18]. S. Wei и соавт. также сообщили о 69% частоте РЩЖ у пациентов с узловыми

Таблица 4. Клиническая и гистологическая картина прооперированных пациентов

| Клиническая характеристика     | Пациенты        |                     |                    |
|--------------------------------|-----------------|---------------------|--------------------|
|                                | всего, n=34 (%) | без узлов, n=10 (%) | с узлами, n=24 (%) |
| Размер опухоли                 |                 |                     |                    |
| - ≤1 см                        | 21 (61,8)       | 9 (90)              | 12 (50)            |
| - >1 см                        | 13 (38,2)       | 1 (10)              | 12 (50)            |
| Варианты ПРЩЖ                  | 32 (94)         | 9 (28)              | 23 (72)            |
| - классический                 | 28 (87)         | 9 (100)             | 19 (82)            |
| - фолликулярный                | 2 (6)           | –                   | 2 (9)              |
| - онкоцитарный                 | 1 (3)           | –                   | 1 (4)              |
| - столбчато-клеточный          | 1 (3)           | –                   | 1 (4)              |
| Фолликулярный РЩЖ              | 2 (6)           | 1 (50)              | 1 (50)             |
| Мультифокальные поражения      | 13 (38)         | 4 (40)              | 9 (37)             |
| Метастазы в лимфатические узлы | 3 (9)           | –                   | 3 (12)             |
| Экстраклеточная инвазия        | 5 (15)          | –                   | 5 (21)             |
| Сосудистая инвазия             | 2 (6)           | –                   | 2 (8)              |
| Инвазия в капсулу              | 19 (56)         | 5 (50)              | 14 (58)            |



формой БГ. В метаанализе частоты РЩЖ при БГ, проведенном J.U. Staniforth и соавт., было обнаружено, что у пациентов с узловым БГ вероятность диагностирования РЩЖ примерно в 5 раз выше, чем у пациентов без узлов [19].

В соответствии с этими исследованиями наши результаты показали, что наличие узлов является независимым предиктором РЩЖ у пациентов с БГ. При наличии узлов отмечались инвазивные особенности по сравнению с группой без узлов, с точки зрения мультифокальности, метастазирования в лимфатические узлы и лимфоваскулярной инвазии. Частота случайного РЩЖ среди всех случаев в нашем исследовании составила 29%. Аналогично эта частота составила 20% в исследовании, проведенном Y. Erbil и соавт. при выявлении 67% частоты эпизодического РЩЖ у пациентов с БГ при диагностировании РЩЖ [20].

Благодаря нашему анализу частота узлов и риск РЩЖ может увеличиваться с возрастом при БГ. Эти результаты соответствуют литературе. Также есть исследования, показывающие, что РЩЖ, диагностированный в более молодом возрасте, более агрессивен, но в нашем исследовании таких данных не получено. Не было достоверной разницы в заболеваемости РЩЖ у мужчин по сравнению с женщинами (5/31, 16% против 29/90, 32%;  $p=0,086$ ). Данное исследование проводилось только для пациентов с БГ, поэтому число женщин в основной группе было значительно выше, чем число мужчин.

У пациентов с папиллярной микрокарциномой отсутствует метастатическое поражение лимфоузлов. Микрометастазирование в лимфатические узлы встречается редко и требует дальнейших исследований [11, 21]. Большинство случаев было представлено микропапиллярным РЩЖ, который не метастазировал в лимфатические узлы и не распространялся за пределы ткани с последующей инвазией. Два предыдущих исследования, выполненные с контрольной группой пациентов в эутиреоидном состоянии, не сопровождались худшим клиническим течением у пациентов с ДРЩЖ и БГ [7, 22]. В отличие от этих исследований, в исследовании, проведенном G. Pellegriti и соавт. в течение 14-летнего наблюдения было показано, что пациенты с ДРЩЖ и БГ имеют более высокий уровень специфической смертности от заболевания, чем контрольная группа в эутиреоидном состоянии [3]. M. Ren и соавт. идентифицировали 12 пациентов с эпизодическими карциномами ЩЖ из 347 пациентов в сочетании с БГ (4%) и обнаружили отдаленные метастазы у двух из них.

Кроме того, неясно, как будет реализован подход при лечении микрокарциномы. Известно, что микрокарциномы имеют благоприятное течение.

Некоторые авторы утверждают, что расширенные протоколы обследования и лечение микрокарцином являются экономически не выгодными и неэффективными. По мнению некоторых авторов, ранняя тиреоидэктомия является наиболее подходящим выбором для этих пациентов [10]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что тиреоидэктомия, выполняемая опытными хирургами, будет подходящим методом лечения пациентов с узловыми образованиями в сочетании с БГ. Из-за повышенной частоты случайного РЩЖ при БГ тиреоидэктомия является хорошей альтернативой у отдельных пациентов. Причинно-следственная связь между БГ и РЩЖ четко не выяснена. Известно, что РЩЖ, наблюдаемый у пациентов с БГ, протекает хуже, чем РЩЖ, наблюдаемый у пациентов с эутиреозом [3, 23]. A. Belfiore и соавт., G. Pellegriti и соавт. ранее сообщали, что карциномы ЩЖ, ассоциированные с БГ, более агрессивны, чем у пациентов с эутиреозом и пациентов с аутоиммунным процессом в сочетании с гипертиреозом [23, 24]. Однако существует ограниченное количество исследований, в которых изучается влияние титров антител к рТТГ на развитие РЩЖ у пациентов с БГ.

A.B. Ergin и соавт. не обнаружено значимой связи между титрами тиреоглобулина и развитием ДРЩЖ в исследовании 248 пациентов после тиреоидэктомии в сочетании с БГ [25]. В отличие от более ранних публикаций, более низкий уровень антител к рТТГ был независимым предиктором РЩЖ в нашем исследовании. Это также был самый лучший результат нашего исследования, поскольку в предыдущих исследованиях была выдвинута гипотеза, что уровень титров рТТГ ответствен за повышенную заболеваемость РЩЖ у пациентов с БГ. Мы считаем, что различный характер связывания антител к рТТГ и гетерогенные биологические эффекты на фолликулы ЩЖ могут быть ответственны за этот результат. Возможно, антител-опосредованная стимуляция ЩЖ может быть менее эффективной для развития рака, чем ТТГ-опосредованная стимуляция.

В связи с тем что подавление ТТГ более выражено у пациентов с высокими титрами антител, ангиогенный эффект на ЩЖ может иметь меньший эффект. Кроме того, бывают и другие факторы, помимо антител к рТТГ, которые ответственны за развитие рака у пациентов с БГ, такие как титры ат-ТПО и анти-ТГ, а также экологические и генетические факторы. Одним из важных моментов, которые следует подчеркнуть, является то, что мы исследовали риск развития РЩЖ у пациентов после тиреоидэктомии по поводу БГ. Невозможно обобщить результаты всех пациентов с БГ. G. Butzios и соавт. обнаружили, что 11 из 61 пациента с БГ и ПРЩЖ имели столбчато-клеточный вариант ПРЩЖ (18%) [12].

В отличие от этого исследования, мы обнаружили только у 1 пациента столбчато-клеточный вариант ПРЩЖ из 34 пациентов с ПРЩЖ.

## Заключение

Согласно нашим результатам исследования, тщательная оценка всех узловых образований ЩЖ

у пациентов с БГ имеет важное значение, так как у большинства прооперированных пациентов с БГ РЩЖ был обнаружен случайно, даже при отсутствии узлов. Это связано с тем, что мы обнаружили более высокую частоту ДРЩЖ у пациентов после тиреоидэктомии с БГ, что определяет дальнейшую тактику ведения и наблюдения после оперативного вмешательства.

## Литература/References

1. Burch H.B., Cooper D.S. Management of Graves' disease: A review. *JAMA*. 2015; 314: 2544-54. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16535>
2. Vander J.B., Gaston E.A., Dawber T.R. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med*. 1968; 69: 537-40. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-69-3-537>
3. Pellegri G., Mannarino C., Russo M., et al. Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 14: 321-5. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2843>
4. Pacini F., Elisei R., Di Coscio G.C., et al. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest*. 1988; 11: 107-12. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03350115>
5. Gerencova J., Buyschaert M., de Burbure C.Y., Daurerle C. Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: a retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically. *Eur J Intern Med*. 2003; 14: 321-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0953-6205\(03\)00105-5](https://doi.org/10.1016/S0953-6205(03)00105-5)
6. Ozaki O., Ito K., Kobayashi K., Toshima K., Iwasaki H., Yoshiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg*. 1990; 14: 437-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01658550>
7. Yano Y., Shibuya H., Kitagawa W., et al. Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 325-9. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0136>
8. Tamatea J.A., Tu'akoli K., Conaglen J.V., Elston M.S., Meyer-Rochow G.Y. Thyroid cancer in Graves' disease: is surgery the best treatment for Graves' disease? *Aust N Z J Surg*. 2014; 84: 231-4. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2012.06233.x>
9. Chao T.C., Lin J.D., Chen M.F. Surgical treatment of thyroid cancers with concurrent Graves' disease. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11: 407-12. DOI: <https://doi.org/10.1245/ASO.2004.06.011>
10. Weber K.J., Solorzano C.C., Lee J.K., Gaffud M.J., Prinz R.A. Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease. *Am J Surg*. 2006; 191: 400-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.043>
11. Phitayakorn R., McHenry C.R. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *Am J Surg*. 2008; 195: 292-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.12.006>
12. Boutzios G., Vasileiadis I., Zapanti E., et al. Higher incidence of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma in Graves' disease. *Thyroid*. 2014; 24: 347-54. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0133>
13. Wei S., Baloch Z.W., Livolsi V.A. Thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: an institutional experience. *Endocr Pathol*. 2015; 26: 48-53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12022-014-9343-6>
14. Gabriele R., Letizia C., Borghese M., et al. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Horm Res*. 2003; 60: 79-83. DOI: <https://doi.org/10.1159/000071875>
15. Filetti S., Belfiore A., Amir S.M., et al. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med*. 1988; 318: 753-9. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198803243181206>
16. Belfiore A., Russo D., Vigneri R., Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol*. 2001; 55: 711-8. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01415.x>
17. Tam A.A., Kaya C., Kilic F.B., Ersoy R., Cakir B. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58: 933-8. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003569>
18. Ren M., Wu M.C., Shang C.Z., et al. Predictive factors of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *World J Surg*. 2014; 38: 80-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2287-z>
19. Staniforth J.U., Erdirmann S., Eslick G.D. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2016; 27: 118-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.11.027>
20. Erbil Y., Barbaros U., Ozbey N., et al. Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2008; 122: 291-5. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022215107000448>
21. Kaczka K.A., Pomorski L. One-step nucleic acid amplification analysis of sentinel lymph nodes in papillary thyroid cancer patients. *Arch Med Sci*. 2017; 13: 1416-26. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.65466>
22. Hales I.B., McElduff A., Crummer P., et al. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75: 886-9. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517381>
23. Belfiore A., Garofalo M.R., Giuffrida D., et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 70: 830-5. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-830>
24. Pellegri G., Belfiore A., Giuffrida D., Lupo L., Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2805-9. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.8.4997>
25. Ergin A.B., Saralaya S., Olansky L. Incidental papillary thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter, Cleveland Clinic experience. *Am J Otolaryngol*. 2014; 35: 784-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2014.04.013>

# Экспериментальное моделирование критической ишемии нижних конечностей

Овсепян А.А., Белянина Е.В., Бочарова Е.Н., Борзов А.А., Каторкина Е.И., Аксенова М.С., Лыков М.В.

Акционерное общество «Генериум», 601125, пос. Вольгинский, Владимирская обл., Российская Федерация

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Белянина Елена Валерьевна –  
кандидат ветеринарных наук,  
научный сотрудник  
Центра доклинических  
исследований  
АО «Генериум» (пос. Вольгинский,  
Российская Федерация)  
E-mail: belyanina@ibcgenerium.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1304-9009>

## Ключевые слова:

критическая ишемия  
нижних конечностей;  
экспериментальное  
моделирование;  
рекомбинантный фактор  
роста эндотелия (VEGF<sub>165</sub>)

**Актуальность.** На протяжении десятилетий сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из основных причин смерти в мире. Значительную часть среди них составляет поражение магистральных и периферических сосудов. Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) встречается в 500–1000 случаев на 1 млн населения. При этом фармакологическая терапия критической ишемии является неотъемлемой частью комплексного лечения, а при невозможности оперативного вмешательства ей принадлежит главенствующая роль.

Для того чтобы иметь возможность изучать различные подходы в области фармакотерапии, необходимо использовать адекватную хирургическую модель КИНК.

**Цель** – отработать и внедрить в практику модель КИНК.

**Материал и методы.** В работе использовали 50 мышей (25♂ и 25♀) линии BALB/c в возрасте 8–10 нед. В процессе эксперимента выполнены хирургическое моделирование КИНК и оценка тканевой перфузии ишемизированной задней конечности. На 48-е сутки после моделирования КИНК проводили патоморфологический и гистологический анализ задней конечности животных. По **результатам** проведенного исследования была отработана модель КИНК. На данной модели показана эффективность препарата VEGF<sub>165</sub>. Отработаны его дозировка и схема применения.

**Заключение.** В результате эксперимента была сформирована рабочая модель КИНК, которая в перспективе может быть широко использована в доклинической практике для оценки эффективности новых разрабатываемых препаратов, а также схем лечения КИНК при комплексной терапии.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Генериум».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Овсепян А.А., Белянина Е.В., Бочарова Е.Н., Борзов А.А., Каторкина Е.И., Аксенова М.С., Лыков М.В. Экспериментальное моделирование критической ишемии нижних конечностей // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 70–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-70-76>

**Статья поступила в редакцию** 20.06.2022. **Принята в печать** 30.01.2023.

## Experimental modeling of critical lower limb ischemia

## CORRESPONDENCE

Elena V. Belyanina –  
MD, Researcher at the Center  
for Preclinical Research  
of JSC “Generium”  
(village Volginsky, Russian  
Federation)  
E-mail: belyanina@ibcgenerium.ru  
<https://orcid.org/0000-0003-1304-9009>

Ovsepyan A.A., Belyanina E.V., Bocharova E.N., Borzov A.A., Katorkina E.I., Aksenova M.S., Lykov M.V.

JSC “Generium”, 601125, village Volginsky, Vladimir Region, Russian Federation

**Background.** For decades, cardiovascular diseases have remained one of the main causes of death in the world. A significant part of them is the lesion of the main and peripheral vessels. Critical ischemia of the lower extremities (CILE) occurs in 500–1000 cases per 1 million population. At the same time, pharmacological therapy of critical ischemia is an integral part of complex treatment, and if surgical intervention is impossible, it plays a dominant role.



In order to be able to study various approaches in the field of pharmacotherapy, it is necessary to use an adequate surgical model of critical ischemia of the hind limbs.

**Aim.** Working out and putting into practice the model of CILE.

**Material and methods.** The study used 50 mice (25♂ and 25♀) of the BALB/c line, aged 8–10 weeks. In the course of the experiment, surgical modeling of CILE and evaluation of tissue perfusion of the ischemic hind limb were performed. On the 48<sup>th</sup> day after the CILE simulation, pathomorphological and histological analysis of the hind limb of the animals was performed. According to the results of the study, the CILE model was worked out. This model shows the effectiveness of the drug VEGF<sub>165</sub>. The scheme and dosage of the use of this drug has been worked out.

**Conclusion.** As a result of the experiment, a working model of CILE was formed, which in the future can be widely used in preclinical practice to evaluate the effectiveness of new drugs being developed, as well as treatment regimens for critical lower limb ischemia in complex therapy.

**Financing.** The study was carried out with the financial support of JSC "Generium".

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**For citation:** Ovsepyan A.A., Belyanina E.V., Bocharova E.N., Borzov A.A., Katorkina E.I., Aksenova M.S., Lykov M.V. Experimental modeling of critical lower limb ischemia. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 70–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-70-76> (in Russian)

Received 20.06.2022. Accepted 30.01.2023.

Большой интерес к экспериментальным моделям критической ишемии нижних конечностей (КИНК) объясняется широкой распространенностью и высокой социальной значимостью этой патологии.

При этом фармакологическая терапия критической ишемии является неотъемлемой частью комплексного лечения, а при невозможности оперативного вмешательства ей принадлежит главенствующая роль [1–4].

Для того чтобы иметь возможность изучать различные подходы в области фармакотерапии, необходимо использовать адекватную хирургическую модель КИНК.

Тщательное изучение различных экспериментальных моделей показало значительный разброс как в хирургических подходах, так и в степени поражения конечностей экспериментальных животных при разработках данной модели. Таким образом, экспериментальное моделирование КИНК остается перспективным направлением исследований в доклинической практике.

**Цель** – разработка модели КИНК у мышей, включая отработку позитивного контроля [терапия рекомбинантным фактором роста эндотелия (VEGF<sub>165</sub>)] для последующего изучения эффективности новых препаратов.

## Материал и методы

### Животные

В качестве биологических тест-систем (БТС) в эксперименте использовали 50 мышей (25♂

и 25♀) линии BALB/c в возрасте 8–10 нед, SPF-категории (specified pathogen free), полученных из НПП «Питомник лабораторных животных» филиала ИБХ РАН (г. Пущино).

Содержание, уход за животными и экспериментальное моделирование проводили в соответствии с международными европейскими биоэтическими и российскими этическими стандартами по содержанию и обращению с лабораторными животными, нормами и правилами, указанными в Политике работы с животными АО «Генериум».

Исследование одобрено на заседании Комиссии по биоэтике АО «Генериум» (протокол № 25 от 26.01.2021).

### Дизайн исследования

Были сформированы 3 группы животных: 1-я группа (n=10: 5♂ и 5♀) – интактный контроль; 2-я группа (n=20: 10♂ и 10♀) – моделирование КИНК + внутримышечное введение натрия хлорида 0,9% в ишемизированную конечность, однократно, через 2 ч после моделирования КИНК, в объеме 33 мкл; 3-я группа (n=20: 10♂ и 10♀) – моделирование КИНК + внутримышечное введение рекомбинантного фактора роста эндотелия (VEGF<sub>165</sub>, 091810, PeproTech, USA) в ишемизированную конечность, однократно, через 2 ч после моделирования КИНК, в дозе 3,3 мкг/животное, в объеме 33 мкл. VEGF<sub>165</sub> представляет собой лиофилизат для приготовления растворов для инъекций, который восстанавливали в стерильной воде для инъекций до концентрации 100 мкг/мл; готовый раствор хранили при температуре 2–8 °С не более 7 дней.

Эксперимент состоял из трех этапов: I этап – хирургическое моделирование КИНК; II этап –

### Keywords:

critical lower limb ischemia (CILE); experimental modeling; recombinant endothelial growth factor (VEGF<sub>165</sub>)



клинический осмотр ишемизированной конечности и проведение лазер-доплеровской флоуметрии (ЛДФ); III этап – патоморфологический и гистологический анализ ишемизированной задней конечности животных на 48-е сутки после моделирования КИНК.

### **I этап. Хирургическое моделирование критической ишемии нижней конечности**

Хирургическое моделирование КИНК выполняли на левой задней конечности экспериментального животного.

При подготовке БТС к работе для общей анестезии использовали инъекционный золетил-ксилазиновый наркоз (8–10 мл/1 г массы тела), что соответствует 26,4–30 мг/кг по золетилу (ВИРБАК, Франция) и 21,6–27 мг/кг по ксилазину. Аналгезию проводили с помощью Флекспрофена® (ООО «ВИК – здоровье животных», Россия) (2,5% раствор для инъекций) путем внутрибрюшинной инъекции в дозе 5 мг/кг массы тела, после моделирования КИНК в день операции и в течение 3 дней после операции с интервалом примерно 24 ч.

После наступления глубокого хирургического наркоза готовили операционное поле. Для этого выбривали задние конечности вплоть до нижнего отдела передней брюшной стенки, используя машинку для окантовки. На кожу наносили крем для депиляции и примерно после 3-минутной экспозиции крем удаляли шпателем вместе с остатками волос так, чтобы получить максимально гладкую поверхность кожи. Затем кожу обрабатывали кожным антисептиком (Оптимадерм® спрей, ООО «Мирсул Бизнес Групп»), на глаза наносили гидроколлоидный гель GranuGEL® (Convatec Limited Deeside, CH5, 2NU, UK).

Переносили БТС на подогреваемый операционный столик и укладывали в положении на спине. Под контролем хирургического стереомикроскопа, используя остроконечные глазные ножницы, делали разрез по центру внутренней поверхности бедра в области пролегания бедренной артерии длиной 1–1,5 см. Используя микрохирургические пинцеты и глазные ножницы, аккуратно вскрывали кожный разрез и обнажали мембрану, покрывающую паховую жировую ткань и подлежащие мышцы с сосудами. Используя закрытые бранши остроконечных ножниц, прокалывали мембрану под паховой жировой тканью и, раздвигая бранши, отделяли ее от подлежащих мышц живота, обнажая сосудисто-нервный пучок, находящийся под ним. При необходимости, используя ретрактор с магнитным фиксатором, подтягивали паховую жировую ткань проксимально с целью лучшего обнажения места перерезки бедренной артерии.

С помощью двух остроконечных пинцетов удаляли внешнюю мембрану, покрывающую сосудисто-нервный пучок, и выделяли его. Затем осторожно

вставив кончик остроконечного сосудистого пинцета (микрощипцы) между веной и артерией и делая сгибательно-разгибательные движения, отделяли вену от артерии, начиная от дистального участка бифуркации глубокой бедренной артерии до подкожной артерии бедра. Таким же способом отделяли нерв от артерии и обнажали артерию на вышеуказанном участке оперативного вмешательства.

Подводили кончик остроконечного пинцета под обнаженную артерию и выводили его с противоположной стороны так, чтобы захватить заранее подготовленную лигатуру. Плавным вынимая пинцет вместе с лигатурой, проводили ее под бедренную артерию чуть выше бифуркации глубокой бедренной артерии. Повторяли процедуру для второй лигатуры и ставили ее на подкожную артерию на уровне чуть ниже бифуркации с подколенной артерией, используя шелк 6-0.

Для ориентировки в топографии оперативного вмешательства пользовались артериальной анатомией левой задней конечности мыши (рис. 1А) [2] и схематическим изображением бедренной артерии (рис. 1Б).

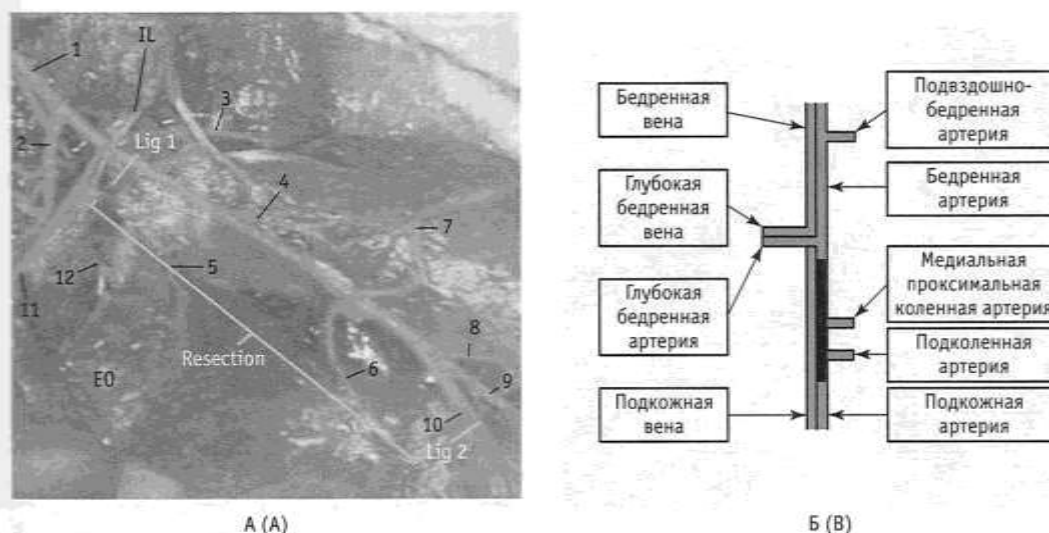
После того как убеждались в надежности поставленных лигатур, разрезали бедренную артерию между лигатурами, используя остроконечные глазные ножницы. Затем удаляли участок магистральной артерии, включая бедренную, подколенную артерию и начальные отделы артерии голени, пересекая отходящие от магистральной артерии ветви первого порядка, и тем самым исключали ретроградный кровоток на оперируемом участке (рис. 2).

При наличии кровотечения применяли кратковременное тампонирование кровоточащего участка сдавливанием его ватными палочками. После остановки кровотечения удаляли ретрактор, собирали в исходное состояние раздвинутые ткани и выполняли прерывистый (узловой) кожный шов, используя рассасывающуюся хирургическую нить Vicril, 6-0 (Johnson & Johnson, США).

По окончании оперативного вмешательства выполняли ЛДФ. После ЛДФ животным 2-й и 3-й экспериментальных групп делали внутримышечные инъекции натрия хлорида 0,9% и VEGF<sub>165</sub> соответственно. Инъекции проводили под наркозом в левую заднюю лапу одноразовым инсулиновым шприцем (0,3 мл) с иглой 30G (BD Micro-Fine™ Plus Demi, США) под контролем операционного микроскопа. После моделирования КИНК в день операции и в течение 3 дней после операции с интервалом примерно 24 ч делали аналгезию.

### **II этап. Клинический осмотр. Лазер-доплеровская флоуметрия**

Клинический осмотр ишемизированной конечности проводили на 21, 35 и 48-е сутки эксперимента.



**Рис. 1.** Основные вены и артерии левой задней конечности мыши. А – артериальная анатомия левой задней конечности мыши: 1 – общая подвздошная артерия; 2 – внутренняя подвздошная артерия; 3 – подвздошно-бедренная артерия; 4 – боковая огибающая бедренная артерия; 5 – глубокая бедренная артерия; 6 – проксимальная каудальная бедренная артерия; 7 – поверхностная каудальная надчревная артерия; 8 – медиальная проксимальная коленная артерия; 9 – подколенная артерия; 10 – подкожная артерия; 11 – наружная половая артерия; 12 – запирающая артерия; Lig 1 – лигатура проксимальная; Lig 2 – лигатура дистальная; Resection – резецируемый участок артерии; Б – схема расположения основных вен и артерий левой задней конечности мыши

**Fig. 1.** The main veins and arteries of the left hind limb of the mouse. А – arterial anatomy of the left hind limb of the mouse: 1 – common iliac artery; 2 – internal iliac artery; 3 – ilio-femoral artery; 4 – lateral circumflex femoral artery; 5 – deep femoral artery; 6 – proximal caudal femoral artery; 7 – superficial caudal epigastric artery; 8 – medial proximal knee artery; 9 – popliteal artery; 10 – subcutaneous artery; 11 – external genital artery; 12 – obturator artery; Lig 1 – proximal ligature; Lig 2 – distal ligature; Resection – resectable portion of the artery; В – the layout of the main veins and arteries of the left hind limb of the mouse

Тканевую перфузию ишемизированной задней конечности регистрировали в проксимальной области подкожной артерии (точка 1) и в области разветвления подошвенной плюсневой артерии с латеральной стороны задней конечности (точка 2) (рис. 3).

ЛДФ регистрировали с помощью датчика лазер-доплера TSD145 (BIOPAC Systems Inc, США) и программного обеспечения AcqKnowledge® 4.

Измерение выполняли трижды, в течение 1 мин (каждое измерение) в каждой временной точке для каждого животного, и учитывали усредненное значение 3 измерений.

#### Схема регистрации лазер-доплеровской флоуметрии

1. Измерение «0» – до моделирования КИНК.
2. Измерение «1-е сутки» – в течение 1 ч после моделирования КИНК.
3. Измерение «21-е сутки» – на 21-е сутки после моделирования КИНК.
4. Измерение «35-е сутки» – на 35-е сутки после моделирования КИНК.
5. Измерение «48-е сутки» – на 48-е сутки после моделирования КИНК.

Измерение «0» выполняли у животных всех экспериментальных групп на всех задних конечностях,

по его результатам статистического достоверного различия по измерениям между левой и правой задними конечностями не выявлено. Последующую регистрацию ЛДФ проводили на ишемизированной левой задней конечности.

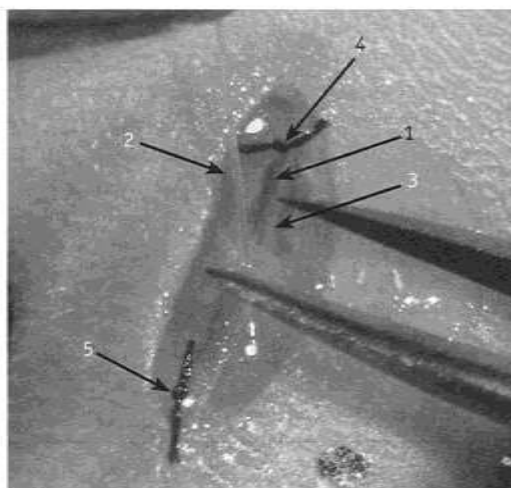
#### III этап. Патоморфологический и гистологический анализ

На 48-е сутки после моделирования КИНК проводили патоморфологический и гистологический анализ. Мышей подвергали эвтаназии при помощи CO<sub>2</sub>-камеры. Затем проводили сравнительное патоморфологическое исследование ишемизированной и интактной конечностей животных всех групп на наличие патологических изменений (некроз разных участков задних конечностей), а также мышц бедра и голени на наличие отеков и/или дегенеративно-деструктивных изменений. Для гистологического исследования отбирали икроножную мышцу голени мышей всех групп. Подготовку гистологического материала и препаратов осуществляли по стандартным методикам.

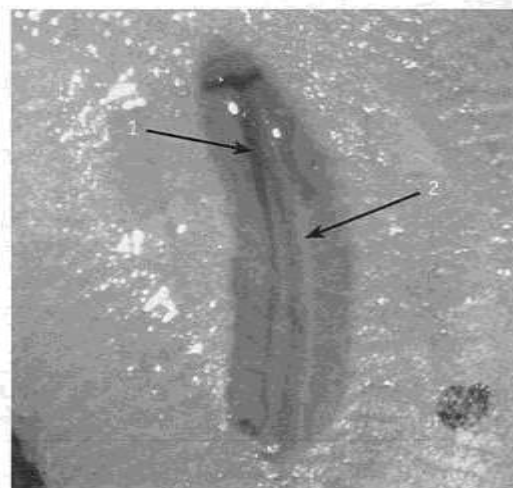
**Статистическая обработка результатов.** Анализ данных включал использование следующих методов и критериев: метод Two-way ANOVA для повторяющихся измерений (GraphPad Prism v. 9.1.1), с применением критерия Тьюки для попарного срав-

**Рис. 2.** Этапы оперативного вмешательства.

- А** – резекция и удаление бедренной артерии:  
1 – бедренная вена,  
2 – бедренная артерия,  
3 – седалищный нерв,  
4 – проксимальная лигатура,  
5 – дистальная лигатура;  
**Б** – общий вид оперированного участка после удаления бедренной артерии:  
1 – бедренная вена,  
2 – седалищный нерв



**А (А)**



**Б (В)**

**Fig. 2.** Stages of surgical intervention.

- A** – resection and removal of the femoral artery:  
1 – femoral vein,  
2 – femoral artery,  
3 – sciatic nerve,  
4 – proximal ligature,  
5 – distal ligature;  
**B** – general view of the operated area after removal of the femoral artery:  
1 – femoral vein,  
2 – sciatic nerve

нения групп; критерий Краскела–Уоллиса (программа Statistica, версия 13, TIBCO Software Inc) для анализа данных, не имеющих нормального распределения.

## Результаты

При клиническом осмотре БТС значимых физиологических и физических повреждений в области ишемизированной конечности не наблюдалось.

По результатам оценки тканевой перфузии в точках 1 и 2 отмечалось статистически значимое снижение показателей интенсивности микроциркуляции крови на 1-е сутки после моделирования КИНК у всех экспериментальных групп по сравнению с группой интактного контроля. В среднем в оперированной конечности отмечается 3–3,5-кратное снижение интенсивности кровотока.

В 1-е сутки моделирования КИНК не выявлено статистически значимых отличий внутри экспериментальных групп по показателям ЛДФ по обеим точкам исследования.

На 21–48-е сутки эксперимента наблюдалось статистически значимое улучшение кровотока в ишемизированной конечности в 3-й экспериментальной группе по сравнению со 2-й группой. При этом в 3-й экспериментальной группе сохраняется снижение показателей ЛДФ при сравнении с 1-й группой интактного контроля, что указывает на неполное восстановление патологического процесса у животных данной группы (рис. 4).

По результатам гистологического исследования мышц бедра и голени на 48-е сутки после моделирования КИНК во 2-й и в 3-й экспериментальных группах в сравнении с 1-й группой интактного контроля выявлены схожие изменения, характеризующиеся замещением части мышечной ткани соединительной (рис. 5). По интенсивности замещения части мышечной ткани соединительной от-

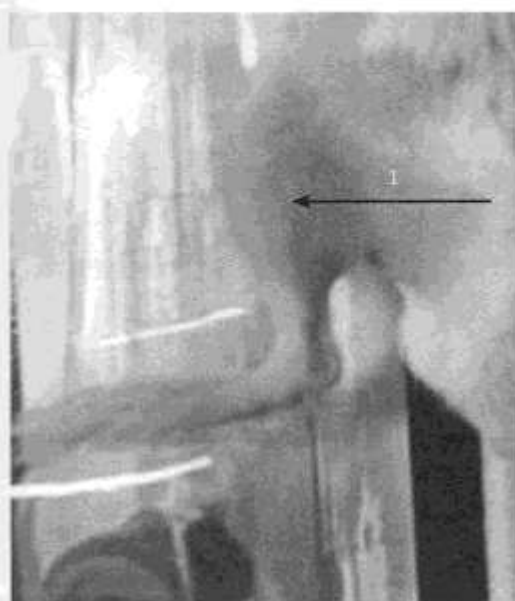
мечается статистически достоверное отличие между 1-й группой интактного контроля и 2-й и 3-й экспериментальными группами. Статистически значимые отличия наблюдались между 2-й и 3-й экспериментальными группами. Средний процент соединительной ткани в 1-й группе интактного контроля составил 1%, во 2-й экспериментальной группе – 4–5%, в 3-й экспериментальной группе – 7–9%.

## Обсуждение

В представленных в литературе исследованиях, посвященных моделированию КИНК, выделяют 6 основных методов индуцирования КИНК [2–4].

Данные методы включают: 1) перерезание бедренной вены в дистальном месте бифуркации глубокой бедренной вены; 2) перерезание бедренной артерии чуть ниже бифуркации глубокой бедренной артерии; 3) перерезание как бедренной артерии, так и вены; 4) резекция бедренной артерии от дистального участка бифуркации глубокой бедренной артерии до подкожной артерии; 5) резекция как бедренной артерии, так и вены от дистального участка бифуркации глубокой бедренной артерии до подкожной артерии; 6) резекция бедренной артерии в проксимальном участке бифуркации глубокой бедренной артерии [2, 4].

Задняя конечность мыши имеет хорошо развитую врожденную коллатеральную систему и, как было показано в ранее проведенных исследованиях, обладает высокой устойчивостью к ишемии. Например, простое перерезание бедренной артерии в дистальном месте бифуркации глубокой бедренной вены, не вызывало серьезных ишемических изменений (отек и нарушения кровотока), так как задняя конечность питалась за счет коллатерального кровообращения через глубокую бедренную артерию и другие ветви кровотока, включая подколенную артерию. Однако при перерезании



А (А)



Б (В)

**Рис. 3.** Задняя конечность мыши:  
А – проксимальная область подкожной артерии: 1 – точка 1;  
Б – область разветвления подошвенной плюсневой артерии (латеральная сторона): 2 – точка 2

**Fig. 3.** The hind limb of the mouse:  
А – the proximal region of the subcutaneous artery: 1 – point 1;  
Б – the area of branching of the plantar metatarsal artery (lateral side): 2 – point 2

бедренной артерии и вены наблюдались более серьезные повреждения, характеризующиеся выраженными отеками. Но данные изменения являлись следствием венозной обструкции, не связанной с нарушением кровотока в периферических артериях [4].

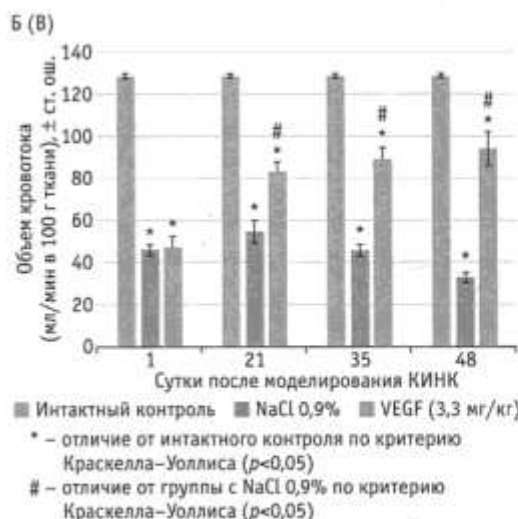
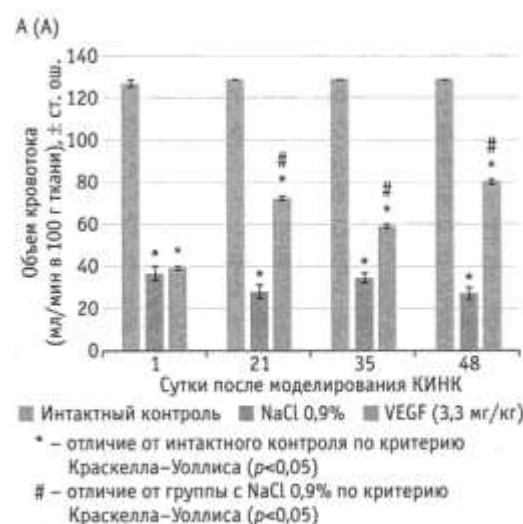
Напротив, когда место перерезания находилось проксимально или включало несколько ветвей, коллатеральный кровоток уменьшался, и ишемические изменения были серьезными. Полученные результаты дают возможность использовать данный метод, если необходима модель очень тяжелого ишемического повреждения. Однако степень ишемических повреждений в пределах одной модели у разных животных была различной, так как у отдельных животных количество коллатеральных сосудов заметно различается [2, 4].

Относительно равномерное ишемическое повреждение наблюдалось при резекции бедренной артерии от дистального участка бифуркации глубокой бедренной артерии до подкожной артерии. Данный метод более всего подходит в качестве модели легкой ишемии, он был выбран нами для отработки хирургической модели КИНК в организме мышей линии BALB/c с возможностью в последующем внедрить его в практику [4].

В качестве положительного контроля мы использовали VEGF<sub>165</sub>, показавший значительный терапевтический эффект в моделях КИНК [1].

## Закключение

По результатам проведенного исследования отработана хирургическая модель КИНК на

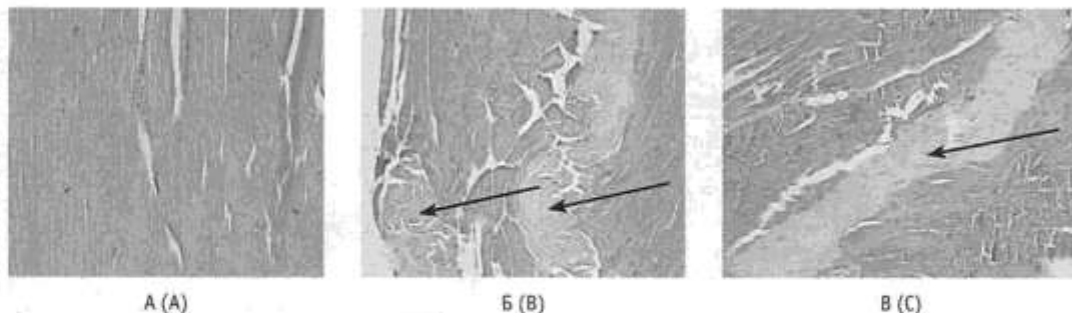


**Рис. 4.** Уровень микроциркуляции в мышцах голени после моделирования критической ишемии нижних конечностей (КИНК): А – точка 1; Б – точка 2

**Fig. 4.** The level of microcirculation in the muscles of the lower leg after modelling CILE: А – point 1; Б – point 2



**Рис. 5.** Мышечная ткань. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 20$ :  
А – 1-я группа, интактного контроля;  
Б – 2-я экспериментальная группа;  
В – 3-я экспериментальная группа. Участки соединительной ткани указаны стрелками



**Fig. 5.** Muscle tissue. Hematoxylin-eosin staining,  $\times 20$ :

A – 1<sup>st</sup> intact control group;  
B – 2<sup>nd</sup> experimental group;  
C – 3<sup>rd</sup> experimental group.  
Areas of connective tissue are indicated by an arrows

мышях линии BALB/c, которая характеризуется: 1) выраженным статистически достоверным снижением кровотока ишемизированных нижних конечностей экспериментальных групп животных в сравнении с интактной группой в 1-е сутки моделирования КИНК; 2) тенденцией к статистически значимому восстановлению кровотока на 21–48-е сутки в экспериментальной группе с VEGF<sub>165</sub> в сравнении с интактной и экспериментальной группами с натрием хлоридом 0,9%; 3) отсутствием значимых физиологических (стойкая хромота) и физических повреждений (омертвение тканей пальцев ног, стопы, конечности,

язвы и т.д.) в данной модели при наличии статистически значимых различий между интактной и экспериментальными группами до 48-х суток эксперимента, что позволяет говорить о хирургической модели КИНК без критических проявлений патологии.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что данная модель может быть использована для тестирования различных препаратов, в том числе биомедицинских клеточных продуктов, и схем лечения применительно к КИНК с их дальнейшим позиционированием в клинической практике.

## Литература/References

1. Takako Goto T., Fukuyama N., Aki A., Kanabuchi K., Kimura K., Taira H., et al. Search for appropriate experimental methods to create stable hind-limb ischemia in mouse. *Tokai J Exp Clin Med.* 2006; 31: 118–32.
2. Francki A., Labazzo K., He S., Baum E.Z., Abbot S.E., Herzberg U., et al. Angiogenic properties of human placenta-derived adherent cells and efficacy in hindlimb ischemia. *J Vasc Surg.* 2016; 64 (3): 746–56.e1.
3. Padgett M.E., McCord T.J., McClung J.M., Kontos C.D. Methods for acute and subacute murine hindlimb ischemia. *J Vis Exp.* 2016; 112: 54166. DOI: <https://doi.org/10.3791/54166>
4. Skjeldal S., Grogard B., Reikeras O., Muller C., Torvik A., Svindland A. Model for skeletal muscle ischemia in rat hindlimb: Evaluation of reperfusion and necrosis. *Eur Surg Res.* 1991; 23: 355–65.

# Результаты изолированного применения ксеноперикардального биопротеза нового поколения «ТиАра» в отдаленном периоде

Евтушенко А.В.<sup>1</sup>, Лебедев Д.И.<sup>1</sup>, Щербаков К.Ю.<sup>2</sup>, Шабалдин А.В.<sup>1</sup>, Афанасьев В.И.<sup>1</sup>, Деева Н.С.<sup>3</sup>, Веселовская Н.Г.<sup>2</sup>, Барбараш Л.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Российская Федерация

<sup>2</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», 656055, г. Барнаул, Российская Федерация

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», 650002, г. Кемерово, Российская Федерация

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Лебедев Денис Игоревич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов ФГБНУ НИИ КПССЗ (Кемерово, Российская Федерация)  
E-mail: mdlebedevd@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9764-3982>

## Ключевые слова:

биологический протез; «ТиАра»; аортальный клапан; протезирование аортального клапана; дегенеративный порок; дисфункция протеза

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность функционирования нового полукаркасного биопротеза «ТиАра» в отдаленные сроки после операции у пациентов с различными размерами нативного фиброзного кольца аорты.

**Материал и методы.** В исследование вошли 48 пациентов: 33 женщины с дегенеративным стенозом аортального клапана (АК), средний возраст 69 (65; 72) лет. Одышка у 100% пациентов, синдром стенокардии у 30 (62,5%), из них пре- и синкопальные состояния у 15 (31,25%). Средний градиент на АК >49 мм рт.ст. У всех гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) – межжелудочковая перегородка 14 (12; 17) мм. У всех до операции III функциональный класс (ФК) по NYHA, дистанция теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) – 250 (180; 290) м. 23 пациентам были имплантированы клапаны посадочным размером 23 мм, 19 – 21 мм, 6 – 25 мм. Стандартное обследование: физикальный осмотр, эхокардиографию (ЭхоКГ), электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, Т6МХ, холтеровское мониторирование ЭКГ. Контрольные точки наблюдения: перед выпиской из стационара и каждые 12 мес после оперативного вмешательства. Средний срок наблюдения 28 (18; 36) мес.

**Результаты.** Все 48 пациентов перед выпиской отмечали улучшение состояния: исчезли одышка, признаки стенокардии и эпизоды синкоп. ФК сердечной недостаточности – II класса, расстояние Т6МХ увеличилось с 250 до 325 (180; 400) м. ЭхоКГ при выписке выявило статистически значимое снижение скорости потока в корне аорты с 450 (427; 475) до 225 (195; 252) см/с ( $p=0,03$ ) и трансклапанных градиентов: пиковый с 81 (71; 92) до 21 (16; 25) мм рт.ст. ( $p=0,03$ ) и средний с 49 (40; 52) до 12 (7; 14) мм рт.ст. ( $p=0,03$ ). Фракция выброса ЛЖ до операции 64% (53; 69), после – 60% (52; 65). В отдаленном периоде умерли 3 (6,3%) пациента, смертей от сердечных причин не было. При контрольном обследовании Т6МХ составил 400 (350; 470) м. По ЭхоКГ транспротезный поток составил 220 (185; 245) см/с ( $p=0,02$ ), снизились показатели трансклапального градиента: пиковый 19 (14; 23) ( $p=0,03$ ) и средний 10 (6; 14) мм рт.ст. ( $p=0,03$ ). Фракция выброса ЛЖ составила 67% (54; 70) ( $p=0,03$ ). В одном случае был имплантирован ЭКС из-за развития АВ-блокады II степени, Мобитц 2. В 2 случаях выявлена дисфункция протеза, наступившая в течение года после операции.

**Заключение.** Отсутствие клапан-связанной смертности, низкая частота (6,3%) дисфункций и стабильность гемодинамических параметров позволяют утверждать, что использование ксеноперикардального полукаркасного биопротеза «ТиАра» в лечении дегенеративных пороков АК эффективно и безопасно в отдаленном периоде.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Евтушенко А.В., Лебедев Д.И., Щербakov К.Ю., Шабалдин А.В., Афанасьев В.И., Деева Н.С., Веселовская Н.Г., Барбараш Л.С. Результаты изолированного применения ксеноперикардального биопротеза нового поколения «TiAra» в отдаленном периоде // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 77–85. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-77-85>

Статья поступила в редакцию 01.11.2022. Принята в печать 30.01.2023.

## The results of the long-term isolated use of xenopericardial bioprosthesis of the new generation TiAra in the long-term period

### CORRESPONDENCE

Denis I. Lebedev –

MD, Researcher, Laboratory of Heart Defects, Department of Cardiac and Vascular Surgery, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russian Federation)  
E-mail: [mdlebedev@mail.ru](mailto:mdlebedev@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0001-9764-3982>

### Keywords:

biological prosthesis; TiAra; aortic valve; aortic valve replacement; degenerative disease; prosthesis dysfunction

Evtushenko A.V.<sup>1</sup>, Lebedev D.I.<sup>1</sup>, Shcherbakov K.Yu.<sup>2</sup>, Shabaldin A.V.<sup>1</sup>, Afanasiev V.I.<sup>1</sup>, Deeva N.S.<sup>3</sup>, Veselovskaya N.G.<sup>2</sup>, Barbarash L.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, 650002, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup> Altai Regional Cardiological Dispensary, 656055, Barnaul, Russian Federation

<sup>3</sup> Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash, 650002, Kemerovo, Russian Federation

**Aim.** To study the efficacy and safety of the functioning of the new semi-frame bioprosthesis TiAra in the long-term after surgery in patients with different sizes of native aortic annulus.

**Material and methods.** The study included 48 patients: 33 women with degenerative AV stenosis, mean age 69 (65; 72) years. Shortness of breath in 100% of patients, angina syndrome in 30 (62.5%) of them, pre- and syncope in 15 (31.25%). The average gradient on the AK is more than 49 mm Hg. All of them had left ventricular (LV) hypertrophy – interventricular septum 14 (12; 17) mm. Before the operation, all of them had functional class III (FC), the distance of the 6-minute walk test (6MWT) was 250 (180; 290) m. In 23 patients valves were implanted with a seat size of 23 mm, in 19–21 mm, in 6–25 mm. Standard examination: physical examination, echocardiography (EchoCG), 12-lead ECG, 6MWT, ECG Holter monitoring. Control points of observation: before discharge from the hospital and every 12 months after surgery. The mean follow-up period was 28 (18; 36) months.

**Results.** All 48 patients noted an improvement in their condition before discharge: shortness of breath, angina pectoris, and episodes of syncope disappeared. FC heart failure – class II, the distance of the 6MWT increased from 250 to 325 (180; 400) m. Echocardiography at discharge revealed a statistically significant decrease in the flow velocity in the aortic root from 450 (427; 475) to 225 (195; 252) cm/s ( $p=0.03$ ) and transvalvular gradients: peak from 81 (71; 92) to 21 (16; 25) mm Hg ( $p=0.03$ ) and average from 49 (40; 52) to 12 (7; 14) mm Hg ( $p=0.03$ ). LV ejection fraction before surgery 64 (53; 69)%, after 60 (52; 65)%. 3 (6.3%) patients died in the long-term period, there were no deaths from cardiac causes. During the follow-up examination, the transprosthetic flow was 400 (350; 470) m. According to echocardiography, the transprosthetic flow was 220 (185; 245) cm/s ( $p=0.02$ ), the indicators of the transvalvular gradient decreased: peak 19 (14; 23) mm Hg ( $p=0.03$ ) and average 10 (6; 14) mm Hg ( $p=0.03$ ). The LV ejection fraction was 67% (54; 70) ( $p=0.03$ ). In one case, a pacemaker was implanted due to the development of second-degree AV blockade, Mobitz 2. In two cases, prosthesis dysfunction was detected, which occurred within a year after the operation.

**Conclusion.** The absence of valve-related mortality, low incidence (6.3%) of dysfunctions, and stability of hemodynamic parameters allow us to state that the use of xenopericardial semi-frame bioprosthesis TiAra in the treatment of degenerative AV defects is effective and safe in the long-term period.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Evtushenko A.V., Lebedev D.I., Shcherbakov K.Yu., Shabaldin A.V., Afanasiev V.I., Deeva N.S., Veselovskaya N.G., Barbarash L.S. The results of the long-term isolated use of xenopericardial bioprosthesis of the new generation TiAra in the long-term period. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 77–85. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-77-85> (in Russian)

Received 01.11.2022. Accepted 30.01.2023.

**Х**ирургическое лечение пороков аортального клапана (АК) является одной из наиболее актуальных проблем современной хирургии врожденных и приобретенных клапанных пороков сердца. Применяемые бескаркасные биопротезы характеризуются оптимальными гемодинамическими характеристиками, однако они более требовательны к технике имплантации, в случае же использования каркасных биопротезов ожидают более высоких транспротезных градиентов [1–3].

У пациентов с узким корнем аорты до настоящего времени остается открытым вопрос относительно оправданности использования протезов малого диаметра. В соответствии с мнением некоторых авторов замещение АК протезами малого диаметра (21 мм и менее) рекомендовано при площади поверхности тела больного менее 1,7 м<sup>2</sup> для профилактики пациент-протезного несоответствия (ППН) [4], однако ряд исследователей полагают, что современные модели протезов можно использовать у пациентов с большей поверхностью тела [5].

Альтернативным и компромиссным подходом в современной кардиохирургии при протезировании клапана аортальной позиции у пациентов с узким фиброзным кольцом аорты является имплантация биологического протеза «ТиАра», который можно отнести к новому классу изделий, сочетающему в себе преимущества как каркасных, так и бескаркасных конструкций.

Данный биопротез может быть хорошей альтернативой как существующим аортальным биопротезам, так и процедуре S. Ozaki [6]. В отличие от данной процедуры, при выполнении которой створки формируются и обрабатываются консервантом (глутаровым альдегидом) *in situ*, биопротез состоит из промышленно изготовленного ксеноперикарда с антикальциевой обработкой, подшитого к физиологическому каркасу, что технически упрощает процесс имплантации, фиксируя оптимальное пространственное расположение створок.

Отдаленные результаты имплантации этого клапана у пациентов старшего возраста ранее не были описаны, а применение данного изделия при узком фиброзном кольце аорты представляет собой большой научный и практический интерес.

**Цель** исследования – изучить эффективность и безопасность функционирования нового полукаркасного биопротеза «ТиАра» в отдаленные сроки после операции у пациентов с разными размерами нативного фиброзного кольца аорты.

## Материал и методы

С июня 2013 г. по октябрь 2021 г. в ФГБУ «Научно-исследовательский институт сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово) было проведено когортное наблюдательное исследование со

сплошным типом выборки непосредственных и отдаленных результатов имплантации 52 полукаркасных ксеноперикардиальных биопротезов «ТиАра» производства ЗАО «Неокор», г. Кемерово (рис. 1).

Аортальный клапан «ТиАра» – каркасный со створками из бычьего перикарда, предназначен для имплантации в субкоронарную позицию. В конструкции клапана использован гибкий каркас, состоящий из суперэластичной нитиноловой проволоки, обшитой телячьим перикардом, из него же изготавливаются и створки клапана. Консервация, стерилизация и химическая сшивка биологического материала производятся с использованием диглицидилового эфира этиленгликоля. Биопротез может деформироваться в процессе сердечного цикла в соответствии с деформациями корня аорты реципиента. Кроме того, в аортальной позиции такой биопротез, в отличие от классических каркасных моделей, не создает стенозирующего эффекта. Субкоронарная методика имплантации с использованием однорядного шва технически облегчает имплантацию биопротеза и уменьшает длительность основного этапа операции на 15–30 мин по сравнению с бескаркасными аналогами.

Данное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Пациенты были включены в исследование после подписания утвержденной формы информированного согласия.

Критериям включения соответствовали пациенты в возрасте 60 лет и старше с пороком АК и наличием показаний к хирургической коррекции в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (ЕАСТС)

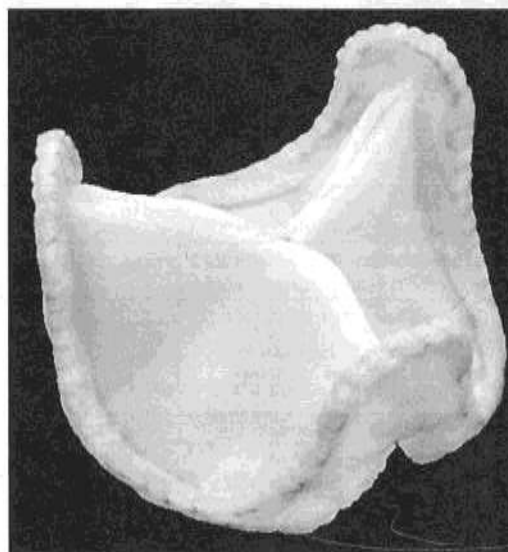


Рис. 1. Биопротез «ТиАра». Общий вид

Fig. 1. Bioprosthesis TiAra. General form



2021 г. [7]. Критериями исключения были предшествующие открытые операции на сердце, показания к сопутствующей замене митрального клапана или аортокоронарному шунтированию, верифицированный инфекционный эндокардит, выраженное снижение сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) [фракция выброса (ФВ) <40%], возраст менее 60 лет, дилатация фиброзного кольца аорты более 25 мм и отказ от участия в исследовании. Все операции выполняли в условиях искусственного кровообращения. Впоследствии после выписки из стационара 4 пациента были утрачены из-под наблюдения и их данные не вошли в исследование; таким образом, полнота анализа составила 48 (92%) респондентов.

Стандартное обследование пациентов перед операцией включало физикальный осмотр, эхокардиографию (ЭхоКГ) (протокол включал ФВ ЛЖ, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ и их индексированные показатели, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, площадь АК, пиковую скорость транс-аортального потока, среднюю скорость транс-аортального потока, пиковый градиент давления на АК, средний градиент давления на АК, систолическое давление в правом желудочке), ЭКГ в 12 отведениях, спирометрию, тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), холтеровское мониторирование ЭКГ и компьютерную томографию (КТ) АК.

**Таблица 1.** Клинико-инструментальная характеристика оперированных пациентов, Me (Q25; Q75)

| Показатель                                     | Значение          |
|------------------------------------------------|-------------------|
| Средний возраст, годы                          | 69 (65; 72)       |
| Площадь тела, м <sup>2</sup>                   | 2,05 (1,62; 2,15) |
| Одышка, абс. (%)                               | 52 (100%)         |
| Стенокардия, абс. (%)                          | 30 (57,7%)        |
| Синкопе, абс. (%)                              | 15 (28,8%)        |
| КДИ, мл/м <sup>2</sup>                         | 77,4 (65,6; 88,7) |
| КСИ, мл/м <sup>2</sup>                         | 23,7 (20; 29)     |
| Масса миокарда, г                              | 352 (229; 418)    |
| Толщина МЖП, см                                | 1,4 (1,2; 1,6)    |
| Толщина ЗСЛЖ, см                               | 1,3 (1,2; 1,6)    |
| Площадь аортального клапана, см <sup>2</sup>   | 0,7 (0,6; 0,8)    |
| Пиковая скорость транс-аортального потока, м/с | 450 (427; 475)    |
| Средняя скорость транс-аортального потока, м/с | 334 (301; 341)    |
| Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.     | 81 (71; 92)       |
| Средний градиент давления на АК, мм рт.ст.     | 49 (40; 52)       |
| Средняя дистанция ходьбы, м                    | 250 (180; 290)    |

**Примечание.** КДИ – конечно-диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс; МЖП – межжелудочковая перегородка; АК – аортальный клапан; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.

## Конечные точки исследования

### Первичная конечная точка:

Летальный исход:

- а) от всех причин;
- б) от кардиальных причин;
- в) от некардиальных причин.

Реооперации в отдаленные сроки.

### Вторичная конечная точка (нелетальные осложнения):

- транспротезная регургитация >II степени;
- инсульт;
- инфаркт миокарда;
- большие кровотечения (BARC 3–5);
- нарушения ритма сердца (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий).

## Общая характеристика оперированных пациентов

Средний возраст оперированных пациентов составил 69 (65; 72) лет, соотношение мужчины/женщины – 15:33. Во всех случаях диагностированы дегенеративные стенозы АК. Жалобы на одышку предъявляли все пациенты, синдром стенокардии выявлен у 30 (62,5%) из них, пре- и синкопальные состояния – у 15 (31,25%). Во всех случаях порок сердца приводил к гипертрофии ЛЖ, межжелудочковая перегородка – 14 (12; 17) мм. Средний градиент на АК превышал 49 (40; 52) мм рт.ст. (табл. 1). Все пациенты до операции клинически были отнесены к III функциональному классу (ФК) по классификации NYHA, средняя дистанция Т6МХ составила 250 (180; 290) м. Решение о хирургическом вмешательстве принималось в соответствии с действующими рекомендациями [7].

23 пациентам были имплантированы протезы посадочным размером 23 мм, 19 пациентам – 21 мм и 6 пациентам – 25 мм (рис. 2). При этом 4 протеза диаметром 23 мм и 1 протез диаметром 21 мм были имплантированы супрааннулярно, оставшиеся – интрааннулярно.

Антикоагулянтная терапия в послеоперационном периоде проводилась в соответствии с действующими протоколами [7].

Контрольными точками наблюдения являлись обследование перед выпиской из стационара и каждые 12 мес после оперативного вмешательства. Пациенты находились под наблюдением не менее 12 мес. Максимальный срок после операции составил 111 мес. Средний срок наблюдения составил 28 (18; 36) мес.

## Статистический анализ

Для определения однородности дисперсий использовали критерий Фишера. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия

нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. В нашей работе ни по одному исследуемому показателю не выявлено нормального распределения вариант. В связи с этим количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Сравнение исследуемых по количественному показателю независимых рядов вариант (так как распределение данных в них отличалось от нормального) выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Зависимые ряды вариант сравнивали с использованием парного критерия Вилкоксона. Временные и прогностические показатели достижения конечных точек оценивали с помощью актуарного анализа и построения кривых Каплана-Майера.

Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Вероятность ошибки первого рода в нашей работе принята как 5%. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Статистический анализ и построение актуарных кривых проводили с использованием программы MedCalc v. 20.110 (разработчик – MedCalc Software Ltd, Бельгия). Формирование базы данных и построение графиков проводилось с помощью программы Microsoft Excel 2013 (разработчик – Microsoft, США).

## Результаты

Все 48 пациентов, включенных в исследование, перед выпиской отмечали улучшение состояния: исчезли жалобы на одышку, признаки стенокардии, эпизоды синкопе. ФК сердечной недостаточности уменьшился с III до II, расстояние 6МХ увеличилось с 250 до 325 (180; 400) м. ЭхоКГ, проведенное при выписке пациентов из клиники, выявило статистически значимое снижение скорости потока в корне аорты с 450 (427; 475) до 225 (195; 252) см/с ( $p=0,03$ ) и трансклапанного градиента, как пикового с 81 (71; 92) до 21 (16; 25) мм рт.ст. ( $p=0,03$ ), так и среднего с 49 (40; 52) до 12 (7; 14) мм рт.ст. ( $p=0,03$ ). ФВ ЛЖ до операции составляла 64 (53; 69)%, после – 60 (52; 65)%.

Средний срок наблюдения составил 28 мес после операции. В отдаленном периоде умерли 3 (6,3%) пациента (рис. 3). Ни в одном случае не было смерти от сердечных причин: в одном случае причиной являлась новая коронавирусная инфекция COVID-19, в двух случаях онкологические заболевания.

При контрольном обследовании пациенты жалоб не предъявляли. Расстояние 6МХ в среднем составило 400 (350; 470) м (см. табл. 2). По данным ЭхоКГ транспротезный поток в среднем составил 220 (185; 245) см/с ( $p=0,02$ ), снизились показатели

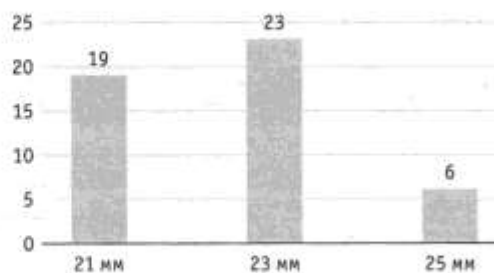


Рис. 2. Размеры и количество имплантированных протезов «ТиАра»

Fig. 2. Dimensions and number of implanted prostheses TiAra

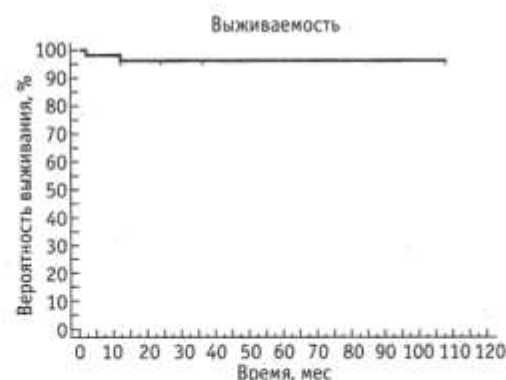


Рис. 3. Актуарная выживаемость пациентов после имплантации биопротеза «ТиАра»

Fig. 3. Actuarial survival of patients after implantation of the TiAra bioprosthesis

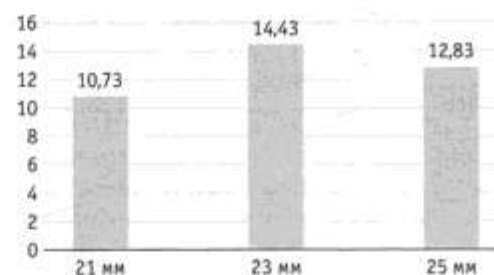


Рис. 4. Показатели среднего градиента у пациентов после имплантации биологического протеза «ТиАра» через 12 мес

Fig. 4. Indicators of the mean gradient in patients after implantation of the biological prosthesis TiAra after 12 months

трансклапанных градиентов: пиковый – 19 (14; 23) ( $p=0,03$ ) и средний – 10 (6; 14) мм рт.ст. ( $p=0,03$ ) (рис. 4).

ФВ ЛЖ в среднем составила 67% (54; 70) ( $p=0,03$ ). Зарегистрировано 2 (4,2%) дисфункции протеза размера 25 мм, наступившие в течение года после операции. В одном случае по типу недостаточности, во втором случае причиной выявлены умеренный стеноз и недостаточность (рис. 5).

Реооперация выполнена пациенту при нарастании регургитации через 7 лет после первичной имплантации биопротеза, второй пациент наблюдается на фоне стабильных показателей трансклапанного потока (умеренный стеноз со средним транспротезным градиентом 20 мм рт.ст. и умеренная недостаточность ≤ II степени) (рис. 6).

Следует отметить, что среди выписанных пациентов вторичная конечная точка была достигнута только у одного из наблюдавшихся. Ему потребовалась имплантация постоянного водителя ритма вследствие развития преходящей атриовентрикулярной блокады II степени, Мобитц 2 (2,08%)

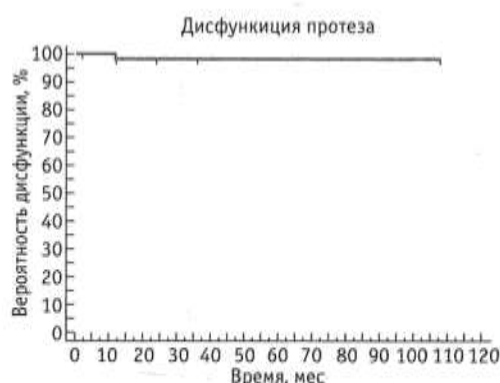
**Таблица 2.** Сравнение клиничко-инструментальных показателей пациентов до операции и через 12 мес после операции, Ме (Q25; Q75)

| Показатель                                    | Значение до операции | Значение через 12 мес после операции | p    |
|-----------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|------|
| Тест 6-минутной ходьбы, м                     | 250 (170; 295)       | 400 (350; 470)                       | 0,02 |
| Пиковая скорость трансаортального потока, м/с | 450 (427; 475)       | 225 (195; 252)                       | 0,03 |
| Пиковый градиент давления на АК, мм рт.ст.    | 81 (71; 92)          | 19 (14; 23)                          | 0,03 |
| Средний градиент давления на АК, мм рт.ст.    | 49 (40; 52)          | 10 (6; 14)                           | 0,03 |
| Фракция выброса ЛЖ, %                         | 64 (53; 69)          | 67% (54; 70)                         | 0,03 |

**Примечание.** АК – аортальный клапан; ЛЖ – левый желудочек.

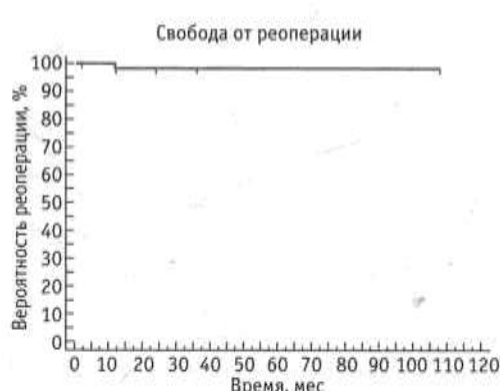
**Рис. 5.** Актурная свобода от дисфункции протеза у пациентов после имплантации биологического протеза «TiAra»

**Fig. 5.** Actuarial freedom from prosthesis dysfunction in patients after implantation of the TiAra biological prosthesis



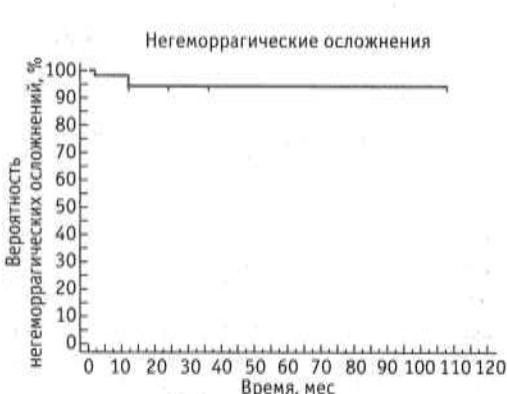
**Рис. 6.** Актурная свобода от реоперации у пациентов после имплантации биологического протеза «TiAra»

**Fig. 6.** Actuarial freedom from reoperation in patients after implantation of the biological prosthesis TiAra



**Рис. 7.** Актурная свобода от негеморрагических осложнений у пациентов после имплантации биологического протеза «TiAra»

**Fig. 7.** Actuarial freedom from non-hemorrhagic complications in patients after implantation of the biological prosthesis TiAra



(рис. 7). Такие вторичные конечные точки, как выраженная (>II степени), транспротезная регургитация, инсульт, инфаркт миокарда, большие кровотечения (BARC 3-5) ни в одном случае достигнуты не были.

Учитывая, что средний посадочный диаметр имплантированного клапана составил 22,4 мм [медиана – 23 (21; 23) мм], у части пациентов следовало ожидать ППН [8]. Однако во всех случаях индексированная эффективная площадь биопротеза *in vivo* превышала 0,9 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>, что позволяет говорить об отсутствии данного явления в рассматриваемой группе.

## Обсуждение

Ежегодно в России регистрируется рост числа пациентов с дегенеративным аортальным стенозом пожилой и старческой возрастных групп, которым необходимо протезирование АК. Благодаря вовремя выполненному оперативному лечению с использованием биологических протезов сохраняется относительно удовлетворительное качество жизни, при правильном ритме сердца позволяет отказаться от перманентного приема антикоагулянтной терапии, при этом отмечается низкая частота тромбозмических и геморрагических осложнений, что особенно актуально для возрастных пациентов [9]. Таким образом, из-за увеличения продолжительности жизни и роста сопутствующих заболеваний в настоящее время более 80% протезов, имплантируемых в аортальную позицию, являются биологическими клапанами, в частности каркасными биопротезами [10]. Тем не менее наличие каркаса и манжеты уменьшают площадь эффективного отверстия, что приводит к относительной обструкции потока и более высоким транспротезным градиентам. Эта проблема, связанная с конструкцией практически всех протезных клапанов, имеет особое значение у пациентов с узким кольцом аорты, у которых сохраняется проблема выбора оптимального клапана и техники операции [11].

Так, в ряде проведенных исследований оценивались отдаленные результаты функционирования каркасных биопротезов. Было выявлено, что общая частота ППН и тяжелой степени ППН после протезирования клапана с каркасным биопротезом у пациентов с узким кольцом аорты колеблется от 45,1 до 93,8% и от 4,0 до 22,8% соответственно [12].

Сохраняется проблема имплантации механических протезов у пациентов в возрасте до 65 лет

с узким кольцом аорты. Протезирование механических аортальных протезов малого диаметра (<21 мм) у пациентов с площадью поверхности тела более 1,7 м<sup>2</sup> приводит к сохранению в послеоперационном периоде высоких значений пикового (34,9 мм рт.ст.) и среднего (24,8 мм рт.ст.) транспротезных градиентов. Таким образом, риск развития ППН у таких больных соответствует таковому при замещении пораженного АК каркасными биопротезами. Кроме того, основным недостатком механических клапанов сердца является постоянный прием антикоагулянтов, что при нарушении лабораторного контроля приводит к тромбозам или кровотечениям [13]. Также в одном из исследований была показана взаимосвязь имплантации протеза малого диаметра со смертностью после протезирования АК [14].

Интересны данные проспективного рандомизированного клинического исследования пациентов с тяжелым стенозом АК, перенесших замещение АК биопротезами Epic, Magna или Mitroflow. Выявлены небольшие, но существенные различия. Работа клапана была аналогичной и статистически не отличима у пациентов с небольшим (21 мм) кольцом аорты, тогда как индексированная площадь открытия биопротеза была немного больше у пациентов с фиброзным кольцом 23 мм, получивших биопротез Perimount Magna [15].

С одной стороны, для достижения более физиологического транспротезного потока и лучшей гемодинамики были созданы бескаркасные биологические клапаны, но, с другой стороны, одним из потенциальных ограничений субкоронарной имплантации у пациентов с узким кольцом аорты, особенно с кальцифицированной аортой, являются риск возникновения недостаточности протеза, а также значимая частота необъяснимых тромбоцитопений [14, 16].

На сегодняшний день, несмотря на ряд приведенных методов кардиохирургического лечения пациентов с аортальным стенозом и узким кольцом аорты, оценка взаимосвязи размера клапана со смертностью в отдаленном периоде известна мало.

Как один из альтернативных методов кардиохирургической коррекции аортального стеноза предложено использование клапанов без швов и быстрого раскрытия (Perseval S) [17]. Однако недостатком этих клапанов является высокая частота послеоперационных нарушений проводимости и необходимость в имплантации кардиостимулятора, составляющая 17% [18].

В связи с этим перспективным является использование полукаркасного биологического протеза «ТиАра». Первая имплантация биопротеза «ТиАра» была выполнена в Национальном исследовательском медицинском центре им. акад. Е.Н. Мешалкина в Новосибирске в 2013 г. [19].

В нашей работе впервые обобщаются результаты длительного наблюдения [28 (18; 36) мес] за пациентами старшей возрастной группы [69 (65; 72) лет] с 2013 по 2021 г., перенесшими протезирование АК новым биопротезом «ТиАра», который сочетает в себе преимущества каркасных и бескаркасных изделий. Ранее нами уже были показаны простота хирургической техники и отличные гемодинамические показатели для посадочных размеров 21 и 23 мм, сопоставимые с таковыми для бескаркасных биопротезов соответствующего диаметра в ранние сроки после имплантации [20]. В целом по группе средний градиент давления на протезе составил 12 (7; 14) мм рт.ст. В отдаленные сроки после операции этот показатель оставался стабильным [10 (6; 14) мм рт.ст.]. Однако нами были изучены транспротезные градиенты в зависимости от типоразмера имплантированного биопротеза. И хотя не отмечено статистически значимых различий этого показателя между биопротезами различного посадочного диаметра, тем не менее следует отметить, что имела тенденция к регистрации более низкого перепада давления на протезах с посадочным диаметром 21 мм, чем на протезах с посадочным диаметром 23 мм. Это наблюдение, не подтвержденное статистически, может быть объяснено тем, что в группе биопротезов с посадочным диаметром 21 мм супрааннулярно было имплантировано больше биопротезов, чем в группе биопротезов с посадочным диаметром 23 мм как в абсолютных, так и в относительных величинах [4 (17%) и 1 (5%) соответственно;  $p=0,47$ ].

Необходимо отметить, что транспротезные градиенты у пациентов с узкой аортой (<23 мм) в нашем исследовании довольно близки к численным значениям таковых в аналогичных (в том числе рандомизированных) исследованиях [15, 16]. Принимая во внимание низкие значения этого показателя, результаты нашей серии подтверждают тезис о том, что современные модели ксеноперикардиальных биопротезов позволяют избежать как расширения корня аорты, так и имплантации бескаркасных биопротезов, что положительно сказывается на длительности аноксии миокарда.

Существенным ограничением использования в узкой аорте альтернативных высокоэффективных биопротезов (таких как бесшовные и катетерные) является высокая частота имплантаций постоянных водителей ритма, достигающая в некоторых сериях 17%. В сроки наблюдения от 12 до 111 мес нами зафиксирован 1 случай имплантации постоянного искусственного водителя ритма, что составило 2,1% всех пациентов, включенных в исследование, и несколько меньше, чем в соответствующей возрастной группе, по данным публикаций [21].



Мягкие режимы антикоагулянтной терапии, отсутствие в нашей серии пациентов с фибрилляцией предсердий стали причиной того, что в отдаленном периоде наблюдений мы не регистрировали системных эмболий, нарушений мозгового кровообращения и больших кровотечений (BARC 3–5). Эта тенденция характерна для биопротезов в целом.

В группе «ТиАра» в течение всего срока наблюдения отсутствовали клапан-связанная смертность и клапан-связанные осложнения. Две дисфункции биопротеза, одна из которых потребовала реоперации через 7 лет после имплантации, мы связываем с конфигурацией корня аорты. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Дополнительным преимуществом данного биопротеза является универсальность позиции имплантации, т.е. его можно установить как интра-, так и супрааннулярно, не применяя расточку корня аорты, что может быть актуально в условиях узкого фиброзного кольца клапана аорты. При этом в течение всего срока наблюдения сохраняются стабильно низкие градиенты у всех оперированных (10 мм рт.ст.).

## Литература

1. Бокерия Л.А., Муратов Р.М., Бабенко С.И., Соболева Н.Н., Семенова Е.В. Новый бескаркасный ксеноперикардиальный протез «БиоАВ» в хирургии аортального клапана // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. Т. 57, № 1. С. 25–31.
2. Барбараш Л.С., Караськов А.М., Семеновский М.А., Журавлева И.Ю., Одаренко Ю.Н., Вавилов П.А. и др. Биопротезы клапанов сердца в России: опыт трех клиник // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011. № 2. С. 21–26.
3. David T.E., Armstrong S., Maganti M., Hancock II. Bioprostheses for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? // Ann. Thorac. Surg. 2010. Vol. 90, N 3. P. 775–781. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.05.034>
4. Белов Ю.В., Чарчян Э.Р., Катков А.И., Салагаев Г.И., Винокуров И.А. Влияние несоответствия диаметра протеза и площади поверхности тела пациента на отдаленные результаты протезирования аортального клапана. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; 9(2). С.46–51.
5. Khalpey Z., Myers P.O., McGurk S., Schmitt J.D., Nauta F., Borstlap W. et al. Nineteen-millimeter bioprosthetic aortic valves are safe and effective for elderly patients with aortic stenosis // Ann. Thorac. Surg. 2016. Vol. 101, N 2. P. 650–657. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.081>
6. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takato H. et al. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014. Vol. 147, N 1. P. 301–306. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.11.012>
7. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J. et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. 2022. Vol. 43, N 7. P. 561–632. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
8. Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention // Heart. 2006. Vol. 92, N 8. P. 1022–1029. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2005.067363>
9. Bridgewater B., Gummert J., Kinsman R. Fourth EACTS adult cardiac database individual country report for England. Henley-on-Thames: EACTS, 2010. 24 p.
10. Vitanova K., Wirth F., Boehm J., Burri M., Lange R., Krane M. Surgical aortic valve replacement—age-dependent choice of prosthesis type // J. Clin. Med. 2021. Vol. 10, N 23. P. 5554. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10235554>

## Заключение

Применение биопротеза «ТиАра» показало свою эффективность и безопасность у пациентов с дегенеративным аортальным пороком сердца в долгосрочном периоде. Отсутствие клапан-связанной смертности, низкая частота (6,3%) дисфункций в отдаленные сроки и стабильность гемодинамических параметров позволяют утверждать, что использование ксеноперикардиального полукруглого биопротеза «ТиАра» в лечении дегенеративных пороков АК является эффективным и безопасным, в том числе и при имплантации его пациентам с узким фиброзным кольцом аортального клапана.

**Ограничения исследования.** В связи с небольшой выборкой пациентов, отсутствием рандомизации и группы контроля в данной работе необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, которые позволят доказать эффективность и безопасность нового биопротеза российского производства.

11. Freitas-Ferraz A.B., Tirado-Conte G., Dagenais F., Ruel M., Al-Atassi T., Dumont E. et al. Aortic stenosis and small aortic annulus: clinical challenges and current therapeutic alternatives // Circulation. 2019. Vol. 139, N 23. P. 2685–2702. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038408>
12. Hoffmann G., Ogbarnicael S.A., Jochens A., Frank D., Lutter G., Cremer J. et al. Impact of patient-prosthesis mismatch following aortic valve replacement on short-term survival: A retrospective single center analysis of 632 consecutive patients with isolated stented biological aortic valve replacement // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014. Vol. 62, N 6. P. 469–474. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363498>
13. Lim W.Y., Lloyd G., Bhattacharyya S. Mechanical and surgical bioprosthetic valve thrombosis // Heart. 2017. Vol. 103, N 24. P. 1934–1941. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311856>
14. Murashita T., Okada Y., Kanemitsu H.H., Fukunaga N., Konishi Y., Nakamura K. et al. Efficacy of stentless aortic bioprosthesis implantation for aortic stenosis with small aortic annulus // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2015. Vol. 63, N 6. P. 446–451. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1389108>
15. Suri R.M., Michelena H.I., Burkhart H.M., Greason K.L., Daly R.C., Dearani J.A. et al. A prospective, randomized comparison of 3 contemporary bioprosthetic aortic valves: should hemodynamic performance influence device selection? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2012. Vol. 144, N 6. P. 1387–1398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.105>
16. Tasca G., Stefano A., Giannico F., Lobiati E., Riva B., Galanti A. et al. Early hemodynamic evaluation of Trifecta and Freestyle bioprostheses in patients with a small aortic root: preliminary results from a prospective randomized study // J. Heart Valve Dis. 2014. Vol. 23, N 5. P. 633–641. PMID: 25799714.
17. Gersak B., Fischlein T., Folliguet T.A., Meuris B., Teoh K.H., Moten S.C. et al. Sutureless, rapid deployment valves and stented bioprosthesis in aortic valve replacement: Recommendations of an International Expert Consensus Panel // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2016. Vol. 49, N 3. P. 709–718. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv369>
18. Johnston D.R., Soltesz E.G., Vakil N., Rajeswaran J., Roselli E.E., Sabik III J.F. et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants // Ann. Thorac. Surg. 2015. Vol. 99, N 4. P. 1239–1247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.10.070>
19. Астапов Д.А., Демидов Д.П., Семенова Е.И., Железнев С.И., Зорина И.Г., Сырцева Я.В. Первый опыт имплантации

ксеноперикардиального протеза с каркасом переменной жесткости «ТиАра» в аортальную позицию // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013. № 2. С. 73–75.

20. Евтушенко А.В., Стасев А.Н., Кокорин С.Г., Сотников А.В., Давыдов И.В., Барбараш Л.С. Первый клинический опыт изолированного применения ксеноперикардиального полукруглого биопротеза нового поколения ТиАра. Клиническая и экспериментальная хирургия // Клиническая

и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 2. С. 14–20. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-2-14-20>

21. Moskowitz G., Hong K.N., Giustino G., Gillinov A.M., Allawadi G., DeRose J.J. et al. Incidence and risk factors for permanent pacemaker implantation following mitral or aortic valve surgery // J. Am. Coll. Cardiol. 2019. Vol. 74, N 21. P. 2607–2620. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1064>

## References

1. Bokeriya L.A., Muratov R.M., Babenko S.I., Soboleva N.N., Semenova E.V. New frameless xenopericardial prosthesis «Bio-LAB» in aortic valve surgery. Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2015; 57 (1): 25–31. (in Russian)
2. Barbarash L.S., Karas'kov A.M., Semenovskiy M.L., Zhuravleva I.Yu., Odarenko Yu.N., Vavilov P.A., et al. Bioprostheses of heart valves in Russia: experience of three clinics. Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery. 2011; (2): 21–6. (in Russian)
3. David T.E., Armstrong S., Maganti M., Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? Ann Thorac Surg. 2010; 90 (3): 775–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.05.034>
4. Belov Yu.V., Charchyan E.R., Katkov A.I., Seligaev G.I., Vinokurov I.A. Influence of discrepancy between the diameter of the prosthesis and the surface area of the patient's body on the long-term results of aortic valve replacement. Cardiology and cardiovascular surgery. 2016;9(2):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio2016924651>
5. Khalpey Z., Myers P.O., McGurk S., Schmitto J.D., Nauta F., Borstlap W., et al. Nineteen-millimeter bioprosthetic aortic valves are safe and effective for elderly patients with aortic stenosis. Ann Thorac Surg. 2016; 101 (2): 650–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.07.081>
6. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takato M., et al. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 147 (1): 301–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.11.012>
7. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J., et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2022; 43 (7): 561–632. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
8. Pibarot P., Dumesnil J.G. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. Heart. 2006; 92 (8): 1022–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2005.067363>
9. Bridgewater B., Gummert J., Kinsman R. Fourth EACTS adult cardiac database individual country report for England. Henley-on-Thames: EACTS, 2010: 24 p.
10. Vitanova K., Wirth F., Boehm J., Burri M., Langer R., Krane M. Surgical aortic valve replacement-age-dependent choice of prosthesis type. J Clin Med. 2021; 10 (23): 5554. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10235554>
11. Freitas-Ferraz A.B., Tirado-Conte G., Dagenais F., Ruel M., Al-Atassi T., Dumont E., et al. Aortic stenosis and small aortic annulus: clinical challenges and current therapeutic alternatives. Circulation. 2019; 139 (23): 2685–702. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038408>
12. Hoffmann G., Ogbornicael S.A., Jochens A., Frank D., Lutter G., Cremer J., et al. Impact of patient-prosthesis mismatch

following aortic valve replacement on short-term survival: A retrospective single center analysis of 632 consecutive patients with isolated stented biological aortic valve replacement. Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 62 (6): 469–74. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363498>

13. Lim W.Y., Lloyd G., Bhattacharyya S. Mechanical and surgical bioprosthetic valve thrombosis. Heart. 2017; 103 (24): 1934–41. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311856>

14. Murashita T., Okada Y., Kanemitsu H.H., Fukunaga N., Konishi Y., Nakamura K., et al. Efficacy of stentless aortic bioprosthesis implantation for aortic stenosis with small aortic annulus. Thorac Cardiovasc Surg. 2015; 63 (6): 446–51. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1389106>

15. Suri R.M., Michelena H.J., Burkhardt H.M., Greason K.L., Daly R.C., Dearani J.A., et al. A prospective, randomized comparison of 3 contemporary bioprosthetic aortic valves: should hemodynamic performance influence device selection? J Thorac Cardiovasc Surg. 2012; 144 (6): 1387–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.105>

16. Tasca G., Stefano A., Giannico F., Lobiati E., Riva B., Galanti A., et al. Early hemodynamic evaluation of Trifecta and Freestyle bioprostheses in patients with a small aortic root: preliminary results from a prospective randomized study. J Heart Valve Dis. 2014; 23 (5): 633–41. PMID: 25799714.

17. Gersak B., Fischlein T., Folliquet T.A., Meuris B., Teoh K.H., Moten S.C., et al. Sutureless, rapid deployment valves and stented bioprosthesis in aortic valve replacement: Recommendations of an International Expert Consensus Panel. Eur J Cardiothorac Surg. 2016; 49 (3): 709–18. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/evz369>

18. Johnston D.R., Soltesz E.G., Vakil N., Rajeswaran J., Roselli E.E., Sabik III J.F., et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. Ann Thorac Surg. 2015; 99 (4): 1239–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.10.070>

19. Astapov D.A., Demidov D.P., Semenova E.I., Zheleznev S.I., Zorina I.G., Syrtseva Ya.V. The first experience of implantation of a xenopericardial prosthesis with a framework of variable rigidity «TiAra» in the aortic position. Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery. 2013; (2): 73–5. (in Russian)

20. Evtushenko A.V., Stasev A.N., Kokorin S.G., Sotnikov A.V., Dvadtatov I.V., Barbarash L.S. The first clinical experience of the isolated use of a new generation xenopericardial semi-framed bioprosthesis TiAra. Clinical and experimental surgery. Clinical and Experimental Surgery. The Journal named after B.V. Petrovsky. 2021; 9 (2): 14–20. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-2-14-20> (in Russian)

21. Moskowitz G., Hong K.N., Giustino G., Gillinov A.M., Allawadi G., DeRose J.J., et al. Incidence and risk factors for permanent pacemaker implantation following mitral or aortic valve surgery. J Am Coll Cardiol. 2019; 74 (21): 2607–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1064>

## Результаты хирургического лечения изолированной формы тотального аномального дренажа легочных вен

### для корреспонденции

Морозов Александр Александрович –  
кандидат медицинских наук, врач –  
сердечно-сосудистый хирург  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России  
(Санкт-Петербург, Российская  
Федерация)  
E-mail: morozov\_1981@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9350-8804>

### Ключевые слова:

тотальный аномальный  
дренаж легочных вен;  
госпитальная летальность;  
факторы риска

Морозов А.А.<sup>1</sup>, Мовсесян Р.Р.<sup>2,3</sup>, Борисков М.В.<sup>4</sup>, Белов В.А.<sup>5</sup>, Теплов П.В.<sup>6</sup>,  
Латыпов А.К.<sup>1</sup>, Грехов Е.В.<sup>1</sup>, Ткаченко И.А.<sup>4</sup>, Миллер А.Ю.<sup>6</sup>, Титов А.М.<sup>6</sup>,  
Дидык В.П.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», 198205, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350086, г. Краснодар, Российская Федерация

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Калининград), 236035, г. Калининград, Российская Федерация

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск), 660020, г. Красноярск, Российская Федерация

Совершенствование хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен (ТАДЛВ) способствовало улучшению результатов и значительному снижению госпитальной летальности. В литературе описано большое количество факторов риска, влияющих на результат оперативного лечения и его исход. В настоящей работе мы представляем собственные непосредственные результаты хирургического лечения изолированного ТАДЛВ, анализируемые сквозь призму комплексной оценки факторов риска оперативного лечения ТАДЛВ в госпитальном периоде.

**Материал и методы.** В настоящее мультицентровое исследование были включены 164 пациента, оперированные по поводу изолированного ТАДЛВ с 2001 по 2020 г. В исследование вошли 76 (46,3%) пациентов с I типом, 46 (28,1%) пациентов со II типом, 32 (19,5%) пациента с III типом и 10 (6,1%) пациентов с IV типом порока. Медиана возраста пациентов составила 34 (14; 83) дня, масса тела – 3,8 (3,3; 4,7) кг. Возраст пациентов соответствовал первым 3 мес жизни у 130 детей (79,3%), из которых 77 (46,9%) пациентов – новорожденные. Признаки дооперационной обструкции легочного венозного кровотока были выявлены у 71 (43,3%) ребенка, в 86 (52,4%) случаях пациенты госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии, из которых 59 пациентам требовалось проведение дооперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), 33 пациентам – дооперационной инотропной поддержки. В работе был проведен комплексный анализ влияния дооперационных и интраоперационных количественных и качественных факторов на течение раннего послеоперационного периода и непосредственные результаты хирургического лечения порока с расчетом пороговых факторов и факторов риска госпитальной летальности.

**Результаты.** Уровень госпитальной летальности составил 3,65% (6/164). При изучении дооперационных факторов было выявлено, что возраст пациентов, масса тела, а также предоперационная обструкция легочного венозного кровотока, экстренная госпитализация пациента, необходимость дооперационной ИВЛ и инотропной поддержки оказывают влияние на тяжесть течения раннего послеоперационного периода, тогда как риск госпитальной летальности увеличивается при наличии предоперационной обструкции легочного венозного кровотока (в 18,5 раза), экстренной госпитализации пациента (в 12,6 раза), необходимости дооперационной ИВЛ (в 25,6 раза) и инотропной поддержки (в 8,8 раза). Кроме того, фактором риска госпи-



тальной летальности является длительность оперативного вмешательства, продолжительность которого более 195 мин увеличивает риск госпитальной летальности в 11,1 раза. При оценке комплексного влияния факторов риска на уровень госпитальной летальности были выявлены неблагоприятные комбинации факторов риска, негативно влияющие на уровень госпитальной летальности.

**Заключение.** Современное состояние хирургии ТАДЛВ позволяет выполнять успешную коррекцию порока с уровнем госпитальной летальности менее 5%. Изучение дооперационных и интраоперационных факторов тяжести течения раннего послеоперационного периода и факторов риска госпитальной летальности способствует дальнейшему улучшению результатов хирургического лечения и снижению уровня госпитальной летальности у пациентов с ТАДЛВ.

**Финансирование.** Из средств государственного задания, регистрационный № темы 121031100287-8.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Морозов А.А., Мовсесян Р.Р., Борисков М.В., Белов В.А., Теплов П.В., Латыпов А.К., Грехов Е.В., Ткаченко И.А., Миллер А.Ю., Титов А.М., Дидык В.П. Результаты хирургического лечения изолированной формы тотального anomального дрeнaжa лeгoчнoй вeн // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 86–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-86-91>

Статья поступила в редакцию 04.03.2022. Принята в печать 30.01.2023.

## Results of isolated TAPVC surgery

Morozov A.A.<sup>1</sup>, Movsesyan R.R.<sup>2,3</sup>, Boriskov M.V.<sup>4</sup>, Belov V.A.<sup>5</sup>, Teplov P.V.<sup>6</sup>, Latypov A.K.<sup>1</sup>, Grekhov E.V.<sup>1</sup>, Tkachenko I.A.<sup>4</sup>, Miller A.Yu.<sup>6</sup>, Titov A.M.<sup>6</sup>, Didyk V.P.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, 197341, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's City Hospital # 1, 198205, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, 191015, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Institute – Regional Clinical Hospital #1 named after Professor S.V. Ochapovsky, 350086, Krasnodar, Russian Federation

<sup>5</sup> Federal Center for High Medical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, 236035, Kaliningrad, Russian Federation

<sup>6</sup> Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, 660020, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Background.** Development of TAPVC surgery led to improvement of surgical results and decrease in hospital mortality. There are a lot of risk factors, affecting surgical results. In this study we present our result of surgery of isolated TAPVC, analyzed through the prism of complex assessment of risk factors during hospital period.

**Material and methods.** 164 patients with isolated TAPVC and biventricular physiology, operated from 2001 to 2020, were included in the study. The supracardiac type was in 76 (46.3%) patients, cardiac type – in 46 (28.1%) patients, infracardiac type – in 32 (19.5%) patients and mixed type – in 10 (6.1%) patients. Median weight of the patients was 3.8 (3.3; 4.7) kg, age – 34 (14; 83) days of life, whereas age of 130 (79.3%) patients was less 3 months, 77 (46.9%) patients were newborns. Preoperative pulmonary venous obstruction was detected in 71 (43.3%) cases. Preoperative ICU was required in 86 (52.4%) cases, artificial pulmonary ventilation – in 59 cases, inotropic support – in 33 cases. We analyzed the impact of preoperative and intraoperative factors at early postoperative period and surgical results, including risk factors of hospital mortality and their cut-off values.

**Results.** The hospital mortality was 3.65 % (6/164). It was shown that age, weight, preoperative PV obstruction, emergency, preoperative pulmonary ventilation and inotropic support affected at early postoperative period. The hospital mortality risk was increased by preoperative PV obstruction (18.5 times) emergency (12.6 times), preoperative pulmonary ventilation (25.6 times) and inotropic support (8.8 times). Moreover, duration of the TAPVC surgery more than 195 min was defined as risk factor, increasing hospital mortality risk (11.1 times). The complex analysis showed disadvantageous combination of the risk factors that affected negatively hospital mortality.

## CORRESPONDENCE

Aleksandr A. Morozov –  
MD, Cardiovascular Surgeon,  
Almazov National Medical  
Research Centre, Ministry  
of Health of the Russian  
Federation (St. Petersburg,  
Russian Federation)  
E-mail: morozov\_1981@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9350-8804>

## Keywords:

total anomalous pulmonary  
venous connection; hospital  
mortality; risk factors



**Conclusion.** Surgical treatment of TAPVC can be performed with hospital mortality less than 5%. Research of risk factors contribute to improvement of surgical results and reduction of hospital mortality in TAPVC patients.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Morozov A.A., Movsesyan R.R., Boriskov M.V., Belov V.A., Teplov P.V., Latypov A.K., Grekhov E.V., Tkachenko I.A., Miller A.Yu., Titov A.M., Didyk V.P. Results of isolated TAPVC surgery. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 86–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-86-91> (in Russian)

**Received** 04.03.2022. **Accepted** 30.01.2023.

**Т**отальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) относится к критическим цианотическим врожденным порокам сердца. Данный порок требует облигатного хирургического лечения, в особенности при обструкции легочного венозного кровотока, что определяет раннюю манифестацию критических нарушений гемодинамики и оксигенации, типичной для ТАДЛВ. Совершенствование хирургического лечения ТАДЛВ способствовало улучшению результатов и значительному снижению госпитальной летальности [1, 2]. В литературе представлено большое количество факторов риска, влияющих на результат оперативного лечения и его исход. В настоящей работе мы представляем собственные непосредственные результаты хирургического лечения изолированного ТАДЛВ, анализируемые сквозь призму комплексной оценки факторов риска оперативного лечения ТАДЛВ в госпитальном периоде.

## Материал и методы

В настоящее время неинвазивное клиническое ретроспективное мультицентровое исследование были включены 164 пациента, оперированные по поводу изолированного ТАДЛВ с 2001 по 2020 г. в ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края» (г. Краснодар), ФГБУ ФЦВМТ Минздрава России (г. Калининград), ФГБУ ФЦССХ (г. Красноярск), СПб ГБУЗ ДГМ КСЦ ВМТ (г. Санкт-Петербург) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург). В исследование вошли 76 (46,3%) пациентов с I типом, 46 (28,1%) пациентов со II типом, 32 (19,5%) пациента с III типом и 10 (6,1%) пациентов с IV типом порока в соответствии

с классификацией D.R. Darling [3]. Дооперационные данные возраста, массы тела и сатурации представлены в табл. 1.

Возраст пациентов варьировал, однако необходимо отметить, что в большинстве случаев сроки госпитализации больных соответствовали первым 3 мес жизни – 130 детей (79,3%), из которых 77 (46,9%) пациентов – новорожденные. Признаки дооперационной обструкции легочного венозного кровотока были выявлены у 71 (43,3%) ребенка, в 86 (52,4%) случаях пациенты госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), из которых 59 пациентам требовалось проведение дооперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), 33 пациентам – дооперационной инотропной поддержки. Госпитальная летальность определялась как неблагоприятный (летальный) исход оперативного вмешательства, наступивший в пределах 30 сут после хирургической коррекции порока.

В работе был проведен комплексный анализ влияния дооперационных и интраоперационных количественных и качественных факторов на течение раннего послеоперационного периода и непосредственные результаты хирургического лечения порока. Количественные параметры анализа отражались в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение, медианы, нижнего и верхнего квартилей. Качественные параметры отражены в абсолютных значениях и процентных долях. Проверка нормальности распределения была выполнена с помощью критерия Шапиро–Уилка. В соответствии с распределением и числом наблюдений в группах сопоставление частотных характеристик качественных показателей выполнялось с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, количественных

**Таблица 1.** Дооперационные количественные показатели пациентов с тотальным аномальным дренажем легочных вен

| Показатель     | Mean $\pm$ SD     | Min–max | Mediana (LQ; UQ) |
|----------------|-------------------|---------|------------------|
| Возраст, дни   | 109,7 $\pm$ 422,1 | 1–4901  | 34 (14; 83)      |
| Масса тела, кг | 4,4 $\pm$ 3,1     | 2,4–35  | 3,8 (3,3; 4,7)   |
| Сатурация, %   | 81 $\pm$ 9        | 45–98   | 82 (77; 86)      |

Таблица 2. Хирургические методики, использованные при коррекции тотального аномального дренажа легочных вен

| Тип оперативного вмешательства                                                                                 | n  | %    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|
| Верхний доступ (по B.L. Tucker)                                                                                | 29 | 17,7 |
| Биатриальный доступ (по H.B. Shumacker)                                                                        | 40 | 24,4 |
| Внутрипредсердный туннель с переводом легочных вен в левое предсердие                                          | 45 | 27,4 |
| Ретрокардиальный доступ                                                                                        | 13 | 7,9  |
| Трансатриальный-транссептальный доступ                                                                         | 19 | 11,6 |
| Реконструкция бассейна верхней полой вены без/с рассечением атриокавального устья, в том числе операция Warden | 6  | 3,7  |
| Комбинированная хирургическая техника                                                                          | 12 | 7,3  |

Таблица 3. Интраоперационные данные пациентов с тотальным аномальным дренажем легочных вен

| Показатель                                                | Mean±SD      | Min-max | Me (LQ; UQ)      |
|-----------------------------------------------------------|--------------|---------|------------------|
| Длительность оперативного вмешательства, мин              | 171,63±53,04 | 90–340  | 159,5 (130; 200) |
| Продолжительность экстракорпорального кровообращения, мин | 86,13±33,89  | 26–202  | 79 (58; 106)     |
| Время пережатия аорты, мин                                | 42,29±20,71  | 16–115  | 38 (25; 56)      |
| Гипотермия, °C                                            | 25,94±6,35   | 18–35   | 28 (18; 32)      |

параметров осуществлялось с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и модуля ANOVA, для выявления и оценки взаимосвязи количественных показателей – коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $p>0,3$ ). Прогностическая значимость и пороговые критерии для факторов риска смертности определялись с помощью метода построения «классификационных деревьев» (classification trees). Риск развития неблагоприятного исхода (OR) вычислялся по стандартным формулам доказательной медицины. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считалась величина  $p<0,05$ . Статистическая обработка выполнялась с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10).

## Результаты

Во всех 164 случаях пациентам было выполнено оперативное лечение ТАДЛВ в условиях искусственного кровообращения. В 16 (9,8%) случаях

пациентам первично была проведена баллонная атриосептостомия. Оперативные техники, использованные при коррекции порока, представлены в табл. 2.

Циркуляторный арест в условиях глубокой гипотермии применялся в 40 (24,4%) случаях. В подавляющем большинстве наблюдений (95,7%) вертикальная вена (при ее наличии) лигировалась. При восстановлении герметичности межпредсердной перегородки только у 23 (14%) пациентов была оставлена фистула диаметром 3–4 мм. Данные интраоперационного периода представлены в табл. 3.

Анализ оценки влияния количественных и качественных дооперационных факторов позволило определить статистически достоверные факторы тяжести течения раннего послеоперационного периода, которые представлены в табл. 4.

Уровень госпитальной летальности составил 3,65% (6/164). Для определения факторов риска госпитальной летальности был проведен анализ ряда дооперационных и интраоперационных фак-

Таблица 4. Влияние дооперационных количественных и качественных факторов на послеоперационный период

| Показатель                                   | Искусственная вентиляция легких | Интродоп-поддержка | ICU (пребывание в ОРИТ) | Общая госпитализация |
|----------------------------------------------|---------------------------------|--------------------|-------------------------|----------------------|
|                                              | p                               | p                  | p                       | p                    |
| <i>Количественные дооперационные факторы</i> |                                 |                    |                         |                      |
| Возраст, дни                                 | <0,001                          | <0,001             | <0,001                  | 0,42                 |
| Масса тела, кг                               | <0,001                          | <0,001             | <0,001                  | 0,37                 |
| <i>Качественные дооперационные факторы</i>   |                                 |                    |                         |                      |
| Обструкция легочных вен до операции          | 0,008                           | 0,006              | 0,01                    | 0,25                 |
| Экстренная госпитализация                    | <0,001                          | <0,001             | 0,001                   | 0,11                 |
| Искусственная вентиляция легких до операции  | <0,001                          | 0,002              | <0,001                  | 0,02                 |
| Интродоп-поддержка до операции               | 0,03                            | 0,04               | 0,005                   | 0,36                 |

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 5. Факторы риска госпитальной летальности у пациентов с тотальным аномальным дренажем легочных вен

| Дооперационный фактор риска                               | OR   | 95% ДИ    | p     |
|-----------------------------------------------------------|------|-----------|-------|
| Предоперационная обструкция легочных вен                  | 18,5 | 1+335,1   | 0,01  |
| Экстренная госпитализация в стационар                     | 12,6 | 0,7+228,8 | 0,04  |
| Необходимость искусственной вентиляции легких до операции | 25,6 | 1,4+463,6 | 0,003 |
| Необходимость инотропной поддержки до операции            | 8,8  | 1,5+50,9  | 0,01  |

Примечание. OR – риск развития неблагоприятного исхода; ДИ – доверительный интервал.

торов. При изучении дооперационных факторов выявлено, что предоперационная обструкция легочного венозного кровотока, экстренная госпитализация пациента, необходимость дооперационной ИВЛ и инотропной поддержки увеличивают риск госпитальной летальности (табл. 5).

При оценке массы тела, возраста на момент операции, а также анатомического типа порока и типа оперативного вмешательства в качестве факторов, влияющих на летальность, достоверных различий в уровне госпитальной летальности при изолированном учете данных факторов получено не было ( $p > 0,05$ ). При оценке интраоперационных факторов риска госпитальной летальности было показано, что продолжительность оперативного вмешательства относится к факторам, достоверно увеличивающим риск госпитальной летальности ( $p < 0,01$ ), тогда как влияния других интраоперационных факторов на госпитальную летальность, включая время пережатия аорты и продолжительность искусственного кровообращения, выявлено не было. Расчет пороговых значений данного фактора показал, что время оперативного вмешательства более 195 мин увеличивает риск летального исхода в 11,1 раза (OR = 11,1; 95% ДИ 1,2–102,4).

В результате для проведения комплексного анализа было отобрано 5 показателей, принципиально важных для оценки риска смертности (дооперационная обструкция легочного венозного кровотока, характер госпитализации, дооперационная ИВЛ, дооперационная инотропная поддержка, длительность оперативного вмешательства). OR для всех представленных показателей существенно более 2, что свидетельствует об их принципиальной значимости. При анализе различных сочетаний выявленных факторов были получены следующие результаты. В случае когда дооперационная обструкция, экстренная госпитализация и дооперационная ИВЛ не сочетаются, летальность отсутствовала, тогда как при их сочетании, но в отсутствие 2 других факторов уровень летальности составил 8,3%. При сочетании 3 указанных факторов с длительностью оперативного вмешательства более 195 мин уровень летальности при данной комбинации факторов риска составил уже 11,1%.

В случае сочетания 3 указанных факторов с фактором дооперационной инотропной поддержки летальность отсутствовала. Исходя из

полученных данных наличие дооперационной обструкции, экстренная госпитализация, дооперационная ИВЛ, а также длительность оперативного вмешательства  $> 195$  мин достоверно увеличивают долю летальных исходов ( $p = 0,012$ ), OR=33,5 (95% ДИ 1,55–723,33).

Сочетание всех 5 факторов является наиболее неблагоприятным, при котором доля летальных исходов максимальна и составила 30,8% при общей летальности 3,7%, с достоверным увеличением доли умерших ( $p < 0,001$ ), OR=123,6 (95% ДИ 6,19–2471,1).

## Обсуждение

Начальные этапы становления хирургии ТАДЛВ сопровождались крайне высоким уровнем госпитальной летальности, варьируя от 57 до 71% [4–6]. Накопление опыта и совершенствование хирургической техники и методов обеспечения вмешательств на открытом сердце позволили значительно снизить уровень госпитальной летальности, который в настоящее время не превышает 5% [1].

В литературе представлены данные анализа факторов, ассоциированных с риском госпитальной летальности, проводимого в разные годы. Среди данных факторов представлены анатомический тип порока [7, 8], дооперационная обструкция легочного венозного кровотока [7], пол пациента, дооперационная сердечная недостаточность, кризы легочной гипертензии [8]. Однако в литературе представлена и иная, противоположная точка зрения на указанные факторы риска госпитальной летальности. По мнению K. Vando и соавт. [9], дооперационная легочная гипертензия и обструкция легочных вен могут считаться факторами риска ранней летальности, однако значение этих факторов со временем уменьшается, тогда как тип ТАДЛВ существенным фактором риска не является. Данной точки зрения придерживается и J.A. Hyde и соавт. [10], которые также полагают, что тип порока не влияет на исход.

Оценка значения интраоперационных факторов риска госпитальной летальности показала, что длительное время искусственного кровообращения (более 65 мин) отражает в большей степени интраоперационные сложности, тогда как выраженная обструкция легочного венозного возврата остается

фактором риска госпитальной летальности при коррекции ТАДЛВ у новорожденных [11]. Мнение авторов относительно значимости экстренного оперативного вмешательства как фактора госпитальной летальности разделилось. Ряд авторов полагают, что данный фактор является актуальным фактором риска госпитальной летальности среди новорожденных с ТАДЛВ [11–13], тогда как существует и обратная точка зрения [14]. Как мы видим, при достаточно большом количестве факторов риска госпитальной летальности ряд из них имеет в определенной степени историческую ценность, в других случаях нет общего мнения относительно значимости того или иного фактора. В нашей работе был проведен анализ дооперационных и интраоперационных факторов, ассоциированных с тяжелым течением раннего послеоперационного периода и риском госпитальной летальности. В результате проведенного анализа было показано, что дооперационная обструкция легочного венозного кровотока, экстренный характер госпитализации пациента, необходимость в ИВЛ и инотропной поддержке на дооперационном этапе со статистической достоверностью оказывали влияние на тяжесть течения раннего послеоперационного периода и ассоциированы с увеличением риска госпитальной летальности. Необходимо отметить, что возраст и масса тела пациентов также взаимосвязаны с тяжестью течения раннего послеоперационного периода, однако традиционно рассматриваемые в качестве фактора риска неонатальный возраст и низкая масса тела самостоятельными факторами риска госпитальной летальности считаться не могут (нижняя граница 95% ДИ <1). Также необходимо отметить, что ни анатомический

тип порока, ни тип хирургического вмешательства при коррекции ТАДЛВ не оказывали статистически достоверного влияния на уровень госпитальной летальности ( $p>0,05$ ).

Среди интраоперационных факторов данными свойствами обладает продолжительность оперативного вмешательства, которая относится к факторам, достоверно увеличивающим риск госпитальной летальности. Степень риска была рассчитана для каждого фактора в отдельности, однако ситуация, при которой у пациента имеется 1 изолированный фактор риска, ассоциированный с госпитальной летальностью, достаточно редка на практике. Как правило, у пациента имеет место более 1 фактора риска госпитальной летальности, что определяет комплексность их влияния. В соответствии с этим умозаключением нами была проведена комплексная оценка влияния факторов риска госпитальной летальности. Согласно полученным результатам анализа, были выделены 5 ключевых факторов (4 – дооперационные, 1 – интраоперационный), которые являются факторами риска госпитальной летальности, а их комбинации определяют уровень госпитальной летальности. При оценке массы тела, возраста на момент операции, а также анатомического типа порока и типа оперативного вмешательства в качестве факторов, влияющих на летальность, достоверных различий уровня летальности при изолированном учете получено не было ( $p>0,05$ ). Анализ данных показателей в комплексе с 5 ключевыми факторами показал, что они не имеют самостоятельного значения, уровень госпитальной летальности с учетом значений этих показателей распределяется по уже описанным выше комбинациям факторов.

## Литература/References

1. Kirshborn P.M., Myung R.J., Gaynor J.W., Ittenbach R.F., Paridon S.M., DeCampi W.M. et al. Preoperative pulmonary venous obstruction affects long-term outcome for survivors of total anomalous pulmonary venous connection repair. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 1618–20.
2. Harada T., Nakano T., Oda S., Kado H. Surgical results of total anomalous pulmonary venous connection repair in 256 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019; 28: 421–6.
3. Darling R.C., Rothney W.B., Craig J.M. Total pulmonary venous drainage into the right side of the heart: report of 17 autopsied cases not associated with other major cardiovascular anomalies. *Lab Invest.* 1957; 6: 44–64.
4. Clarke D.R., Stark J., De Leval M., Pincott J.R., Taylor J.F.N. Total anomalous pulmonary venous drainage in infancy. *Br Heart J.* 1977; 39: 436–44.
5. Stegmann T., Oelert H., Reichelt W., Trenkler G., Kallfelz H.C., Borst H.G. Total anomalous pulmonary venous connection: surgical treatment in 35 infants. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1981; 29 (5): 299–302.
6. Hawkins J.A., Clark E.B., Doty D.B. Total anomalous pulmonary venous connection. *Ann Thorac Surg.* 1983; 36 (5): 548–60.
7. Yee E.S., Turley K., Hsieh W.R., Ebert P.A. Infant total anomalous pulmonary venous connection: factors influencing timing of presentation and operative outcome. *Circulation.* 1987; 76 (3 pt 2): III83–7.
8. Lincoln C.R., Rigby M.L., Mercanti C., Al-Faghih M., Joseph M.C., Miller G.A., et al. Surgical risk factors in total anomalous pulmonary venous connection. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 608–11.
9. Bando K., Turrentine M.W., Ensing G.J., Sun K., Sharp T.G., Sekine Y., et al. Surgical management of total anomalous pulmonary venous connection. Thirty-year trends. *Circulation.* 1996; 94 (9 suppl): II12–6.
10. Hyde J.A., Stumper O., Barth M.J., Wright J.G., Silove E.D., deGiovanni J.V., et al. Total anomalous pulmonary venous connection: Outcome of surgical correction and management of recurrent venous obstruction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 15: 735–40.
11. Yong M.S., d'Udekem Y., Robertson T., Horton S., Dronavalli M., Brizard C., et al. Outcomes of surgery for simple total anomalous pulmonary venous drainage in neonates. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91 (6): 1921–7.
12. Karamliou T. Factors associated with mortality and reoperation in 377 children with total anomalous pulmonary venous connection. *Circulation.* 2007; 115: 1591–8.
13. Wu C.L., Kan C.D., Wu J.M., et al. Risk factors of total anomalous pulmonary venous connection surgery. *Pediatr Health Res.* 2016; 1 (1): 1–7.
14. Serraf A., Bruniaux J., Lacour-Gayet F., et al. Obstructed total anomalous pulmonary venous return. Toward neutralization of a major risk factor. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991; 101: 601–6.



# Результаты лапароскопических и робот-ассистированных антирефлюксных оперативных вмешательств при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Овчинникова Ульяна Романовна – студент V курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)  
E-mail: ulinopulinor@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-6416-9070>

## Ключевые слова:

грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; антирефлюксная хирургия; лапароскопическая фундопликация; робот-ассистированная фундопликация

Шестаков А.Л.<sup>1</sup>, Ерин С.А.<sup>2</sup>, Гололобов Г.Ю.<sup>2,3</sup>, Бурмистров А.И.<sup>4</sup>, Овчинникова У.Р.<sup>3</sup>, Чичерина М.А.<sup>3</sup>, Юркулиев Н.А.<sup>2</sup>, Гадлевский Г.С.<sup>3</sup>, Дибиров М.Д.<sup>2</sup>, Галлямов Э.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», 127206, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115093, г. Москва, Российская Федерация

Лапароскопическая фундопликация является «золотым стандартом» в хирургическом лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Робот-ассистированный вариант вмешательства является перспективным направлением развития стандартной лапароскопической методики.

**Цель** – сравнение результатов стандартного лапароскопического и робот-ассистированного подхода в лечении больных с ГПОД и рефлюкс-эзофагитом; оценка преимуществ роботизированной технологии с позиции эффективности лечения и удобства выполнения вмешательства со стороны хирургов.

**Материал и методы.** В период с октября 2016 г. по август 2022 г. на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого» прооперированы 512 больных с верифицированной ГЭРБ на фоне ГПОД. В группы исследования вошли пациенты, которым была выполнена робот-ассистированная лапароскопическая фундопликация (РАЛФН) на платформе DaVinci Si (Intuitive Surgical Inc., США) – основная группа (154 пациента, 30%) и лапароскопическая фундопликация (ЛФН) – группа контроля (358 пациентов, 70%). Всем пациентам выполнялась фундопликация по Ниссену с формированием свободной короткой манжеты (по типу short floppy Nissen). Группой авторов проведено сравнение интра- и послеоперационных результатов лечения, а также анкетирование специалистов с целью объективизации восприятия хирургами оперативных техник.

**Результаты.** Интраоперационные осложнения выявлены у 4 (2,6%) пациентов основной группы и 19 (5,3%) пациентов группы контроля. Медиана продолжительности операции составила 120 мин (70–150 мин) при выполнении РАЛФН и 90 мин (70–160 мин) при выполнении ЛФН, медиана интраоперационной кровопотери – 110 (50–300 мл) и 135 мл (80–600 мл) соответственно. Интраоперационных конверсий доступа и летальных исходов не было. Послеоперационные осложнения 3b степени по шкале Clavien–Dindo наблюдались у 1 пациента (0,6%) в основной группе и у 4 (1,1%) в группе контроля. Средние сроки стационарного лечения составили

3,8 сут в основной группе и 3,6 сут в контрольной группе, с медианой 3 сут в обеих группах. Все пациенты находились под диспансерным наблюдением в течение 1 года после хирургического вмешательства, оценка непосредственных результатов с положительной динамикой в обеих группах. Анализ качества жизни пациентов по GERD-Q демонстрировал средний балл 3,2 в обеих группах. Согласно опроснику GSRS, после операции пациенты не предъявляли жалоб на абдоминальную боль, диарею и обстипацию, что обеспечило средний балл по позициям равным 1,0. Результаты анкетирования оперирующих хирургов продемонстрировали наиболее высокую оценку робот-ассистированной техники, особенно по параметрам качества экспозиции и степени утомляемости во время операции. Медиана сроков наблюдения за пациентами основной группы составила 13 мес, за пациентами группы контроля – 19 мес. По данным на 2022 г., зафиксировано 6 рецидивов в основной группе и 17 рецидивов в группе контроля, обеспечив 4,5% общих рецидивов.

**Заключение.** Современные малоинвазивные технологии с использованием лапароскопического и робот-ассистированного подхода обеспечивают оптимальные результаты лечения больных ГПОД и ГЭРБ. Технические аспекты формирования фундопликационной манжеты должны быть стандартизированы независимо от вида доступа. Робот-ассистированная техника обеспечивает достоверные преимущества с позиции комфорта оператора.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Шестаков А.Л., Ерин С.А., Гололобов Г.Ю., Бурмистров А.И., Овчинникова У.Р., Чичерина М.А., Юркулиев Н.А., Гадлевский Г.С., Дибиров М.Д., Галлямов Э.А. Результаты лапароскопических и робот-ассистированных антирефлюксных оперативных вмешательств при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 92–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-92-103>

Статья поступила в редакцию 16.09.2022. Принята в печать 30.01.2023.

## The results of laparoscopic and robot-assisted antireflux surgeries for hiatal hernia and gastroesophageal reflux disease

Shestakov A.L.<sup>1</sup>, Erin S.A.<sup>2</sup>, Gololobov G.Yu.<sup>2,3</sup>, Burmistrov A.I.<sup>4</sup>, Ovchinnikova U.R.<sup>3</sup>, Chicherina M.A.<sup>3</sup>, Yurkuliev N.A.<sup>2</sup>, Gadlevskiy G.S.<sup>3</sup>, Dibirov M.D.<sup>2</sup>, Galliamov E.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, 127206, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky, Ministry of Health of the Russian Federation, 115093, Moscow, Russian Federation

Laparoscopic fundoplication is the standard in treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) and hiatal hernia (HH). The robot-assisted access option is the trend of development of the standard laparoscopic technique.

**Aim.** Comparison of the results of standard laparoscopic and robot-assisted treatment of patients with HH and reflux esophagitis; assessment of the advantages of robotic technology from the position of the effectiveness of treatment and from the position of the convenience of performing the intervention by surgeons.

**Material and methods.** From October 2016 to August 2022 512 patients with verified GERD on the background of HH were operated in City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky. The study groups included the patients who underwent robot-assisted fundoplication on DaVinci platform (the main group – 154 patients, 30%) and standard laparoscopic fundoplication (the control group – 358 patients, 70%). All patients underwent Nissen fundoplication with the formation of a free short wrap ("short floppy" Nissen wrap). The authors compared the intraoperative and postoperative treatment results, as well as the survey of specialists to objectify the perception of surgical techniques by the surgeons.

## CORRESPONDENCE

Ulyana R. Ovchinnikova – 5<sup>th</sup> year Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Moscow, Russian Federation)  
E-mail: [ulinoputinop@gmail.com](mailto:ulinoputinop@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-6416-9070>

## Keywords:

hiatal hernia; antireflux surgery; laparoscopic fundoplication; robot-assisted fundoplication

**Results.** Intraoperative complications were observed in 4 (2.6%) patients of the main group and 19 (5.3%) patients of the control group. The median duration of the surgery was 120 (70–150) minutes for robotic fundoplication and 90 (70–160) minutes for laparoscopic fundoplication. The median blood loss was 110 (50–300) ml in the main group and 135 (80–600) ml in the control group. There were no intraoperative access conversions or deaths. Postoperative complications according of grade 3b to Clavien–Dindo scale were observed in 1 (0.6%) patient in the main group and 4 (1.1%) patients in the control group. The average duration of inpatient treatment was 3.8 days in the main group and 3.6 days in the control group. All patients underwent follow-up dispensary monitoring for 1 year after surgery. The immediate results of the surgical treatment based on control studies showed positive long-term dynamics in long term in patients of both groups. Analysis of the life quality of patients according to GERD-Q showed an average score of 3.2 in both groups. According to the GSRS, patients had no complaints of abdominal pain, diarrhea and constipation providing a mean score of 1.0 in both study groups. The results of a survey of the surgeons showed the highest assessment of robot-assisted technology, especially in terms of exposure quality and fatigue during surgery. The median follow-up period for patients in the main group was 13 months, for patients in the control group – 19 months. As of 2022, there were 6 recurrences in the main group and 17 relapses in the control group, providing a total number of recurrences of 4.5%.

**Conclusion.** Modern minimally invasive technologies using laparoscopic and robot-assisted approaches provide optimal results in the treatment of patients with HH and GERD. The technical aspects of the formation of the fundoplication cuff should be standardized, regardless of the type of access. Robot-assisted technology provides a clear advantage in terms of operator comfort.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Shestakov A.L., Erin S.A., Gololobov G.Yu., Burmistrov A.I., Ovchinnikova U.R., Chicherina M.A., Yurkuliev N.A., Gadlevskiy G.S., Dibirov M.D., Galliamov E.A. The results of laparoscopic and robot-assisted antireflux surgeries for hiatal hernia and gastroesophageal reflux disease. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023; 11 (1): 92–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-92-103> (in Russian)

**Received** 16.09.2022. **Accepted** 30.01.2023.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по распространенности занимает первое место среди всех гастроэнтерологических заболеваний, на изжогу жалуются 18–46% населения развитых стран, в том числе России [1]. Среди пациентов с длительно текущей ГЭРБ воспалительные изменения в пищеводе (катаральный рефлюкс-эзофагит, эрозии и язвы пищевода) выявляются в 45–80% случаев, у 10–35% больных – тяжелый эзофагит [2].

Ввиду высокой частоты развития рецидива заболевания в ранние сроки после прекращения консервативной терапии, а также рефрактерности к антисекреторному лечению у ряда больных хирургические вмешательства являются востребованным методом лечения ГЭРБ и грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Непосредственными показаниями к хирургическому лечению служат рефрактерное к антисекреторной терапии течение ГЭРБ, подтвержденное суточным внутрипросветным pH-мониторингом [3, 4], в первую очередь непереносимость ингибиторов протонной помпы (ИПП), а также низкий комплаенс

пациентов [5, 6]. Показаниями к оперативному лечению являются осложнения ГЭРБ (тяжелый эзофагит, пептическая стриктура пищевода, пищевод Барретта), а также, по мнению ряда авторов, внепищеводные проявления рефлюкса (хронический кашель, манифестация бронхиальной астмы, висцерокардиальный синдром) [7–9]. Возможна сочетанная коррекция ГЭРБ в случае выявления заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, требующих хирургического лечения [10].

Лапароскопическая фундопликация (ЛПФ) на протяжении многих лет является «золотым стандартом» в лечении ГПОД и ГЭРБ. В последние годы альтернативой этой методике все активнее выступает робот-ассистированная фундопликация с применением хирургического комплекса Da Vinci. В настоящее время в мире накоплен небольшой опыт применения роботизированных хирургических комплексов в лечении этих пациентов, преимущества указанных методик неоднозначны и активно обсуждаются, что сделало актуальным настоящее исследование.



Таблица 1. Основные характеристики групп исследования

| Показатель                                          | Основная группа (n=154) | Группа контроля (n=358) |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Возраст ( $M \pm SD$ ), годы                        | 45,7 $\pm$ 7,1          | 44,1 $\pm$ 5,9          |
| Пол                                                 |                         |                         |
| - мужской, n (%)                                    | 63 (41,0%)              | 136 (38,0%)             |
| - женский, n (%)                                    | 91 (59,0%)              | 222 (62,0%)             |
| Индекс массы тела ( $M \pm SD$ ), кг/м <sup>2</sup> | 26,1 $\pm$ 3,3          | 27,3 $\pm$ 4,8          |
| Статус по ASA                                       |                         |                         |
| - 1, n (%)                                          | 73 (47,4%)              | 143 (40,0%)             |
| - 2, n (%)                                          | 81 (52,6%)              | 215 (60,0%)             |

## Материал и методы

В исследовании проведена ретроспективная оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения 512 пациентов, оперированных с использованием малоинвазивных антирефлюксных технологий в период с октября 2016 по август 2022 г. на базе ГБУЗ ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ. Диагноз был установлен на основании данных анамнеза, жалоб, данных лабораторных и инструментальных исследований. В исследование включены пациенты с верифицированной ГЭРБ на фоне ГПОД, не поддающейся консервативной медикаментозной терапии в течение длительного времени, при наличии показаний к плановому хирургическому вмешательству. Дополнительными критериями включения пациентов в исследование являлись высокая комплаентность пациента и наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование были включены пациенты с основным диагнозом скользящей ГПОД, т.е. грыжей 1-го типа по классификации SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, 2013) [11]. Таким образом, в группы исследования вошли пациенты, которым была выполнена робот-ассистированная лапароскопическая фундопликация (РАЛФН) на платформе DaVinci Si (Intuitive Surgical Inc., США) – основная группа [154 (30,0%) пациента] и ЛФН – группа контроля [358 (70,0%) пациентов] по поводу скользящей аксиальной ГПОД. Всем пациентам выполнялась фундопликация по Ниссену с формированием свободной короткой манжеты (по типу short floppy Nissen).

**Характеристика групп исследования.** Основные характеристики групп исследования подробно представлены в табл. 1. В обеих группах преобладали пациенты женского пола (в соотношении 1,5:1), в подавляющем большинстве трудоспособного возраста. Достоверных различий между группами по основным параметрам, таким как средний возраст, индекс массы тела (ИМТ), тяжесть сопутствующих заболеваний по шкале ASA, получено не было ( $p > 0,05$ ).

В клинической картине у пациентов обеих групп преобладали симптомы диспепсии, возникающие после употребления пищи, при наклоне

и в ночное время. Боли различной интенсивности и локализации отмечали более 80% больных, симптомы дисфагии – более 10% (в том числе постоянного характера), более 40% больных предъявляли жалобы на потерю массы тела и появление ощущения слабости. Статистически достоверных различий по частоте встречаемости различных клинических проявлений в исследуемых группах не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При анализе интеркуррентной патологии полиморбидное состояние было отмечено у 306 (59,8%) больных общей группы. Чаще всего в обеих группах регистрировались заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем [хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, бронхиальная астма].

По данным анамнеза, четверть больных в обеих группах лечились консервативно, без положительной динамики, в сроки от 3 до 10 лет и более, при этом у части пациентов в указанные сроки сформировались осложнения ГЭРБ и рефлюкс-эзофита, включая развитие метаплазии нижней трети пищевода (пищевода Барретта) у 10 (6,5%) пациентов основной группы и 30 (8,4%) пациентов контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

Больные исследуемых групп с целью объективизации диагноза были обследованы по единому протоколу предоперационного диагностического обследования, направленного на уточнение вида ГПОД, характеристики ГЭРБ и рефлюкс-эзофита, а также наличия и степени тяжести осложнений [рентгенографическое исследование пищевода и желудка с пероральным контрастированием, диагностическая эзогастроуденоскопия (ЭГДС), 24-часовой pH-мониторинг, при необходимости – компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки]. На основании результатов обследования показаниями к выполнению антирефлюксных вмешательств в группах исследования явились аксиальные и гигантские субтотальные ГПОД, а также выраженные воспалительные изменения пищевода (эрозивный, эрозивно-фибринозный и эрозивно-геморрагический эзофагит) как следствие рефлюксэзофита.

**Хирургическая техника.** Хирургическое вмешательство, направленное на формирование сво-



бодной короткой манжеты (по типу short floppy Nissen) выполнялось в обеих группах по единой схеме. Схема расположения троакаров при лапароскопической операции представлена на рис. 1, для робот-ассистированной операции – на рис. 2.

Малый сальник мобилизовали до ПОД с дальнейшим выделением ножек ПОД и абдоминального отдела пищевода (рис. 3). Грыжевой мешок отсекали по контуру ножек ПОД с одновременным выделением его из средостения вместе с жировой тканью. При диссекции передней стенки пищевода в средостении важным этапом считали визуализацию блуждающих нервов.

Далее пересекали диафрагмально-фундальную связку до верхнего полюса селезенки. Заднюю крурорафию Z-образными швами выполняли на тонком назогастральном зонде (при необходимости дополняли передней крурорафией), ушивая ПОД до диаметра пищевода и фиксируя его к правой и левой ножкам диафрагмы (рис. 4).

Формировали свободную короткую фундопликационную манжету по типу short floppy Nissen протяженностью не более 20 мм (рис. 5).

При формировании манжеты ее фиксировали к пищеводу во избежание ее соскальзывания в послеоперационном периоде (рис. 6).

При необходимости дренаж в поддиафрагмальное пространство устанавливается через троакар в левом подреберье, дренаж в средостение – через эпигастральный доступ. В конце операции назогастральный зонд удаляли.

В послеоперационном периоде прием жидкости *per os* начинали с 1-х суток после операции, полноценное питание возобновлялось на 2-е сутки после операции.

**Критерии оценки.** Для реализации целей и задач исследования была проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения больных. Оценивались частота и характер интраоперационных осложнений, летальных исходов и конверсий доступа, продолжительность оперативного вмешательства, интраоперационная кровопотеря (количество жидкости в аспираторе с учетом использованного раствора). Для оценки течения раннего послеоперационного периода изучали частоту развития и характер ранних послеоперационных осложнений по унифицированной шкале Clavien–Dindo [12], частоту развития и степень тяжести послеоперационной дисфагии по градации G. Wetscher, сроки госпитализации.

Отдаленные результаты оперативного лечения оценивали через 1, 3, 6 и 12 мес после операции. В качестве критериев оценки были использованы клинические параметры, данные инструментального обследования, показатели качества жизни. Контроль течения послеоперационного периода осуществлялся посредством проведения рН-

метрии, ЭГДС, рентгенологического исследования пищевода и желудка, а также анкетирования с использованием специальных опросников.

Для объективизации периоперационного статуса был использован опросник GSRs (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) в русскоязычной версии. С целью более детальной оценки проявлений рефлюкса в послеоперационном периоде был использован опросник GERD-Q (GastroEsophageal Reflux Disease) в русскоязычной версии. Послеоперационное инструментальное исследование включало в себя выполнение диагностической ЭГДС (через 2, 6 и 12 мес) с оценкой состояния слизистой оболочки пищевода по классификации Savary–Miller (1978), рентгенологического исследования пищевода и желудка с пероральным контрастированием (через 3, 6 и 12 мес), а также 24-часового рН-мониторинга (в сроки от 6 до 12 мес).

В качестве второго направления исследования с целью объективизации восприятия хирургами различных оперативных техник при выполнении антирефлюксных хирургических вмешательств было проведено их анкетирование с использованием специального теста с выставлением балльной оценки.

**Статистический анализ.** Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета статистических программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, США) и прикладных программ Statistica 13.2 (Dell inc., США). При сравнении групп по анализируемым параметрам проверялась нулевая статистическая гипотеза об отсутствии различий между ними. Пороговый уровень статистической значимости при сравнении результатов равнялся 0,05 (при  $p < 0,05$  результат является статистически достоверным). При статистической обработке результаты лечения пациентов оценивали по количественным и качественным признакам (где количественные переменные – средние величины с расчетом стандартных отклонений или минимумов и максимумов; качественные переменные – абсолютные и относительные частоты в %). Для сравнения категориальных данных был использован точный критерий Фишера, непрерывные переменные сравнивались с помощью критерия Стьюдента.

## Результаты

Всем пациентам была выполнена фундопликация по Ниссену: робот-ассистированная – 154 (30,0%) пациентам, лапароскопическая – 358 (70,0%) пациентам. Медиана кровопотери при робот-ассистированном вмешательстве была меньше, чем при выполнении стандартной лапароскопической операции (110 против 135 мл соответ-

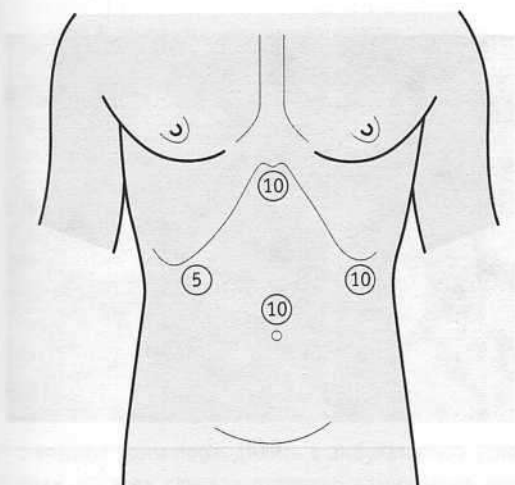


Рис. 1. Схема расположения троакаров при выполнении лапароскопической фундопликации

Fig. 1. Trocars position for laparoscopic fundoplication

ственно). Средняя продолжительность лапароскопических операций составила 90 мин (70–160 мин), робот-ассистированных – 120 мин (70–150 мин), при этом этап докинга и настройки консоли робота Da Vinci занимал в среднем 10 мин.

Интраоперационные осложнения выявлены у 4 (2,6%) пациентов основной группы и у 19 (5,3%) пациентов группы контроля. Среди интраоперационных осложнений отмечались ранение селе-

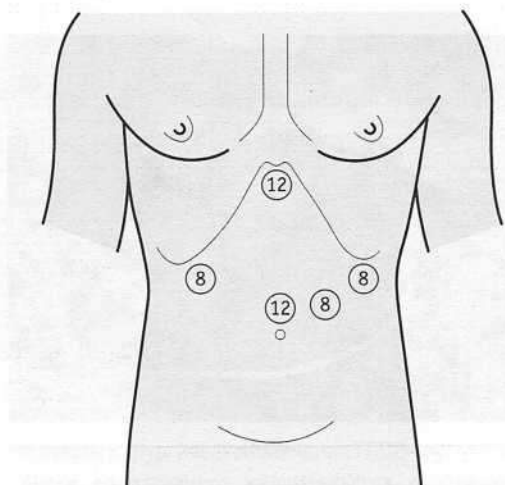


Рис. 2. Схема расположения троакаров при выполнении робот-ассистированной фундопликации

Fig. 2. Trocars position for robot-assisted fundoplication

зенки (гемостаз достигнут с помощью коагуляции и механического гемостаза), десерозирование стенки желудка (ушито интраоперационно), ранение печени (выполнена установка гемостатической губки в месте повреждения, интраоперационно достигнут полный гемостаз), ранение плевральной полости при работе с гигантскими грыжами ПОД (дефект плевры ушит интраоперационно, установлен дренаж плевральной полости). Таким



А (А)



Б (Б)

Рис. 3. Выделение основания правой и левой ножек пищевода диафрагмы: А – при лапароскопической фундопликации; Б – при робот-ассистированной фундопликации

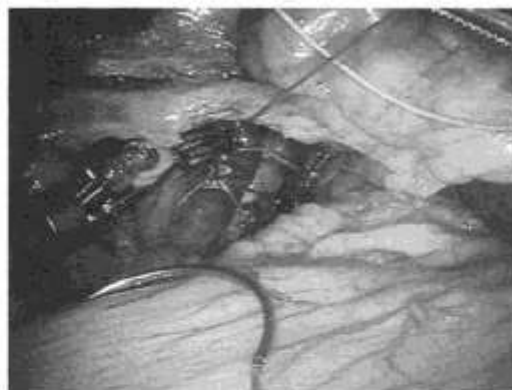
Fig. 3. Exposure of the right and left crus of the diaphragm: А – for laparoscopic fundoplication; Б – for robot-assisted fundoplication



**Рис. 4.** Задняя крурорафия Z-образными швами:  
А – при лапароскопической фундопликации;  
Б – при робот-ассистированной фундопликации



А (А)



Б (В)

**Fig. 4.** Posterior crurorraphy with Z-shaped sutures:  
A – for laparoscopic fundoplication;  
B – for robot-assisted fundoplication.

**Рис. 5.** Вид фундопликационной манжеты:  
А – после выполнения лапароскопической фундопликации;  
Б – после выполнения робот-ассистированной фундопликации



А (А)



Б (В)

**Fig. 5.** View of the fundoplication wrap:  
A – after laparoscopic fundoplication;  
B – wrap after robot-assisted fundoplication

**Рис. 6.** Фиксация манжеты к пищеводу отдельными узловыми швами:  
А – при лапароскопической фундопликации;  
Б – при робот-ассистированной фундопликации



А (А)



Б (В)

**Fig. 6.** Fixation of the wrap to the esophagus with separate interrupted sutures:  
A – for laparoscopic fundoplication;  
B – for robot-assisted fundoplication

образом, все осложнения были устранены интраоперационно, что не повлияло на дальнейшую оперативную тактику. Конверсий доступа в обеих изучаемых группах не было. Подробное описание интраоперационных параметров отображено в табл. 2.

Послеоперационные осложнения 3b степени по шкале Clavien–Dindo наблюдались у 1 (0,6%) пациента в основной группе (кровотечение из коротких желудочных артерий) и у 4 (1,1%) пациентов в группе контроля (кровотечение из троакарной раны в 2 случаях, острая стресс-язва желудка, фор-

мирование пищевода свища), обеспечив общее число послеоперационных осложнений 0,97%, при этом различия были статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ). Выявленные осложнения потребовали релапароскопии и были купированы. Осложнения IV степени и летальные исходы, связанные с оперативным вмешательством, отсутствовали.

Средние сроки стационарного лечения составили 3,8 сут в 1-й группе и 3,6 сут во 2-й группе, с медианой 3 сут в обеих группах; полученные различия не были статистически достоверны. Дальнейшее наблюдение за больными и снятие швов



Таблица 2. Интраоперационные параметры

| Критерий оценки                                     | Основная группа<br>(n=154) | Группа контроля<br>(n=358) | p     |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| <i>Переменные</i>                                   |                            |                            |       |
| Кровопотеря, мл: медиана (диапазон)                 | 110 (50–300)               | 135 (80–600)               | 0,084 |
| Продолжительность операции, мин: медиана (диапазон) | 120 (70–150)               | 90 (70–160)                | 0,033 |
| <i>Интраоперационные осложнения</i>                 |                            |                            |       |
| Ранение селезенки, абс. (%)                         | 1 (0,6)                    | 5 (1,4)                    | 0,216 |
| Ранение печени, абс. (%)                            | 2 (1,2)                    | 9 (2,5)                    | 0,081 |
| Повреждение медиастинальной плевры, абс. (%)        | 1 (0,6)                    | 3 (0,8)                    | 0,523 |
| Десерозирование стенки желудка, абс. (%)            | 0 (0,0)                    | 2 (0,5)                    | 0,321 |

с кожной раны проводились в амбулаторных условиях, во всех случаях отмечено заживление первичным натяжением.

Оценка непосредственных результатов хирургического вмешательства была проведена на основании выраженности и частоты послеоперационной дисфагии по градации G. Wetscher. Дисфагии тяжелой степени в основной и контрольной группах в раннем послеоперационном периоде не отмечалось. Все пациенты находились под диспансерным наблюдением в течение 1 года после хирургического вмешательства. Оценка эффективности оперативного лечения с использованием 24-часовой pH-метрии продемонстрировала положительную динамику в отдаленные сроки у пациентов обеих групп, показатели были в пределах нормы. Статистических различий между группами не выявлено, кроме параметра самого продолжительного рефлюкса.

Результаты послеоперационной диагностической ЭГДС с оценкой наличия и степени тяжести рефлюкс-эзофагита по классификации Savary-Miller продемонстрировали отсутствие пациентов с эзофагитом III–IV степени в обеих группах; помимо этого, была отмечена тенденция к уменьшению числа больных эзофагитом I и II степени со временем, а также к увеличению числа пациентов без эндоскопических признаков воспаления слизистой пищевода. Более подробно отдаленные ре-

зультаты хирургического лечения ГПОД спустя 6 мес после оперативного вмешательства отображены в табл. 3 (контрольная ЭГДС была выполнена у 142 пациента в обеих группах). На основании данных рентгенологического исследования на момент контрольного осмотра в указанные выше сроки не было выявлено признаков рецидива ГПОД, рефлюкса или нарушения проходимости пищеводно-желудочного перехода.

Медиана сроков наблюдения за пациентами основной группы составила 13 мес (1–41 мес), за пациентами группы контроля – 19 мес (1–53 мес). По данным за 2022 г., зафиксировано 6 клинических рецидивов в основной группе и 17 клинических рецидивов в группе контроля, обеспечив 4,5% клинических рецидивов. Всем пациентам было выполнена рефундопликация.

Анализ качества жизни пациентов по GERD-Q выявил отсутствие статистически значимых различий в основной и контрольной группах, демонстрируя средний балл 3,2. Таким образом, выбор малоинвазивного хирургического метода, использованного в лечении больных ГПОД, достоверно не повлиял на выраженность симптомов рефлюкса в отдаленном послеоперационном периоде. Согласно опроснику GSRS, в отдаленном послеоперационном периоде пациенты обеих групп не предъявляли жалоб на абдоминальную боль, диарею и обстипацию, что обеспечило средний балл по по-

Таблица 3. Отдаленные результаты хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы через 6 мес после оперативного вмешательства

| Показатель                                                                   | Основная группа<br>(n=154) | Группа контроля<br>(n=358) | p     |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| <i>Показатели pH при 24-часовом мониторинге</i>                              |                            |                            |       |
| Время при pH<4, общее, % (N<4,5)                                             | 3,9±0,2                    | 3,7±0,4                    | 0,471 |
| Общее число рефлюксов (N<46,9)                                               | 41±0,3                     | 39±0,4                     | 0,175 |
| Число рефлюксов длительностью >5 мин (N<3,5)                                 | 1,4±0,3                    | 1,6±0,3                    | 0,098 |
| Самый длительный рефлюкс, мин (N<20)                                         | 10,2±0,4                   | 13,5±1,2                   | 0,296 |
| <i>Тяжесть эзофагита по данным ЭГДС (Savary-Miller classification, 1978)</i> |                            |                            |       |
| Эзофагит степени 0, абс. (%)                                                 | 110 (71,4)                 | 0 (0,0)                    | 0,112 |
| Эзофагит степени I, абс. (%)                                                 | 3 (1,9)                    | 29 (8,1)                   | 0,248 |
| Эзофагит степени II, абс. (%)                                                | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    | 0,153 |



Таблица 4. Результаты анкетирования оперирующих хирургов

| Показатель                                                                                 | Основная группа<br>(n=154) | Группа контроля<br>(n=358) | p     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Качество визуализации                                                                      | 9,3±0,4                    | 8,6±0,2                    | 0,579 |
| Разнообразие высокоэнергетического оборудования<br>(качество диссекции/коагуляции/резания) | 8,4±0,2                    | 8,6±0,3                    | 0,428 |
| Качество экспозиции в узких анатомических пространствах                                    | 9,1±0,3                    | 7,9±0,4                    | 0,047 |
| Эргономика оперативного пространства                                                       | 8,7±0,1                    | 8,6±0,3                    | 0,127 |
| Степень утомляемости хирурга (общее состояние хирурга<br>после операции)                   | 9,7±0,1                    | 8,6±0,5                    | 0,010 |

зациям 1,0. Анализ динамики рефлюкс-синдрома продемонстрировал более быстрое исчезновение жалоб у пациентов основной группы в сравнении с группой контроля, хотя различия были недостоверны. Выраженность диспептического синдрома (урчание в животе, чувство переполнения, отрыжка воздухом и метеоризм) была зафиксирована чаще среди пациентов группы контроля через 1 мес после операции (2,4±0,5 против 2,1±0,2 в основной группе). Эти симптомы легко контролировались поддерживающей терапией, и, как следствие, через 3, 6 и 12 мес после операции подобных жалоб пациенты не предъявляли ни в одной из групп.

Результаты анкетирования оперирующих хирургов (табл. 4) продемонстрировали наиболее высокую оценку робот-ассистированной методики по характеристикам технических аспектов вмешательства, а также эргометрии рабочего места, особенно по параметрам качества экспозиции и степени утомляемости во время операции. Особое внимание специалисты уделяли преимуществам работы на платформе Da Vinci в случае клинических ситуаций высокой сложности (работа в узких анатомических пространствах, диссекция вблизи aberrантных сосудов в случаях вариабельного кровоснабжения в зоне кардиоэзофагеального перехода), что было также учтено при анализе результатов анкетирования. Несмотря на то что данные показатели не являются статистически достоверными в связи с небольшим количеством операций, выявленная тенденция позволяет с уверенностью говорить об эффективности использования роботизированной хирургической системы в лечении больших ГПОД.

## Обсуждение

Современные подходы к выполнению малоинвазивных антирефлюксных операций основаны на базовых принципах, разработанных и получивших широкое распространение в первой половине XX в. Сообщение о первой ЛПФ датируется 1991 г. [13]. В дальнейшем основной тенденцией в хирургии кардиоэзофагеального перехода стало приме-

нение эндовидеохирургических технологий, что ожидаемо привело к прогрессивному увеличению числа антирефлюксных операций во всем мире. В дальнейшем активное развитие малоинвазивных антирефлюксных технологий было продолжено интеграцией в хирургическую практику роботизированного комплекса Da Vinci.

Уже к 2001 г. было опубликовано более 49 исследований, посвященных сравнительному анализу стандартного лапароскопического и робот-ассистированного подхода к выполнению антирефлюксных вмешательств у пациентов с ГЭРБ и ГПОД, в том числе 10 обзоров литературы, 4 метаанализа, 5 рандомизированных клинических исследований, 17 когортных исследований. В то же время большинство этих работ отличает небольшое число наблюдений, в том числе пациентов с гигантскими и осложненными ГПОД, а также ограничение периода послеоперационного наблюдения несколькими годами.

О технических преимуществах, безопасности и эффективности робот-ассистированных антирефлюксных операций впервые заявили W.S. Melvin и соавт. в 2002 г., предоставив статистически сравнимые результаты лечения 40 пациентов с рефлюкс-эзофагитом, оперированных с использованием стандартного лапароскопического и роботизированного подхода [14]. Авторы отмечали достоверную разницу в длительности операции, связывая данный факт с этапом освоения методики и прохождения хирургами кривой обучения. Сходное рандомизированное клиническое исследование M. Morino и соавт. в 2006 г. выявило отсутствие конверсий доступа и летальности, сопоставимую продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре, однако в группе робот-ассистированного вмешательства были отмечены более длительное время операции и значительно более высокие финансовые затраты [15]. В том же году W.A. Draaisma и соавт. продемонстрировали аналогичные результаты, в связи с чем применение роботических технологий в лечении ГПОД и ГЭРБ было признано нецелесообразным для осуществления рутинных вмешательств ввиду высоких финансовых затрат и увеличенной дли-

тельности операций, однако авторы не отрицали перспективу переоценки эффективности метода в будущем [16].

Одним из наиболее ценных исследований является работа С.А. Galvani и соавт., представляющая собой ретроспективную оценку безопасности роботизированной хирургии при лечении ГПОД. Исследование проводилось с 2010 по 2015 г. и включало 61 наблюдение [17]. Отмечено отсутствие летальных исходов и конверсий доступа, при этом в отдаленном периоде у 42% диагностирован анатомический рецидив ГПОД, у 23% – рецидив симптомов гастроэзофагеального рефлюкса. Идентичные результаты получены Z. Wang и соавт. в 2012 г., где авторы отмечали статистическое подтверждение сопоставимости робот-ассистированного и лапароскопического подходов по клиническим параметрам. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о целесообразности рутинного применения лапароскопической методики ввиду меньших финансовых затрат [18].

В пользу робот-ассистированной методики при выполнении рефундопликации при рецидиве ГПОД и ГЭРБ в 2016 г. выступили R.C. Tolboom и соавт. [19]. Авторы пришли к выводу, что робот-ассистированный метод технически более удобен при работе в условиях массивного спаечного процесса. Концепция авторов была подтверждена в 2018 г. A.C. Mertens и соавт., которые продемонстрировали 7-летний опыт 221 робот-ассистированной фундопликации, заключив, что данная методика является целесообразной при технически сложных больших, гигантских и рецидивных ГПОД, при сопоставимом риске послеоперационных осложнений [20].

Настоящее исследование продемонстрировало клинически схожие результаты лечения пациентов с ГЭРБ и ГПОД, показав, что выбор малоинвазивной методики не влияет на качество жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. При этом данные анкетирования выявили тенденцию к более высоким темпам улучшения этих параметров после робот-ассистированной операции, по-видимому, за счет улучшенной техники интракорпорального шва при формировании антирефлюксной манжеты, прецизионной диссекции тканей (грыжевого мешка, рубцовых сращений) в узком анатомическом пространстве заднего средостения с минимизацией риска повреждения медиастинальной плевры, перикарда и блуждающих нервов.

Актуален вопрос об эргометрическом преимуществе робот-ассистированной методики, в то время как недостатки в этом ключе стандартной лапароскопической методики обсуждались многократно. Одно из наиболее значимых наблюдательных исследований, направленных на оценку комфорта хирурга-оператора при проведении традиционных

лапароскопических абдоминальных вмешательств, было проведено целевой группой по решению эргометрических вопросов SAGES в 1999 г. Были проанализированы электромиограммы 149 оперирующих хирургов при выполнении симулированных хирургических манипуляций на эргометрической станции [21]. В 8–12% случаев хирурги предъявляли жалобы на боли и онемение в руках, запястьях или плечах. В 2018 г. T. Catanzarite и соавт. опубликовали систематический обзор, где сообщали что хирурги, практикующие традиционные лапароскопические вмешательства, подвержены развитию заболеваний опорно-двигательного аппарата в 73–100% случаев, в то время как выполняющие роботизированные операции – в 23–80% [22].

В пользу улучшенной эргометрии при выполнении робот-ассистированных операций выступили I. Wee и соавт., опубликовав в 2020 г. исследование, включающее анализ 29 статей и 3074 участников [23]. Результаты исследования показали, что робототехника обеспечивает достоверные эргономические преимущества и снижает позиционную нагрузку на хирургов по сравнению с традиционной лапароскопической техникой, хотя уровень физического напряжения при выполнении робот-ассистированных операций остается значительным. Наше исследование продемонстрировало достоверные преимущества роботизированной хирургической системы по техническим и эргономическим параметрам, что особо актуально при работе со сложными (в том числе гигантскими) ГПОД, предъявляющими особые требования к качеству интраоперационной визуализации и маневренности. Это связано с тем, что робот-ассистированная техника обеспечивает лучшее качество экспозиции и меньшую степень утомляемости, что повышает комфорт оператора и, как следствие, безопасность и эффективность оперативного вмешательства.

Таким образом, ретроспективный анализ проведенных наблюдений позволяет сделать выводы о безопасности робот-ассистированных операций и целесообразности их выполнения преимущественно у больных с кардиофундальными, субтотальными и тотальными ГПОД, в то время как использование роботизированных комплексов в хирургическом лечении пациентов с рефлюксоэзофагитом и/или кардиальной ГПОД остается спорным вопросом в связи с отсутствием доказанных преимуществ перед аналогичными лапароскопическими операциями. Ввиду этого наиболее актуальным направлением развития малоинвазивной антирефлюксной хирургии представляется разработка единого алгоритма хирургического лечения пациентов данной группы с учетом показаний к выбору того или иного оперативного доступа.

## Заключение

Главным вопросом в тактике ведения пациентов с ГЭРБ и ГПОД по-прежнему остается стандартизация подхода к хирургическому лечению пациентов с рефрактерным течением заболевания. Пациенты с верифицированным диагнозом ГПОД при наличии сопутствующей симптоматики должны рассматриваться в качестве целевой группы для выполнения оперативного вмешательства.

Современные малоинвазивные технологии с использованием лапароскопического и робот-ассистированного подходов обеспечивают оптимальные результаты лечения больных ГПОД и ГЭРБ. Технические аспекты формирования фундопли-

кационной манжетки у больных ГПОД и рефлюкс-эзофагитом должны быть стандартизированы, независимо от вида малоинвазивного доступа.

Робот-ассистированная методика сопоставима с лапароскопическим методом по основным клиническим характеристикам, обеспечивая низкий процент послеоперационных осложнений, быстрое исчезновение болевых ощущений, а также небольшие сроки стационарного лечения. Помимо этого, робот-ассистированный подход обеспечивает достоверные преимущества с позиции комфорта оператора, что может быть особенно перспективно при лечении гигантских и рецидивных ГПОД.

## Литература

- Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afshar M., Bane A., Bhatia S. et al.; Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease // *J. Clin. Gastroenterol.* 2017. Vol. 51, N 6. P. 467–478. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854> PMID: 28591069.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020. Т. 30, № 4. С. 70–97. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>
- Zia M.K., Hassan A. Surgical management of refractory gastro-oesophageal reflux // *Br. J. Surg.* 2010. Vol. 97, N 8. P. 1309. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.7205> PMID: 20603851.
- Yadlapati R., Vaezi M.F., Vela M.F., Spechler S.J., Shaheen N.J., Richter J. et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: Recommendations from an expert panel // *Am. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 113, N 7. P. 980–986. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0045-4> Epub 2018 Apr 24. PMID: 29686276; PMCID: PMC6411384.
- Katz P.O., Schnoll-Sussman F. Is it time to revisit surgery and endoscopic therapy for refractory GERD? // *Gastrointest. Endosc.* 2020. Vol. 92, N 1. P. 88–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.03.005> PMID: 32586568.
- Gawron A.J., Bell R., Abu Dayyeh B.K., Buckley F.P. et al. Surgical and endoscopic management options for patients with GERD based on proton pump inhibitor symptom response: recommendations from an expert U.S. panel // *Gastrointest. Endosc.* 2020. Vol. 92, N 1. P. 78–87.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.01.037> Epub 2020 Jan 31. PMID: 32007519; PMCID: PMC7321870.
- Slater B.J., Dirks R.C., McKinley S.K., Ansari M.T., Kohn G.P., Thosani N. et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD) // *Surg. Endosc.* 2021. Vol. 35, N 9. P. 4903–4917. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08625-5> Epub 2021 Jul 19. PMID: 34279710.
- Patti M.G. An evidence-based approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease // *JAMA Surg.* 2016. Vol. 151, N 1. P. 73–78. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama-surg.2015.4233> PMID: 26629969.
- Downing T.E., Sporn T.A., Bollinger R.R., Davis R.D. et al. Pulmonary histopathology in an experimental model of chronic aspiration is independent of acidity // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2008. Vol. 233, N 10. P. 1202–1212. DOI: <https://doi.org/10.3181/0801-RM-17> Epub 2008 Jul 18. PMID: 18641054.
- Braghetto I., Csendes A., Korn O., Musleh M., Lanzarini E., Saure A. et al. Hiatal hernias: cuándo y por qué deben ser operadas? [Hiatal hernias: Why and how should they be surgically treated?] // *Cir. Esp.* 2013. Vol. 91, N 7. P. 438–443. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.07.020> Epub 2013 Apr 6. PMID: 23566935. (in Spanish)
- Kohn G.P., Price R.R., DeMeester S.R., Zehetner J. et al.; SAGES Guidelines Committee. Guidelines for the management of hiatal hernia // *Surg. Endosc.* 2013. Vol. 27, N 12. P. 4409–4428. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3173-3> Epub 2013 Sep 10. PMID: 24018762.
- Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240, N 2. P. 205–213. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae> PMID: 15273542.
- Yao G., Liu K., Fan Y. Robotic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of prospective randomized controlled trials // *Surg. Today.* 2014. Vol. 44, N 8. P. 1415–1423. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-014-0948-7> Epub 2014 Jun 10. PMID: 24909497.
- Melvin W.S., Needleman B.J., Krause K.R., Schneider C., Ellison E.C. Computer-enhanced vs standard laparoscopic antireflux surgery // *J. Gastrointest. Surg.* 2002. Vol. 6, N 1. P. 11–15. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(01\)00032-4](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(01)00032-4) PMID: 11986012.
- Morino M., Pellegrino L., Giaccone C., Garrone C., Rebecchi F. Randomized clinical trial of robot-assisted versus laparoscopic Nissen fundoplication // *Br. J. Surg.* 2006. Vol. 93, N 5. P. 553–558. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.5325> PMID: 16552744.
- Draaisma W.A., Ruurda J.P., Scheffer R.C., Simmermacher R.K., Gooszen H.G., Rijnhart-de Jong H.G. et al. Randomized clinical trial of standard laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease // *Br. J. Surg.* 2006. Vol. 93, N 11. P. 1351–1359. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.5535> PMID: 17058295.
- Galvani C.A., Loeb H., Osuchukwu O., Samamé J., Apel M.E., Ghaderi I. Robotic-assisted paraesophageal hernia repair: Initial experience at a single institution // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2016. Vol. 26, N 4. P. 290–295. DOI: <https://doi.org/10.1089/lap.2016.0096> Epub 2016 Apr 1. PMID: 27035739.
- Wang Z., Zheng Q., Jin Z. Meta-analysis of robot-assisted versus conventional laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease // *Aust. N. Z. J. Surg.* 2012. Vol. 82, N 3. P. 112–117. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2011.05964.x> Epub 2012 Jan 17. PMID: 22510118.
- Tolboom R.C., Draaisma W.A., Broeders I.A. Evaluation of conventional laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic redo hiatal hernia and antireflux surgery: A cohort study // *J. Robot. Surg.* 2016. Vol. 10, N 1. P. 33–39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11701-016-0558-z> Epub 2016 Jan 25. PMID: 26809755.
- Mertens A.C., Tolboom R.C., Zavrtnik H., Draaisma W.A., Broeders I.A.M.J. Morbidity and mortality in complex robot-assisted hiatal hernia surgery: 7-year experience in a high-volume center // *Surg. Endosc.* 2019. Vol. 33, N 7. P. 2152–2161. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6494-4> Epub 2018 Oct 22. PMID: 30350095.
- Berguer R., Forkey D.L., Smith W.D. Ergonomic problems associated with laparoscopic surgery // *Surg. Endosc.* 1999. Vol. 13, N 5. P. 466–468. DOI: <https://doi.org/10.1007/pl00009635> PMID: 10227943.



22. Catanzarite T., Tan-Kim J., Whitcomb E.L., Menefee S. Ergonomics in surgery: A review // *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 2018. Vol. 24, N 1. P. 1-12. DOI: <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000456> PMID: 28914699.

23. Wee I.J.Y., Kuo L.J., Ngu J.C. A systematic review of the true benefit of robotic surgery: Ergonomics // *Int. J. Med. Robot.* 2020. Vol. 16, N 4. P. e2113. DOI: <https://doi.org/10.1002/rcs.2113> Epub 2020 May 6. PMID: 32304167.

## References

- Hunt R., Armstrong D., Katelaris P., Afihene M., Bane A., Bhatia S., et al.; Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51 (6): 467-78. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854> PMID: 28591069.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayrat'yants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2020; 30 (4): 70-97. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97> (in Russian)
- Zia M.K., Hassn A. Surgical management of refractory gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg.* 2010; 97 (8): 1309. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.7205> PMID: 20603851.
- Yadlapati R., Vaezi M.F., Vela M.F., Spechler S.J., Shaheen N.J., Richter J., et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113 (7): 980-6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0045-4> Epub 2018 Apr 24. PMID: 29686276; PMCID: PMC6411384.
- Katz P.O., Schnoll-Sussman F. Is it time to revisit surgery and endoscopic therapy for refractory GERD? *Gastrointest Endosc.* 2020; 92 (1): 88-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.03.005> PMID: 32586568.
- Gawron A.J., Bell R., Abu Dayyeh B.K., Buckley F.P., et al. Surgical and endoscopic management options for patients with GERD based on proton pump inhibitor symptom response: Recommendations from an expert U.S. panel. *Gastrointest Endosc.* 2020; 92 (1): 78-87.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.01.037> Epub 2020 Jan 31. PMID: 32007519; PMCID: PMC7321870.
- Slater B.J., Dirks R.C., McKinley S.K., Ansari M.T., Kohn G.P., Thosani N., et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surg Endosc.* 2021; 35 (9): 4903-17. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08625-5> Epub 2021 Jul 19. PMID: 34279710.
- Patti M.G. An evidence-based approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease. *JAMA Surg.* 2016; 151 (1): 73-8. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4233> PMID: 26629969.
- Pulmonary histopathology in an experimental model of chronic aspiration is independent of acidity. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008; 233 (10): 1202-12. DOI: <https://doi.org/10.3181/0801-RM-17> Epub 2008 Jul 18. PMID: 18641054.
- Braghetto I., Csendes A., Korn O., Musleh M., Lanzarini E., Saure A., et al. Hernias hiales: cuándo y por qué deben ser operadas? [Hiatal hernias: Why and how should they be surgically treated?]. *Cir Esp.* 2013; 91 (7): 438-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.07.020> Epub 2013 Apr 6. PMID: 23566935. (in Spanish)
- Kohn G.P., Price R.R., DeMeester S.R., Zehetner J., et al.; SAGES Guidelines Committee. Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surg Endosc.* 2013; 27 (12): 4409-28. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3173-3> Epub 2013 Sep 10. PMID: 24018762.

- Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240 (2): 205-13. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae> PMID: 15273542.
- Yao G., Liu K., Fan Y. Robotic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of prospective randomized controlled trials. *Surg Today.* 2014; 44 (8): 1415-23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-014-0948-7> Epub 2014 Jun 10. PMID: 24909497.
- Melvin W.S., Needleman B.J., Krause K.R., Schneider C., Ellison E.C. Computer-enhanced vs standard laparoscopic antireflux surgery. *J Gastrointest Surg.* 2002; 6 (1): 11-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(01\)00032-4](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(01)00032-4) PMID: 11986012.
- Morino M., Pellegrino L., Giaccone C., Garrone C., Rebecchi F. Randomized clinical trial of robot-assisted versus laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2006; 93 (5): 553-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.5325> PMID: 16552744.
- Draaisma W.A., Ruurda J.P., Scheffer R.C., Simmermacher R.K., Gooszen H.G., Rijnhart-de Jong H.G., et al. Randomized clinical trial of standard laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg.* 2006; 93 (11): 1351-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.5535> PMID: 17058295.
- Galvani C.A., Loeb H., Osuchukwu O., Samamé J., Apel M.E., Ghaderi I. Robotic-assisted paraesophageal hernia repair: Initial experience at a single institution. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016; 26 (4): 290-5. DOI: <https://doi.org/10.1089/lap.2016.0096> Epub 2016 Apr 1. PMID: 27035739.
- Wang Z., Zheng Q., Jin Z. Meta-analysis of robot-assisted versus conventional laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Aust N Z J Surg.* 2012; 82 (3): 112-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2011.05964.x> Epub 2012 Jan 17. PMID: 22510118.
- Tolboom R.C., Draaisma W.A., Broeders I.A. Evaluation of conventional laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic redo hiatal hernia and antireflux surgery: A cohort study. *J Robot Surg.* 2016; 10 (1): 33-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11701-016-0558-z> Epub 2016 Jan 25. PMID: 26809755.
- Mertens A.C., Tolboom R.C., Zavrtnik H., Draaisma W.A., Broeders I.A.M.J. Morbidity and mortality in complex robot-assisted hiatal hernia surgery: 7-year experience in a high-volume center. *Surg Endosc.* 2019; 33 (7): 2152-61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6494-4> Epub 2018 Oct 22. PMID: 30350095.
- Berguer R., Forkey D.L., Smith W.D. Ergonomic problems associated with laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 1999; 13 (5): 466-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/pl00009635> PMID: 10227943.
- Catanzarite T., Tan-Kim J., Whitcomb E.L., Menefee S. Ergonomics in surgery: A review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2018; 24 (1): 1-12. DOI: <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000456> PMID: 28914699.
- Wee I.J.Y., Kuo L.J., Ngu J.C. A systematic review of the true benefit of robotic surgery: Ergonomics. *Int J Med Robot.* 2020; 16 (4): e2113. DOI: <https://doi.org/10.1002/rcs.2113> Epub 2020 May 6. PMID: 32304167.



# Оценка прогностических критериев развития послеоперационных осложнений резекции печени при ее очаговых заболеваниях

Суббот В.С.<sup>1</sup>, Семенов А.В.<sup>1,2</sup>, Тульских Д.А.<sup>2</sup>

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Суббот Владислав Сергеевич – заместитель главного врача по организационно-методической работе кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: metricspace@yandex.ru  
https://orcid.org/0000-0002-7834-7819

## Ключевые слова:

печень; резекция печени; послеоперационное осложнение; прогностические критерии; периоперационное планирование

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Российская Федерация

Уровень заболеваемости очаговыми образованиями печени и ее прогнозируемый рост в будущем, а также актуальность метастатического поражения предполагают увеличение количества резекций печени и побуждают к развитию данного направления. Улучшить качество и результаты лечения, в том числе за счет снижения частоты послеоперационных осложнений, поможет персонализированный подход в определении тактики лечения пациента. Реализовать данный подход можно, исследуя предикторы послеоперационных осложнений.

**Цель** – сформулировать прогностические критерии развития послеоперационных осложнений.

**Материал и методы.** В соответствии с критериями включения, невключения и исключения для исследования были отобраны 66 пациентов. Все они перенесли резекцию печени различного объема. Далее для оценки прогностических критериев были определены зависимые и независимые переменные. Для каждой независимой переменной рассчитаны отношение шансов (odds ratio, OR – отношение рисков, шансов) и уровень значимости ( $p$ ). Факторы риска оценивали на дооперационном, операционном и послеоперационном этапах.

**Результаты.** Общими для всех оказались следующие факторы риска: до операции – уровень АСТ ( $\geq 30$ –38,7 ед/л;  $p < 0,05$ ), уровень ПТИ ( $\leq 80$ –92%;  $p < 0,05$ ), фибриногена ( $\geq 3,98$ –5,74 г/л;  $p < 0,05$ ); в 1-е сутки после операции – уровень АСТ ( $\geq 346$ –741 ед/л;  $p < 0,05$ ), уровень общего билирубина ( $\geq 27,5$ –30 мкмоль/л;  $p < 0,05$ ). Помимо показателей лабораторной диагностики, достоверными критериями стали продолжительность операции ( $\geq 315$ –390 мин;  $p < 0,05$ ), интраоперационная кровопотеря ( $\geq 330$ –740 мл;  $p < 0,05$ ), интра- и послеоперационная трансфузия компонентов крови ( $p < 0,02$ ), резекция 3 сегментов и более ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Результаты исследования показали, что возраст пациента, объем хирургического пособия, продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря, а также трансфузия компонентов крови во время и после операции, результаты лабораторной диагностики (такие как уровень печеночных трансфераз, общего билирубина, фибриногена, протомбинового индекса) могут являться статистически достоверными предикторами послеоперационных осложнений. Данные критерии могут быть использованы для построения комплексных прогностических моделей, которые будут востребованы в клинической практике.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Суббот В.С., Семенов А.В., Тульских Д.А. Оценка прогностических критериев развития послеоперационных осложнений резекции печени при ее очаговых заболеваниях // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 104–112. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-104-112>

Статья поступила в редакцию 25.10.2022. Принята в печать 30.01.2023.

## Evaluation of prognostic criteria for the development of postoperative complications of liver resection in its focal diseases

Subbot V.S.<sup>1</sup>, Semenov A.V.<sup>1,2</sup>, Tulsikh D.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 129110, Moscow, Russian Federation

**Background.** The incidence rate of focal liver formations and its predicted growth in the future, the relevance of liver metastases suggests an increase in the number of liver resections and encourages the development of this direction. To improve the quality and results of treatment, including by reducing the frequency of postoperative complications, a personalized approach in determining the tactics of treating patient will help. It is possible to implement this approach by examining the predictors of postoperative complications.

**Aim.** To determine prognostic criteria for the development of postoperative complications.

**Material and methods.** In accordance with the inclusion, non-inclusion and exclusion criteria, 66 patients were selected for the study. All of them underwent liver resection of various sizes. Next, dependent and independent variables were determined to evaluate the prognostic criteria. For each independent variable, the odds ratio (OR) and significance level ( $p$ ) were calculated. Risk factors were assessed at the preoperative, operative and postoperative stages.

**Results.** The following risk factors turned out to be common for all: AST level ( $\geq 30$ –38.7 U/L,  $p < 0.05$ ), PTI level ( $\leq 80$ –92%;  $p < 0.05$ ), fibrinogen ( $\geq 3.98$ –5.74 g/L,  $p < 0.05$ ) before surgery; AST level ( $\geq 346$ –741 U/L;  $p < 0.05$ ), total bilirubin level ( $\geq 27.5$ –30  $\mu\text{mol/L}$ ;  $p < 0.05$ ) on day 1 after surgery. In addition to the indicators of laboratory diagnostics, the duration of the operation ( $\geq 315$ –390 min;  $p < 0.05$ ), intraoperative blood loss ( $\geq 330$ –740 ml;  $p < 0.05$ ), intra- and postoperative transfusion of blood components ( $p < 0.02$ ), resection of 3 or more segments ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The results of the study showed that the patient's age, the amount of surgical aid, the duration of the operation and intraoperative blood loss, transfusion of blood components during and after the operation, the results of laboratory diagnostics (such as the level of hepatic transferases, total bilirubin, fibrinogen, protrombin index) can be statistically significant predictors of postoperative complications. These criteria can be used to build complex prognostic models that will be in demand in clinical practice.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Subbot V.S., Semenov A.V., Tulsikh D.A. Evaluation of prognostic criteria for the development of postoperative complications of liver resection in its focal diseases. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 104–12. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-104-112> (in Russian)

Received 25.10.2022. Accepted 30.01.2023.

В 2020 г. первичный рак печени был 6-м по распространенности раком и 3-м по летальности онкологическим заболеванием в мире [1].

В Российской Федерации за тот же период его распространенность составила 6,7 на 100 тыс. населения. Злокачественные новообразования (ЗНО) печени часто диагностируются на IV стадии (57,3%), а летальность достигает высоких значений (35,2%) [2]. При этом его распространенность неуклонно растет [2].

Печень является основным местом метастазирования и основной причиной смерти от злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) [3, 4]. По данным российских источников, в структуре злокачественных поражений наибольшая доля приходится на метастатические опухоли, соотношение которых в структуре злокачественных очаговых поражений достигает 90% и более [5, 6].

Самым эффективным способом лечения очаговых поражений печени, особенно при онкологических заболеваниях, является ее резекция.

Резекция печени является методом выбора лечения при локализованной гепатоцеллюлярной карциноме у больных без цирроза и при его наличии класса А по Чайлду–Пью [7–9], а также класса В при соблюдении строгих показаний [10]. При метастазах

## CORRESPONDENCE

Vladislav S. Subbot –  
Deputy Chief Physician  
for Organizational  
and Methodological Work  
of 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: [metricspace@yandex.ru](mailto:metricspace@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-7834-7819>

## Keywords:

liver; liver resection;  
postoperative complication;  
prognostic criteria;  
perioperative planning

колоректального рака резекция – единственный потенциально излечивающий метод лечения [11–14]. При симптоматическом течении и особых формах доброкачественных образований печени (гепатоцеллюлярная аденома и др.) методом выбора также является резекция печени [15–17].

Сложные во всех аспектах резекционные оперативные пособия по-прежнему сопровождаются высокими показателями послеоперационных осложнений.

Данные об общей частоте послеоперационных осложнений сильно варьируют в различных исследованиях (от 4,1 до 47,4%) [18]. Причина вариабельности заключается в различающемся подходе к их оценке. Одной из наиболее распространенных систем оценки послеоперационных осложнений является классификация по Clavien–Dindo. Так, частота осложнений III–V степени по Clavien–Dindo в ряде исследований достигает 6–14% [19, 20].

Наиболее важной для повышения безопасности и качества выполненного лечения является оценка частоты билиарных осложнений, печеночной недостаточности и послеоперационных кровотечений. Частота билиарных осложнений составляет около 3,6–18% [21–25], послеоперационной печеночной недостаточности – 1,2–32% [26] [по данным International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)], послеоперационных кровотечений – 4,2–12% [18, 20, 27].

Такие весомые значения уровня послеоперационных осложнений нельзя приписывать несовершенству материально-технического обеспечения, недостатку квалификации специалистов отдельных клиник. Даже в самых крупных, технологически оснащенных и высокоспециализированных центрах осложнения после операции случаются, и они далеко не редки. По мнению многих исследователей, существуют предикторы осложнений, т.е. факторы риска их развития.

W.R. Jarnagin и соавт. выделяют следующие независимые предикторы послеоперационных осложнений: интраоперационная кровопотеря, количество резецированных сегментов, большая реконструкция желчевыводящей системы, резекция сосудов, предоперационная гипоальбуминемия, повышенный уровень креатинина в сыворотке крови, мужской пол и коморбидность. Все перечисленные критерии имеют достоверность  $p < 0,04$  [28].

E. Benzonì и соавт. указывают следующие интраоперационные предикторы послеоперационной заболеваемости: длительность маневра Прингла ( $p = 0,02$ ), объем резецированной паренхимы печени ( $p = 0,03$ ) и интраоперационная трансфузия компонентов крови ( $p = 0,03$ ) [29].

Интраоперационная кровопотеря чаще других называется предиктором послеоперационных осложнений при резекции печени [21, 28, 30].

Представляет интерес оценка маркеров функционального состояния печени (уровень печеночных трансаминаз, билирубин крови, уровень протромбинового индекса, фибриноген) как прогностических критериев послеоперационных осложнений.

Определение статистически достоверных предикторов дает возможность спрогнозировать возможное течение заболеваний у пациентов, что позволит вовремя скорректировать план лечения и соответственно повысить качество оказываемой медицинской помощи.

## Актуальность

Уровень заболеваемости очаговыми образованиями печени и ее прогнозируемый предполагаемый рост в будущем, а также актуальность метастатического поражения печени предполагают увеличение количества резекций печени и побуждают к развитию данного направления. Улучшить качество и результаты лечения, в том числе за счет снижения частоты послеоперационных осложнений, поможет персонализированный подход в определении тактики лечения пациента. Реализовать данный подход можно, исследуя предикторы послеоперационных осложнений.

**Цели исследования** – сформировать статистически достоверные прогностические критерии развития послеоперационных осложнений.

### Задачи исследования:

1. Определить показатели периоперационного периода для анализа их в качестве предикторов.
2. Проанализировать прогностическую способность выбранных факторов риска.
3. Выявить статистически значимые критерии развития послеоперационных осложнений.

Дизайн исследования – двухцентровое ретроспективное когортное исследование.

## Материал и методы

В период с января 2018 г. по октябрь 2021 г. был прооперирован 141 пациент. В соответствии с критериями включения, невключения и исключения для исследования отобраны 66 пациентов – 23 мужского и 43 женского пола. Возраст составил от 18 до 71 (медиана 54) года у мужчин, от 34 до 79 (медиана 63) лет у женщин. Все они перенесли резекцию печени различного объема, из них 57 пациентов в период с января 2019 по декабрь 2021 г. в Университетской клинической больнице № 1 Сеченовского университета и 9 пациентов в период с июня по октябрь 2021 г. в ГБУЗ МО МОНИКИ.

**Критериями включения** пациентов являлись:

- 1) возраст пациента старше 18 лет; 2) согласие на участие в исследовании; 3) подтвержденные ин-



струментальными методами исследования (УЗИ, КТ, МРТ) очаговые образования печени; 4) наличие показаний к резекции печени; 5) согласие на оперативное лечение в объеме резекции печени.

*Критерием не включения* было наличие объемного образования печени паразитарного генеза.

*Критерии исключения:* 1) отказ от проведения оперативного лечения в объеме резекции печени; 2) отсутствие достоверной информации, необходимой для заполнения базы данных.

### Методы исследования

На основании медицинской документации сформирована база данных в виде таблицы в программе MICROSOFT EXCEL. В ней использовались категориальные и количественные критерии.

Категориальные критерии представлялись в двоичном виде: 0 – отсутствие рассматриваемого признака, 1 – наличие рассматриваемого признака.

Количественные критерии имели соответствующее числовое значение для каждого наблюдения. Критерии формировались согласно следующим категориям: общие данные пациента (6 критериев), анамнестические данные (9 критериев), характер очаговой патологии (4 критерия), характеристика операционного пособия (11 критериев), интраоперационные параметры (6 параметров), характеристика течения послеоперационного периода (11 критериев), результаты лабораторных методов исследования (5 критериев) – до операции и в первые 24 ч после операции.

Для оценки прогностической значимости критериев были определены зависимые и независимые переменные. В нашем исследовании в качестве зависимых переменных определены следующие события:

1. Наличие послеоперационного осложнения (кодировка: 0 – нет; 1 – да).
2. Наличие осложнений I–II степени по классификации Clavien–Dindo (кодировка: 0 – нет; 1 – да);
3. Наличие осложнений III–IV степени по классификации Clavien–Dindo (кодировка: 0 – нет; 1 – да).
4. Желчеистечение в послеоперационном периоде (кодировка: 0 – нет; 1 – да).

Факторы риска оценивались на дооперационном, операционном и послеоперационном этапах. Для категориальных переменных вводилась двоичная кодировка (0 – нет; 1 – да). Для количественных переменных определены оптимальный порог и решающее правило с помощью ROC-анализа.

*Статистический анализ* проведен при помощи MedCalc (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Соответствие нормальному распределению исследуемых показателей оценивалось по критерию Шапиро–Уилка. Данные, распределенные

по нормальному закону, описывались с помощью среднего значения ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ). Данные, распределенные не по нормальному закону, представлялись как медиана ( $Me$ ) и интерквартильной широты (25–75-й перцентиль). Категориальные переменные были даны как количество случаев (абсолютное значение) и их проценты.

Прогностически ценными факторами являлись статистически достоверные значения независимых переменных по отношению к зависимым переменным.

### Результаты

Частота развития послеоперационных осложнений составила 23 (34,8%) случая. Частота осложнений I–II и III–IV степени по Clavien–Dindo составила 12 (18,2%) случаев и 14 (21,2%) 14 случаев соответственно. Частота желчеистечения составила 9 (13,6%) случаев.

Статистически значимые критерии для соответствующих зависимых переменных с их количеством исследуемых «с» и «без» признака, а также общие значения в выборке представлены в табл. 1–4.

По результатам логистического регрессионного анализа определены предикторы развития послеоперационных осложнений. Был получен разнородный набор критериев для общего риска развития послеоперационных осложнений, риска развития осложнений I–II и III–IV степеней и желчеистечения. Общими для всех оказались следующие факторы риска – уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ;  $\geq 30$ –38,7 ед/л), протромбинового индекса (ПТИ;  $\leq 80$ –92%), фибриногена ( $\geq 3,98$ –5,74 г/л) до операции; уровень АСТ ( $\geq 346$ –741 ед/л), уровень общего билирубина ( $\geq 27,5$ –30 мкмоль/л) на 1-е сутки после операции. Помимо показателей лабораторной диагностики, достоверными критериями стали продолжительность операции ( $\geq 315$ –390 мин), интраоперационная кровопотеря ( $\geq 330$ –740 мл), интра- и послеоперационная трансфузия компонентов крови, резекция 3 сегментов и более.

### Обсуждение

Наиболее часто встречающиеся предикторы характеризуют функциональное состояние печени, при этом на дооперационном этапе большую роль играют именно показатели свертывающей системы – ПТИ и фибриноген, а на раннем послеоперационном этапе показатели метаболизма билирубина – уровень общего билирубина в крови. Таким образом, анализ состояния системы гемостаза и связанных с этим расстройств на дооперационном этапе у больных с образованиями печени является важным аспектом для снижения вероятности после-



Таблица 1. Факторы риска развития послеоперационных осложнений

| Показатель                                                      | Число больных с признаком/без | Значение в общей выборке | Отношение шансов | 95% доверительный интервал | p       |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------|----------------------------|---------|
| АЛТ до операции $\geq 22$ ед/л                                  | 34/32                         | 22 (18–40)               | 3,17             | 1,06–9,49                  | 0,0391  |
| АСТ до операции $\geq 30$ ед/л                                  | 32/34                         | 28,1 (21–38,7)           | 5,29             | 1,68–16,6                  | 0,00498 |
| Общий билирубин до операции $\geq 16,4$ мкмоль/л                | 17/49                         | 13,0 (10,5–16,4)         | 3,96             | 1,22–12,8                  | 0,0228  |
| ПТИ до операции $\leq 92\%$                                     | 36/30                         | 92,6 (11,4)              | 3,579            | 1,16–11,1                  | 0,028   |
| Креатинин до операции $\geq 86,8$ мкмоль/л                      | 26/40                         | 83,4 (70–91)             | 3                | 1,03–8,75                  | 0,0444  |
| Фибриноген до операции $\geq 5,58$ г/л                          | 17/49                         | 4,31 (3,74–5,58)         | 5,65             | 1,68–18,9                  | 0,0058  |
| Сегментэктомия (3 и более)                                      | 30/36                         | 30 (45,5%)               | 3,31             | 1,01–10,8                  | 0,0484  |
| Продолжительность операции $\geq 315$ мин                       | 30/36                         | 300 (180–420)            | 4,73             | 1,55–14,4                  | 0,00699 |
| Интраоперационная кровопотеря $\geq 450$ мл                     | 29/37                         | 365 (200–700)            | 7,32             | 2,28–23,5                  | 0,00113 |
| Послеоперационная трансфузия компонентов крови                  | 17/49                         | 17 (25,8%)               | 3,96             | 1,22–12,8                  | 0,0228  |
| АЛТ в 1-е сутки после операции $\geq 393$ ед/л                  | 20/46                         | 279 (122,25–578)         | 3,82             | 1,13–12,9                  | 0,0315  |
| АСТ в 1-е сутки после операции $\geq 346$ ед/л                  | 22/44                         | 271 (157,75–529,5)       | 7,22             | 1,94–26,9                  | 0,00395 |
| Общий билирубин в 1-е сутки после операции $\geq 27,5$ мкмоль/л | 13/53                         | 16,1 (12,7–27,25)        | 7,5              | 1,79–31,3                  | 0,00662 |
| ПТИ в 1-е сутки после операции $\leq 72\%$                      | 17/49                         | 76,5 (12,2)              | 12               | 2,56–56,3                  | 0,0024  |
| Креатинин в 1-е сутки после операции $\geq 119,5$ мкмоль/л      | 9/57                          | 83,6 (69,6–105)          | 10,85            | 1,85–63,7                  | 0,0094  |
| Фибриноген в 1-е сутки после операции $\leq 3,19$ г/л           | 16/50                         | 3,47 (3,03–4,57)         | 9                | 1,99–40,7                  | 0,00545 |

Примечание. Здесь и табл. 2–4: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ПТИ – протромбиновый индекс.

операционных осложнений. Особенно у больных со злокачественными поражениями, которые, как известно, сами провоцируют рассматриваемые нарушения [31].

На раннем послеоперационном этапе особо опасным является синдром острой пострезекционной печеночной недостаточности, наличие которого существенно ухудшает прогноз больного. Хотя в нашем исследовании не зафиксированы случаи данного синдрома, полученные значения косвенно

подтверждают, что корректная детоксикационная терапия играет важную роль в повышении качества лечения пациентов с очаговыми образованиями печени.

Ценность достоверного прогнозирования очевидна. Поэтому анализ и выявление статистических достоверных факторов риска развития послеоперационных осложнений интересует многих исследователей. Прямое следствие таких исследований – создание интегральных моделей прогнозирования,

Таблица 2. Факторы риска развития послеоперационных осложнений I–II степени по классификации Clavien–Dindo

| Показатель                                                    | Число больных с признаком/без | Значение в общей выборке | Отношение шансов | 95% доверительный интервал | p      |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------|----------------------------|--------|
| Возраст $\leq 58$ лет                                         | 25/41                         | 62 (55–67)               | 4,35             | 1,12–16,9                  | 0,0339 |
| АСТ до операции $\geq 32$ ед/л                                | 27/39                         | 28,1 (21–38,7)           | 6,0              | 1,41–25,6                  | 0,0163 |
| ПТИ до операции $\leq 84\%$                                   | 12/54                         | 92,6 (11,4)              | 4,79             | 1,16–19,9                  | 0,0313 |
| Фибриноген до операции $\geq 3,98$ г/л                        | 46/20                         | 4,31 (3,74–5,58)         | 5,97             | 0,69–51,9                  | 0,1037 |
| АЛТ в 1-е сутки после операции $\geq 349$ ед/л                | 23/43                         | 279 (122,25–578)         | 15,47            | 1,7–142,8                  | 0,0167 |
| АСТ в 1-е сутки после операции $\geq 515$ ед/л                | 15/51                         | 271 (157,75–529,5)       | 15,31            | 2,55–91,9                  | 0,0036 |
| Общий билирубин в 1 сутки после операции $\geq 27,5$ мкмоль/л | 13/53                         | 16,1 (12,7–27,25)        | 6,43             | 1,32–31,3                  | 0,0221 |
| ПТИ в 1-е сутки после операции $\leq 72\%$                    | 17/49                         | 76,5 (12,2)              | 12,54            | 1,25–126                   | 0,0325 |
| Фибриноген в 1-е сутки после операции $\leq 3,14$ г/л         | 15/51                         | 3,47 (3,03–4,57)         | 7,67             | 1,22–48,01                 | 0,0305 |

Таблица 3. Факторы риска развития послеоперационных осложнений III–IV степени по классификации Clavien–Dindo

| Показатель                                                    | Число больных с признаком/без | Значение в общей выборке | Отношение шансов | 95% доверительный интервал | p       |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------|----------------------------|---------|
| АЛТ до операции $\geq 22$ ед/л                                | 34/32                         | 22 (18–40)               | 4,62             | 1,15–18,5                  | 0,0307  |
| АСТ до операции $\geq 30$ ед/л                                | 32/34                         | 28,1 (21–38,7)           | 5,41             | 1,35–21,8                  | 0,0174  |
| Общий билирубин до операции $\geq 16,4$ мкмоль/л              | 17/49                         | 13,0 (10,5–16,4)         | 6,37             | 1,77–22,9                  | 0,0046  |
| ПТИ до операции $\leq 91\%$                                   | 28/38                         | 92,6 (11,4)              | 4,72             | 1,29–17,2                  | 0,0186  |
| Фибриноген до операции $\geq 5,74$ г/л                        | 15/51                         | 4,31 (3,74–5,58)         | 23,5             | 5,3–103,4                  | <0,0001 |
| Продолжительность операции $\geq 330$ мин                     | 29/37                         | 300 (180–420)            | 6,92             | 1,71–28,05                 | 0,0067  |
| Интраоперационная кровопотеря $\geq 330$ мл                   | 34/32                         | 365 (200–700)            | 19,17            | 4,55–80,7                  | 0,0001  |
| Интраоперационная трансфузия компонентов крови                | 39/27                         | 39 (59,1%)               | 13,0             | 1,58–106,7                 | 0,0169  |
| Послеоперационная трансфузия компонентов крови                | 17/49                         | 17 (25,8%)               | 6,37             | 1,77–22,9                  | 0,0046  |
| АСТ в 1-е сутки после операции $\geq 741$ ед/л                | 8/58                          | 271 (157,75–529,5)       | 9,07             | 1,84–44,9                  | 0,0068  |
| Общий билирубин в 1-е сутки после операции $\geq 30$ мкмоль/л | 10/56                         | 16,1 (12,7–27,25)        | 5,22             | 1,25–21,8                  | 0,0235  |
| ПТИ в 1-е сутки после операции $\leq 72\%$                    | 17/49                         | 76,5 (12,2)              | 7,56             | 2,08–27,5                  | 0,0022  |
| Креатинин в 1-е сутки после операции $\geq 119,5$ мкмоль/л    | 9/57                          | 83,6 (69,6–105)          | 25,0             | 4,3–145,2                  | 0,0003  |
| Фибриноген в 1-е сутки после операции $\leq 2,79$ г/л         | 7/59                          | 3,47 (3,03–4,57)         | 38,25            | 4,05–360,9                 | 0,0015  |

особенно при использовании хирургических методов лечения, до сих пор остается актуальной темой научных изысканий.

Многие модели прогнозирования (или калькуляторы) широко применяются анестезиологической и реанимационной службами (характерный пример APACHE II), но они не подходят под задачи хирургов из-за низкого качества прогностической способности [32, 33].

Существуют системы прогнозирования, разработанные специально под хирургические вмешательства: система оценки POSSUM, калькулятор хирургического риска ACS-NSQIP, но они используют не совсем точные модели, что приводит к завышению показателей заболеваемости [34], и это характерно для POSSUM. Другая проблема таких моделей – излишняя унификация, что не позволяет корректно ее применять для большого количества операций. Хороший пример – модель ACS-NSQIP

Таблица 4. Факторы риска развития желчеистечения

| Показатель                                                      | Число больных с признаком/без | Значение в общей выборке | Отношение шансов | 95% доверительный интервал | p       |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------|----------------------------|---------|
| АЛТ до операции $\geq 22$ ед/л                                  | 34/32                         | 22 (18–40)               | 9,54             | 1,07–84,8                  | 0,04322 |
| АСТ до операции $\geq 38,7$ ед/л                                | 17/49                         | 28,1 (21–38,7)           | 4,69             | 1,06–20,8                  | 0,0422  |
| Общий билирубин до операции $\geq 35$ мкмоль/л                  | 6/60                          | 13,0 (10,5–16,4)         | 22               | 3,08–157                   | 0,00255 |
| ПТИ до операции $\leq 90\%$                                     | 27/39                         | 92,6 (11,4)              | 6,3              | 1,16–34,4                  | 0,034   |
| Креатинин до операции $\geq 104$ мкмоль/л                       | 7/59                          | 83,4 (70–91)             | 14,4             | 2,41–86,2                  | 0,0041  |
| Фибриноген до операции $\geq 5,58$ г/л                          | 17/49                         | 4,31 (3,74–5,58)         | 8,36             | 1,75–39,9                  | 0,0085  |
| Продолжительность операции $\geq 390$ мин                       | 19/47                         | 300 (180–420)            | 6,77             | 1,44–31,8                  | 0,0162  |
| Интраоперационная кровопотеря $\geq 740$ мл                     | 15/51                         | 365 (200–700)            | 18,28            | 3,15–106,2                 | 0,00159 |
| АЛТ в 1-е сутки после операции $\geq 638$ ед/л                  | 11/55                         | 279 (122,25–578)         | 7,43             | 1,3–42,4                   | 0,0248  |
| АСТ в 1-е сутки после операции $\geq 741$ ед/л                  | 8/58                          | 271 (157,75–529,5)       | 13,7             | 2,13–87,8                  | 0,0068  |
| Общий билирубин в 1-е сутки после операции $\geq 27,5$ мкмоль/л | 13/53                         | 16,1 (12,7–27,25)        | 32,6             | 3,2–331,9                  | 0,0040  |

с такими параметрами, как «наличие сепсиса», «зависимость от ИВЛ», которые, по мнению исследователей [34], не применимы к плановой хирургии. Также вышерассмотренные модели неполно используют массив данных о состоянии пациента – к примеру, данные лабораторно-инструментальных методов исследования.

Данные системы были исследованы на предмет эффективности прогнозирования в отношении резекций печени. S. Madhavan и соавт. было показано, что ACS-NSQIP в целом обладает лучшими прогностическими возможностями в отношении послеоперационной заболеваемости по сравнению с POSSUM [35]. Но исследователи утверждают, что необходима разработка специализированного калькулятора риска послеоперационных осложнений для резекций печени, концепции которого уже рассматривались в научных публикациях [35].

Полученные нами прогностические критерии могут быть использованы для построения ком-

плексных математических моделей прогнозирования и занять это актуальное и перспективное направление в хирургии. Однако построением математических моделей нельзя ограничиться. Необходимо учесть процедуру валидации полученных моделей и разработать удобный программный продукт, который будет применим для повседневного использования.

## Заключение

Результаты исследования показали, что возраст пациента, объем хирургического пособия, продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря, трансфузия компонентов крови во время и после операции, результаты лабораторной диагностики могут являться статистически достоверными предикторами послеоперационных осложнений. Данные критерии могут быть использованы для построения комплексных прогностических моделей, которые будут востребованы в клинической практике.

## Литература

1. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2021. Vol. 71, N 3. P. 209–249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва, 2021. 239 с.
3. Hess K.R. et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma // *Cancer*. 2006. Vol. 106, N 7. P. 1624–1633. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.21778>
4. Brodt P. Role of the microenvironment in liver metastasis: From pre- to prometastatic niches // *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22, N 24. P. 5971–5982. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0460>
5. Борсуков А.В., Коваленко Е.С., Момджян Б.К. Клинические возможности интервенционной радиологии в локальном лечении метастатического рака печени // *Медицинская визуализация*. 2007. № 2. С. 50–58.
6. Зорот С.Р., Акберов Р.Ф. Частота, лучевая семиотика метастазов в печень опухолей различной локализации по результатам комплексного лучевого исследования // *Практическая медицина*. 2013. № 2 (67). С. 119–122.
7. Каприн А.Д., Алиева С.Б. и др. Клинические рекомендации: Рак печени (гепатоцеллюлярный). Москва, 2020. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/1\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/1_3) (дата обращения: 13.09.2022).
8. Бредер В.В., Балахнин П.В., Вишке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Петкау В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком // *Злокачественные опухоли*. 2021. Т. 11, № 3s2-1. С. 431–451. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-25>
9. Reig M. et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update // *J. Hepatol.* 2022. Vol. 76, N 3. P. 681–693. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
10. Berardi G. et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis // *J. Hepatol.* 2020. Vol. 72, N 1. P. 75–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.032>
11. Akgül Ö. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, N 20. P. 6113. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6113>
12. Ito K., Govindarajan A., Ito H., Fong Y. Surgical Treatment of Hepatic Colorectal Metastasis Evolving Role in the Setting of Improving Systemic Therapies and Ablative Treatments in the 21st Century [Electronic resource]. 2010. URL: [www.journalppo.com](http://www.journalppo.com)
13. Федянин М.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // *Злокачественные опухоли*. 2021. Т. 10, № 3s2-1. С. 350–391. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22>
14. Chakedis J., Schmidt C.R. Surgical treatment of metastatic colorectal cancer // *Surg. Oncol. Clin. North Am.* 2018. Vol. 27, N 2. P. 377–399. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.11.010>
15. O'Rafferty C., O'Regan G.M., Irvine A.D., Smith O.P. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon // *Br. J. Haematol.* 2015. Vol. 171, N 1. P. 38–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.13557>
16. Hall G.W. Kasabach-Merritt syndrome: Pathogenesis and management // *Br. J. Haematol.* 2001. Vol. 112, N 4. P. 851–862. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02453.x>
17. Eisenhauer E.A. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur. J. Cancer*. 2009. Vol. 45, N 2. P. 228–247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
18. Jin S., Fu Q., Wuyun G., Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, N 44. P. 7983–7991. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.7983>
19. Abreu P. et al. Liver resections for metastasis: surgical outcomes of a single center academic institution // *BMC Surg.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 254. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00920-7>
20. Rössler F. et al. Defining benchmarks for major liver surgery: A multicenter analysis of 5202 living liver donors // *Ann. Surg.* 2016. Vol. 264, N 3. P. 492–499. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001849>
21. Benkabou A. et al. Risk factors for major complications after liver resection: A large liver resection study from Morocco and audit of a non-Eastern/non-Western experience // *Arab J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 22, N 3. P. 229–235. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2021.05.019>
22. Kajiwar T. et al. Clinical score to predict the risk of bile leakage after liver resection // *BMC Surg.* 2016. Vol. 16, N 1. P. 30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-016-0147-0>
23. Патютко Ю.И., Мамонтов К.Г., Котельников А.Г., Пономаренко А.А. и др. Обширные резекции печени с предоперационной регионарной химиотерапией по поводу метастазов колоректального рака // *Российский онкологический журнал*. 2014. № 2. С. 4–11.

24. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Мамонтов К.Г. и др. Непосредственные результаты резекций печени по поводу метастазов колоректального рака // Онкологическая колопроктология. 2014. № 1. С. 14–20.

25. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. и др. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении // Анналы хирургической гепатологии. 2010. Т. 15, № 2. С. 9–17.

26. Rahbari N.N. et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) // *Surgery*. 2011. Vol. 149, N 5. P. 713–724. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>

27. Benzon E. et al. Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2006. Vol. 5, N 4. P. 526–533.

28. Jarnagin W.R. et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade // *Ann. Surg.* 2002. Vol. 236, N 4. P. 397–407. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3>

29. Benzon E. et al. Liver resection for HCC: Analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications [Electronic resource] // *Hepatogastroenterology*. 2007. Vol. 54, N 73. P. 186–189. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17419257>

30. Katz S.C. et al. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma // *Ann. Surg.* 2009. Vol. 249, N 4. P. 617–623. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31819ed22f>

31. Сушинская Т.В., Стуков Н.И., Доброхотова Ю.Э. Гемостаз и рак-ассоциированный тромбоз: современная профилактика и лечение // *Онкология. Журнал имени П.А. Герцена*. 2018. Т. 7, № 4. С. 64–72. DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20187464>

32. Banz V.M., Studer P., Inderbitzin D., Candinas D. Validation of the estimation of physiologic ability and surgical stress (E-PASS) score in liver surgery // *World J. Surg.* 2009. Vol. 33, N 6. P. 1259–1265. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-9989-2>

33. Schroeder R.A., Marroquin C.E., Bute B., Khuri S., Henderson W.G., Kuo P.C. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 243, P. 373–379. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000201483.95911.08>

34. Chen T., Wang H., Wang H., Song Y., Li X., Wang J. POSSUM and P-POSSUM as predictors of postoperative morbidity and mortality in patients undergoing hepato-biliary-pancreatic surgery: A meta-analysis // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20, N 8. P. 2501–2510. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2893-x>

35. Madhavan S. et al. Predicting morbidity of liver resection // *Langenbecks Arch. Surg.* 2018. Vol. 403, N 3. P. 359–69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1656-3>

36. Скипенко О.Г., Беджанян А.А., Полищук А.О. Роль прогностических моделей в хирургии метастатического колоректального рака печени // *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2015. № 12. С. 56–71. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia20151256-71> PMID: 26978765.

## References

1. Sung H., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209–49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

2. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. In: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova (eds). Moscow, 2021: 239 p. (in Russian)

3. Hess K.R., et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006; 106 (7): 1624–33. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.21778>

4. Brodt P. Role of the microenvironment in liver metastasis: From pre- to prometastatic niches. *Clin Cancer Res.* 2016; 22 (24): 5971–82. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0460>

5. Borsukov A.V., Kovalenko E.S., Momdzhyan B.K. Clinical opportunities of an interventional radiology in local treatment of metastatic cancer of a liver. *Meditinskaya vizualizatsiya [Medical Imaging]*. 2007; (2): 50–8. (in Russian)

6. Zogot S.R., Akberov R.F. Frequency and X-ray semiotics of liver metastasis of various location tumors on the results of a comprehensive radiologic study. *Prakticheskaya meditsina [Practical Medicine]*. 2013; 2 (67): 119–22. (in Russian)

7. Kaprin A.D., Alieva S.B., et al. Clinical guidelines: Liver cancer (hepatocellular). Moscow, 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/1\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/1_3) (date of access September 13, 2022). (in Russian)

8. Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., Petkau V.V. Practical recommendations for drug treatment of patients with hepatocellular cancer. *Zlokachestvennye opukholi [Malignant Tumours]*. 2021; 11 (3s2-1): 431–51. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-25> (in Russian)

9. Reig M., et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022; 76 (3): 681–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>

10. Berardi G., et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol.* 2020; 72 (1): 75–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.032>

11. Akgül Ö. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (20): 6113. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6113>

12. Ito K., Govindarajan A., Ito H., Fong Y. Surgical Treatment of Hepatic Colorectal Metastasis Evolving Role in the Setting of Improving Systemic Therapies and Ablative Treatments in the

21st Century [Electronic resource]. 2010. URL: [www.journalppo.com](http://www.journalppo.com)

13. Fedyanin M.Yu., et al. Practical recommendations for drug treatment of colon cancer and rectosigmoid junction. *Zlokachestvennye opukholi [Malignant Tumours]*. 2021; 10 (3s2-1): 350–91. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22> (in Russian)

14. Chakedis J., Schmidt C.R. Surgical treatment of metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol Clin North Am.* 2018; 27 (2): 377–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.11.010>

15. O'Rafferty C., O'Regan G.M., Irvine A.D., Smith O.P. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Haematol.* 2015; 171 (1): 38–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.13557>

16. Hall G.W. Kasabach-Merritt syndrome: Pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2001; 112 (4): 851–62. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02453.x>

17. Eisenhauer E.A., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45 (2): 228–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>

18. Jin S., Fu Q., Wuyun G., Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (44): 7983–91. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.7983>

19. Abreu P., et al. Liver resections for metastasis: surgical outcomes of a single center academic institution. *BMC Surg.* 2020; 20 (1): 254. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00920-7>

20. Rössler F., et al. Defining benchmarks for major liver surgery: A multicenter analysis of 5202 living liver donors. *Ann Surg.* 2016; 264 (3): 492–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001849>

21. Benkabbou A., et al. Risk factors for major complications after liver resection: A large liver resection study from Morocco and audit of a non-Eastern/non-Western experience. *Arab J Gastroenterol.* 2021; 22 (3): 229–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2021.05.019>

22. Kajiwara T., et al. Clinical score to predict the risk of bile leakage after liver resection. *BMC Surg.* 2016; 16 (1): 30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-016-0147-0>

23. Patyutko Yu.I., Mamontov K.G., Kotelnikov A.G., Ponomarenko A.A., et al. Major liver resections with preoperative regional chemotherapy for colorectal cancer metastases. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cancer]*. 2014; (2): 4–11. (in Russian)



24. Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G., Mamontov K.G., et al. Immediate results of liver resections for colorectal cancer metastases. *Onkologicheskaya koloproktologiya* [Oncological Coloproctology]. 2011; (1): 14–20. (in Russian)
25. Patyutko Yu.I., Sagaydak I.V., Kotelnikov A.G., et al. Liver resection: modern technologies for tumor lesions. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology]. 2010; 15 (2): 9–17. (in Russian)
26. Rahbari N.N., et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011; 149 (5): 713–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>
27. Benzon E., et al. Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006; 5 (4): 526–33.
28. Jarnagin W.R., et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002; 236 (4): 397–407. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3>
29. Benzon E., et al. Liver resection for HCC: Analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications [Electronic resource]. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54 (73): 186–9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17419257>
30. Katz S.C., et al. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2009; 249 (4): 617–23. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31819ed22f>
31. Sushinskaya T.V., Stuklov N.I., Dobrokhotova Yu.E. Hemostasis and cancer-associated thrombosis: Modern prevention and treatment. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena* [Oncology. Journal named after P.A. Gertsen]. 2018; 7 (4): 64–72. DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20187464> (in Russian)
32. Banz V.M., Studer P., Inderbitzin D., Candinas D. Validation of the estimation of physiologic ability and surgical stress (E-PASS) score in liver surgery. *World J Surg*. 2009; 33 (6): 1259–65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-9989-2>
33. Schroeder R.A., Marroquin C.E., Bute B., Khuri S., Henderson W.G., Kuo P.C. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg*. 2006; 243: 373–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000201483.95911.08>
34. Chen T., Wang H., Wang H., Song Y., Li X., Wang J. POSSUM and P-POSSUM as predictors of postoperative morbidity and mortality in patients undergoing hepato-biliary-pancreatic surgery: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20 (8): 2501–10. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2893-x>
35. Madhavan S., et al. Predicting morbidity of liver resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2018; 403 (3): 359–69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1656-3>
36. Skipenko O.G., Bedzhanyan A.L., Polishchuk L.O. The role of prognostic models in metastatic colorectal liver cancer surgery. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova* [Surgery. The Journal Named after N.I. Pirogov]. 2015; (12): 56–71. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia20151256-71> PMID: 26978765. (in English, Russian)

# Отсроченный торакоскопический анастомоз при изолированной форме атрезии пищевода

Козлов Ю.А.<sup>1-3</sup>, Полоян С.С.<sup>1,3</sup>, Ковальков К.А.<sup>4</sup>, Очиров Ч.Б.<sup>4</sup>,  
Капуллер В.М.<sup>5</sup>, Наркевич А.Н.<sup>6</sup>, Эшкабилов Ш.Д.<sup>7</sup>, Эргашев Б.Б.<sup>7</sup>,  
Черемнов В.С.<sup>8</sup>, Погорелко В.Г.<sup>9</sup>, Иванов С.Д.<sup>10, 11</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», 664022, г. Иркутск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664049, г. Иркутск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, Российская Федерация

<sup>4</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Областная детская клиническая больница», 650056, г. Кемерово, Российская Федерация

<sup>5</sup> Университетский медицинский центр, Еврейский университет, г. Иерусалим, Израиль

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, Российская Федерация

<sup>7</sup> Республиканский перинатальный центр, 100164, г. Ташкент, Республика Узбекистан

<sup>8</sup> Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница», 664009, г. Иркутск, Российская Федерация

<sup>9</sup> Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Больница скорой медицинской помощи № 2», 634021, г. Томск, Российская Федерация

<sup>10</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Российская Федерация

<sup>11</sup> Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Областной перинатальный центр имени И.Д. Евтушенко», 634063, г. Томск, Российская Федерация

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Козлов Юрий Андреевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ ИГОДКБ; профессор кафедры ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий кафедрой педиатрии и детской хирургии ФПК ФГБОУ ВО ИГМУ (Иркутск, Российская Федерация)  
E-mail: yuriherz@hotmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-2313-897X>

## Ключевые слова:

атрезия пищевода  
с большим диастазом;  
торакоскопия;  
отсроченный анастомоз  
пищевода

В настоящей статье представлены результаты лечения младенцев с атрезией пищевода и большим диастазом с использованием стратегии отсроченного анастомоза пищевода.

**Материал и методы.** Отсроченная торакоскопическая реконструкция атрезии пищевода с большим диастазом была выполнена одним хирургом у 6 пациентов (4 мальчика и 2 девочки) в возрасте от 6 до 16 нед с типом А атрезии пищевода по классификации R. Gross. Младенцы находились на лечении в 4 хирургических центрах, расположенных в городах Иркутск, Томск, Кемерово и Ташкент (Узбекистан). У всех больных был использован торакоскопический подход, осуществленный через правый гемиторакс. В финальной части исследования были оценены послеоперационные результаты лечения.

**Результаты.** Первым этапом всем пациентам выполнена гастростомия открытым способом. Время ожидания роста пищевода составило в среднем  $10,2 \pm 3,6$  нед [медиана – 9,5 (7,5; 13,0) нед]. Средняя масса тела пациентов к моменту второго этапа лечения – отсроченного анастомоза пищевода – составила  $4033,3 \pm 326,6$  г [медиана – 4150,0 (3850,0; 4225,0) г]. Средняя длительность операции составила  $98,3 \pm 14,7$  мин [медиана – 95,0 (87,5; 112,5) мин].

У 1 (17%) больного на 7-е сутки после операции диагностирована несостоятельность анастомоза, которая самостоятельно закрылась через 10 дней. 5 (83%) пациентов нуждались в дилатации возникшего стеноза пищевода, который потребовал 3–6 баллонных дилатаций, выполненных в течение 1 года после операции. В отдаленном периоде наблюдений на протяжении 12 мес у всех выживших пациентов с атрезией пищевода и большим диастазом был сохранен свой собственный пищевод, который позволил самостоятельно принимать пищу.

**Заключение.** Хирургическая реконструкция атрезии пищевода при большом диастазе возможна в условиях областных и республиканских хирургических центров с использованием отсроченного торакоскопического анастомоза пищевода, выполненного через доступ в правом

гемитораксе, и сопровождается приемлемыми послеоперационными результатами. Основное условие для оптимального исхода лечения таких больных – опытный хирург, владеющий техникой этой операции.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Козлов Ю.А., Полоян С.С., Ковальков К.А., Очиров Ч.Б., Капуллер В.М., Наркевич А.Н., Эшкбиллов Ш.Д., Эргашев Б.Б., Черемнов В.С., Погорелко В.Г., Иванов С.Д. Отсроченный торакоскопический анастомоз при изолированной форме атрезии пищевода // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 113–120. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-113-120>

**Статья поступила в редакцию 08.10.2022. Принята в печать 30.01.2023.**

### Delayed thoracoscopic anastomosis in isolated form of esophageal atresia

#### CORRESPONDENCE

Yury A. Kozlov –

Corresponding Member

of the Russian Academy

of Sciences, MD, Chief Physician,

Irkutsk State Regional Children's

Clinical Hospital; Professor

of the Department, Irkutsk State

Medical Academy of Postgraduate

Irkutsk State Medical Academy

of Postgraduate Education – branch

of Russian Medical Academy

of Continuing Professional

Education, Ministry of Health

of the Russian Federation; Head

of the Department of Pediatrics

and Pediatric Surgery, Irkutsk State

Medical University, Ministry

of Health of the Russian Federation

(Irkutsk, Russian Federation)

E-mail: [yuriherz@hotmail.com](mailto:yuriherz@hotmail.com)

[https://orcid.org/0000-0003-2313-](https://orcid.org/0000-0003-2313-897X)

897X

Kozlov Yu.A.<sup>1-3</sup>, Poloyan S.S.<sup>1,3</sup>, Kovalkov K.A.<sup>4</sup>, Ochirov Ch.B.<sup>4</sup>, Kapuller V.M.<sup>5</sup>, Narkevich A.N.<sup>6</sup>, Eshkabilov Sh.D.<sup>7</sup>, Ergashev B.B.<sup>7</sup>, Cheremnov V.S.<sup>8</sup>, Pogorelko V.G.<sup>9</sup>, Ivanov S.D.<sup>10,11</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, 664022, Irkutsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 664049, Irkutsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 664003, Irkutsk, Russian Federation

<sup>4</sup> Regional Children's Clinical Hospital, 650056, Kemerovo, Russian Federation

<sup>5</sup> University Medical Center, Hebrew University, Jerusalem, Israel

<sup>6</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>7</sup> Republican Perinatal Center, 100164, Tashkent, Republic of Uzbekistan

<sup>8</sup> City Ivano-Matreninsky Children's Clinical Hospital, 664009, Irkutsk, Russian Federation

<sup>9</sup> Emergency Hospital # 2, 634021, Tomsk, Russian Federation

<sup>10</sup> Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 634050, Tomsk, Russian Federation

<sup>11</sup> Regional Perinatal Center named after I.D. Evtushenko, 634063, Tomsk, Russian Federation

This article presents the results of the treatment of infants with long gap esophageal atresia using the delayed esophageal anastomosis strategy.

**Material and methods.** Delayed thoracoscopic reconstruction of long gap esophageal atresia was performed by one surgeon in 6 patients (4 boys and 2 girls) aged 6 to 16 weeks with R. Gross type A esophageal atresia. The infants were treated in 4 surgical centers located in the cities of Irkutsk, Tomsk, Kemerovo and Tashkent (Uzbekistan). In all patients, a thoracoscopic approach was used through the right hemithorax. In the final part of the study, the postoperative results of treatment were evaluated.

**Results.** At the first stage, all patients underwent open gastrostomy. The average waiting time for esophageal growth was  $10.2 \pm 3.6$  weeks (median – 9.5 [7.5; 13.0] weeks). The average weight of patients by the time of the second stage of treatment – delayed esophageal anastomosis – was  $4033.3 \pm 326.6$  g (median – 4150.0 [3850.0; 4225.0] g). The mean operation time was  $98.3 \pm 14.7$  minutes (median – 95.0 [87.5; 112.5] minutes). 1 (17%) patient was diagnosed with an anastomotic leak on the 7<sup>th</sup> day after the operation, which closed on its own in 10 days. 5 (83%) patients required dilatation of the resulting esophageal stenosis, which required 3–6 balloon dilatations performed within one year after surgery. In the long-term follow-up period of 12 months, all surviving patients with long gap esophageal atresia had their own esophagus preserved, which allowed them to eat independently.

**Conclusion.** Surgical reconstruction of esophageal atresia in patients with long gap esophageal atresia is possible in the conditions of regional and republican surgical centers using delayed thoracoscopic anastomosis of the esophagus, performed through an access in the right hemithorax, and is accompanied by acceptable postoperative results. An experienced surgeon who knows the technique of this operation is the main condition for the optimal outcome of the treatment of such patients.

#### Keywords:

long gap esophageal atresia;  
thoracoscopy; delayed  
esophageal anastomosis

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Kozlov Yu.A., Poloyan S.S., Kovalkov K.A., Ochirov Ch.B., Kapuller V.M., Narkevich A.N., Eshkabilov Sh.D., Ergashev B.B., Cheremnov V.S., Pogorelko V.G., Ivanov S.D. Delayed thoracoscopic anastomosis in isolated form of esophageal atresia. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 113–20. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-113-120> (in Russian)

**Received** 08.10.2022. **Accepted** 30.01.2023.

**А**трезия пищевода (АП) без трахеопищеводного свища (ТПС), или тип А по классификации R. Gross, встречается с частотой около 7% и классифицируется как атрезия пищевода с большим диастазом (АПБД) [1]. Расстояние между 2 сегментами всегда является большим для того, чтобы наложить первичный анастомоз в самом начале лечения.

К настоящему времени хорошо зарекомендовали 2 стратегии преодоления этой дистанции для соединения сегментов пищевода. Первая из них реализуется сразу после рождения и использует принцип стимуляции роста тканей путем их вытяжения с помощью тракционных швов, наложенных на концы пищевода и выведенных наружу грудной клетки открытым [2] и торакоскопическим способом [3], или нитей, расположенных внутри грудной клетки [4]. Другая состоит в том, что в отдаленные сроки после рождения ребенка хирург ожидает самопроизвольного роста сегментов пищевода навстречу друг другу, индуцированного заглатыванием слюны и воздействием аспирационного катетера на ткани слепого верхнего сегмента и ретроградного заброса пищи из желудка, стимулирующего рост дистального сегмента пищевода [5].

Роль технологий, сберегающих собственный пищевод, постоянно обсуждается, и до настоящего времени не определены четкие указания на использование какой-либо из них. Конференция Европейской справочной сети по редким наследственным врожденным аномалиям (ERNICA), которая проходила в 2019 г. в Берлине, на основании опроса ее участников установила, что все респонденты предпочитают сохранение собственного пищевода с использованием отсроченного анастомоза [6]. Однако никто из них не отвергает применения тракционных швов, наложенных на концы пищевода с использованием минимально инвазивной хирургии, сопровождая свой выбор заключением, что это новый многообещающий метод, но его следует выполнять только в специализированных центрах.

Авторы настоящего исследования уже представляли собственный опыт торакоскопического сближения сегментов пищевода с использо-

ванием внутренних тракционных швов и были удовлетворены его ближайшими и отдаленными результатами [7]. Однако этот метод слишком сложен, для того чтобы реализовать его повсеместно. Поэтому в рамках многоцентрового сотрудничества мы рекомендовали своим коллегам, которые занимаются лечением пациентов с АПБД в других городах Российской Федерации и стран ближнего зарубежья (Узбекистан), применять стратегию отсроченного анастомоза пищевода с тем, чтобы по истечению срока ожидания роста отрезков пищевода в условиях этих центров опытный хирург смог выполнить торакоскопический анастомоз пищевода. В статье мы демонстрируем итоги этих операций и даем рекомендации для безопасного лечения таких больных.

## Материал и методы

Отсроченная торакоскопическая реконструкция АПБД была выполнена одним хирургом у 6 пациентов (4 мальчика и 2 девочки) в возрасте от 6 до 16 нед с типом А атрезии пищевода по классификации R. Gross. Младенцы находились на лечении в 4 хирургических центрах, расположенных в городах Иркутск, Томск, Кемерово и Ташкент (Узбекистан).

Для постановки диагноза АПБД использовались рентгенологические (контрастная эзофагография + гастрография) и эндоскопические (двойная эзофагоскопия) методы.

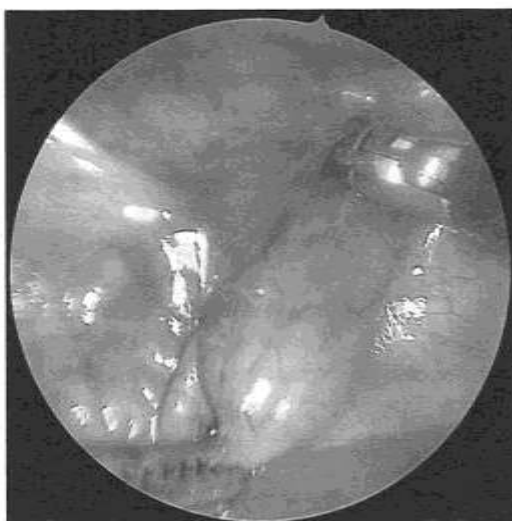
Первым этапом лечения АПБД являются гастростомия и одновременная ларинготрахеобронхоскопия, направленная на исключение сопутствующего проксимального ТПС и других трахеобронхиальных аномалий. При атрезии пищевода без дистального свища размеры желудка обычно небольшие, что может привести к затруднениям в ходе конструирования гастростомы. После размещения гастростомической трубки необходимо проводить болюсные кормления, для того чтобы в результате рефлюкса пищи из желудка увеличить длину дистального слепого отрезка пищевода.

Контрольное исследование пищевода с использованием прежних методов проводили через 2 мес после выполнения гастростомии. Если рассто-



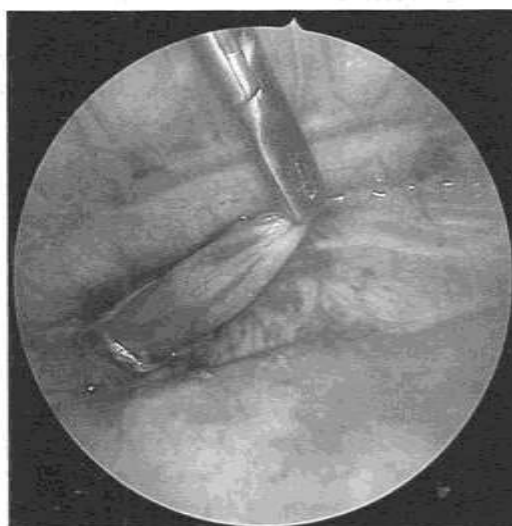
**Рис. 1.** Вид проксимального сегмента пищевода при атрезии типа А

**Fig. 1.** View of the proximal segment of the esophagus in type A atresia



**Рис. 2.** Вид дистального сегмента пищевода при атрезии типа А

**Fig. 2.** View of the distal segment of the esophagus in type A atresia



яние между сегментами не превышало дистанцию в 2 грудных позвонка, то выполнялся отсроченный анастомоз с использованием торакоскопии. Если промежуток между отрезками превышал этот показатель, то ожидание роста пищевода продолжалось. Следующие исследования выполняли с интервалом 4 нед до тех пор, пока диастаз не принимал приемлемую величину.

При торакоскопическом лечении АПБД есть несколько ключевых технических шагов, которые в значительной степени способствуют успешному результату. Во всех случаях операцию выполняют через правосторонний доступ. Пациента следует уложить в модифицированное положение на боку, развернув его вперед приблизительно на 45°. Это позволяет легкому переместиться вперед после коллапса углекислым газом, обеспечивая превосходный доступ к заднему средостению и верхней апертуре грудной клетки. Порт эндоскопа должен

располагаться за кончиком лопатки в четвертом или пятом межреберье – это обеспечивает наилучший доступ к верхнему сегменту пищевода, что имеет решающее значение в некоторых случаях. Затем правый и левый инструментальные порты должны быть размещены в подмышечной впадине и немного ниже и кзади от порта эндоскопа, так, чтобы правая и левая руки хирурга находились под углом 90° друг к другу для удобства выделения и сближения сегментов пищевода, так как это самая трудная часть процедуры.

Проксимальный и дистальный отделы пищевода в случае АПБД заканчиваются слепо в заднем средостении. Проксимальный отдел обычно расширен и имеет утолщенную стенку, как при более распространенном типе АП, сопровождающемся ТПС (рис. 1). Если нет сопутствующей проксимальной фистулы, верхний отдел пищевода заканчивается на уровне непарной вены. Дистальный пищевод в этом случае короткий и часто подвешен на фиброзной связке к трахее или бронху (рис. 2). Выделение аборального сегмента производится до уровня пищеводного отверстия диафрагмы.

Решение сделать анастомоз должно приниматься очень ответственно, так как в случае вскрытых слепых отрезков пищевода и неудачного анастомоза значительная длина пищевода будет потеряна. Обычно анастомоз возможен, когда оба конца сопоставляются друг с другом. Если решено выполнить анастомоз, то оба сегмента пищевода вскрывают путем частичного поперечного разреза ножницами. Это хорошая возможность не отрезать концы сегментов полностью. Оба конца следует сшить вместе первым швом, чтобы отрезки пищевода находились рядом, так как они за короткое время очень быстро сокращаются, затрудняя формирование анастомоза. Назогастральная трубка диаметром 6–8 Fr проводится через обе части пищевода в желудок. Пищеводный анастомоз создается на трансанастомотической трубке путем наложения 6–8 отдельных швов рассасывающимися нитями (4/0 или 5/0), захватывая все слои стенки пищевода, начиная с задней стенки (на самом деле это передняя стенка пищевода, но в данном случае она выступает задней из-за положения пациента лежа практически на животе) (рис. 3). Хирургическое вмешательство заканчивается удалением углекислого газа из плевральной полости и ушиванием торакоцентезных отверстий. В плевральную полость устанавливается дренажная трубка, конец которой располагается рядом с анастомозом пищевода.

В первые дни после операции уход за больным должен быть обеспечен опытной командой специалистов в области интенсивной терапии новорожденных. Если анастомоз пищевода создавался под напряжением, длительная миорелаксация сохраня-

ется, вплоть до 5 дней, не давая возможности пациенту разогнуть голову. Следует избегать ранней экстубации трахеи после выполнения анастомоза пищевода. Возможная повторная интубация трахеи всегда представляет потенциальную опасность для повреждения недавно выполненного анастомоза пищевода.

После наложения анастомоза энтеральное питание начинается в небольших количествах через назогастральный зонд на 5–7-й день после операции. Контрастное исследование пищевода проводится на 7–9-й день после операции, после чего удаляется дренажная трубка.

При отсутствии несостоятельности анастомоза начинается кормление через рот и, если допустимо, удаляется назогастральная трубка. Медикаментозная антирефлюксная терапия продолжается не менее 3 мес. В случае любой несостоятельности анастомоза адекватной терапией является хороший и эффективный дренаж заднего средостения. Обычно утечка прекращается в течение нескольких дней при консервативном лечении. Не следует проводить дилатацию анастомоза до тех пор, пока нет клинических проявлений стеноза, однако большинству пациентов она все же потребуется.

Для оценки послеоперационных событий мы использовали следующие определения. Стеноз анастомоза пищевода определялся как любая потребность в дилатации пищевода на основании жалоб, заключающихся в нарушении транзита пищи. Несостоятельность анастомоза была определена как любая экставазация контрастного вещества в ходе рентгеноконтрастного исследования пищевода.

Статистический анализ полученных в ходе исследования данных осуществлялся с применением статистического пакета IBM SPSS Statistics v.19. Ввиду малого числа наблюдений для описания полученных количественных данных использовались среднее арифметическое ( $M$ ), стандартное отклонение ( $\sigma$ ), медиана ( $Me$ ), 1-й и 3-й квартили ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ), минимальное ( $Min$ ) и максимальное значения ( $Max$ ). Качественные данные представлены в виде абсолютных значений (абс.), процентов и 95% доверительного интервала (95% ДИ), рассчитанного по методу Клоппера–Пирсона.

## Результаты

Пренатальный диагноз АПБД был установлен только у 2 из 6 пациентов, представленных в настоящем исследовании. Окончательный диагноз установлен на основании обзорной рентгенографии грудной клетки с захватом брюшной полости, демонстрирующей отсутствие газа в кишечнике и слепое окончание пищевода с размещенным в нем зондом, расположенное ниже входа в грудную клетку.

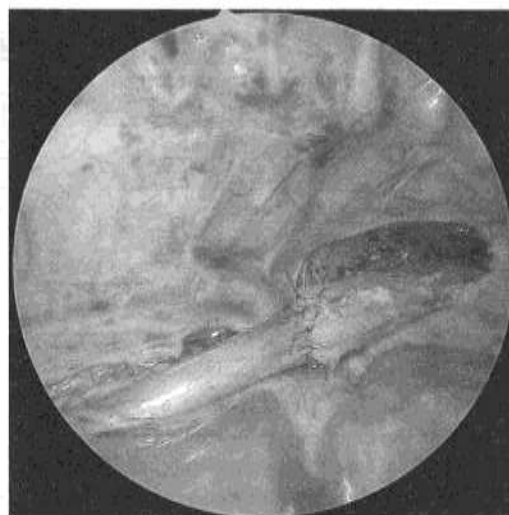


Рис. 3. Окончательный вид анастомоза пищевода

Fig. 3. Final view of the esophageal anastomosis

Средний гестационный возраст пациентов составлял  $36,2 \pm 1,9$  нед [медиана – 35,5 (34,8; 38,3) нед]. Первым этапом всем пациентам выполнена гастростомия открытым способом. Время ожидания роста пищевода составило в среднем  $10,2 \pm 3,6$  нед [медиана – 9,5 (7,5; 13,0) нед]. В этот период питание пациентов осуществлялось через гастростомическую трубку. В слепом сегменте пищевода размещался катетер 10–12 Fr, через который осуществлялась постоянная или интермиттирующая аспирация слюны.

Средняя масса тела пациентов (см. таблицу) к моменту 2-го этапа лечения – отсроченного анастомоза пищевода – составила  $4033,3 \pm 326,6$  г [медиана – 4150,0 (3850,0; 4225,0) г]. Другие врожденные аномалии отмечались у 3 больных (50%) – 1 (17%) дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и 2 (33%) открытых артериальных протока (ОАП). Все 6 пациентов подверглись торакоскопической реконструкции пищевода, осуществленной через правый гемиторакс. Средняя длительность операции составила  $98,3 \pm 14,7$  мин [медиана – 95,0 (87,5; 112,5) мин].

У 1 больного (17%) на 7-е сутки после операции диагностирована несостоятельность анастомоза, которая самостоятельно закрылась через 10 дней. 5 пациентов (83%) нуждались в баллонной дилатации возникшего стеноза пищевода, который потребовал 3–6 сеансов, выполненных в течение 1 года после операции. В отдаленном периоде наблюдений на протяжении 12 мес у всех выживших пациентов с АПБД был сохранен свой собственный пищевод, который позволил самостоятельно принимать пищу.

## Обсуждение

Первичный анастомоз пищевода у пациентов с АПБД едва ли возможен сразу после рожде-

Периоперативные параметры пациентов

| Показатель                                | $M \pm \sigma$     | $Me [Q_1; Q_3]$         | Min–max   |
|-------------------------------------------|--------------------|-------------------------|-----------|
| Масса тела, г                             | 2466,7 $\pm$ 233,8 | 2400,0 [2275,0; 2725,0] | 2200–2800 |
| Гестационный возраст, нед                 | 36,2 $\pm$ 1,9     | 35,5 [34,8; 38,3]       | 34–39     |
| Возраст к моменту операции, нед           | 10,2 $\pm$ 3,6     | 9,5 [7,5; 13,0]         | 6–16      |
| Масса к моменту операции, г               | 4033,3 $\pm$ 326,6 | 4150,0 [3850,0; 4225,0] | 3400–4300 |
| Длительность операции, мин                | 98,3 $\pm$ 14,7    | 95,0 [87,5; 112,5]      | 80–120    |
| Показатель                                | Абс.               | %                       | 95% ДИ    |
| Несостоятельность анастомоза ( <i>n</i> ) | 1                  | 17                      | 0,4–64,1  |
| Стеноз анастомоза ( <i>n</i> )            | 5                  | 83                      | 35,9–99,6 |

**Примечание.** *n* – количество случаев; *M* – среднее значение;  $\sigma$  – стандартное отклонение; *Me* – медиана; *Q*<sub>1</sub> – 1-й квартиль; *Q*<sub>3</sub> – 3-й квартиль; Min–max – минимальное и максимальное значение; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

ния. Чтобы сохранить пищевод пациента, необходимо удлинить существующие сегменты. Для этого разработано много инновационных методов. Клинические наблюдения указывают на то, что у пациентов с АПБД существует вероятность самопроизвольного роста концов пищевода [5]. Основными факторами, стимулирующими рост пищевода, являются глотание слюны, питание через гастростому и гастроэзофагеальный рефлюкс в дистальный отрезок пищевода. Обычно разрыв между сегментами уменьшается в течение первых 2–3 мес жизни, что делает возможным наложение отсроченного первичного анастомоза. Этот метод требует длительной госпитализации, что, по-видимому, является основным его недостатком [5]. Тем не менее большая часть пациентов после соответствующего ухода, как правило, выполняемого их родителями, могут проходить лечение дома, пока не станет возможным анастомоз.

Для стимуляции самопроизвольного роста пищевода некоторые хирурги используют бужы, вводимые ежедневно или через день в гастростому и в дистальный слепой конец пищевода, а также через рот, устанавливая их в проксимальную часть пищевода. Механическое бужирование теоретически позволяет удлинить пищеводные отрезки [8]. Но его эффективность ставится под сомнение, а риск перфорации делает малоприменимым. Прогресс роста пищевода проверяется рентгенологически или эндоскопически каждые 4 нед. По-видимому, анастомоз возможен, если диастаз составляет менее 2 тел позвонков.

Существует множество других методов активной стимуляции роста пищевода и значительного сокращения времени восстановления непрерывности пищевода. Наиболее популярный метод удлинения сегментов пищевода – механического вытяжения, описанный J. Foker [2]. После торакотомии оба сегмента пищевода полностью мобилизуются, а тракционные швы размещаются на концы пищевода и выводятся на кожу выше и ниже операционной раны. Швы держат под натяжением. Каждый день тракция увеличивается на

несколько миллиметров, постепенно сводя концы пищевода между собой. Процесс сближения контролируется путем рентгеновского или эндоскопического исследования.

Основным недостатком техники J. Foker является повторная торакотомия. Сообщается также о том, что при применении данной техники возникает множество осложнений, среди которых наиболее частыми и серьезными являются прорезывание швов и перфорация пищевода с последующим медиастинитом и потерей сегментов пищевода. Недавно данный метод был изменен D. Van der Zee с помощью торакоскопического подхода, который потенциально уменьшает инвазивность этой процедуры [3]. Другая модификация способа J. Foker – торакоскопическое наложение внутренних тракционных швов. Этот метод впервые представлен D. Patkowski [4].

К сожалению, в научной литературе не существует сравнительных серий, сопоставляющих 2 стратегии, предназначенные для сохранения собственного пищевода у пациентов с АПБД. Данные из 2 наиболее полных по количеству пациентов исследований отсроченного анастомоза пищевода являются противоречивыми. Российские исследователи на основании анализа результатов лечения 16 пациентов установили высокую частоту экстирпации пищевода, которая была выполнена у 31% пациентов [9]. В то время как S. Rothenberg продемонстрировал приемлемые послеоперационные параметры на примере 13 пациентов с типом А атрезии пищевода, собственный пищевод был сохранен у всех больных, сопровождаясь 1 случаем несостоятельности и 8 случаями стеноза анастомоза, потребовавшими дилатации [10].

Результаты использования торакоскопической техники внутренних тракционных швов также являются неоднозначными, чтобы принять этот метод за основу. Так, например, в руках ее создателя D. Patkowski эта стратегия сопровождалась летальным исходом у 2 из 18 пациентов, 1 конверсией и 2 случаями несостоятельности анастомоза [11]. Итоги другого исследования были менее утешительными.



тельными – 2 конверсии в торакотомии, 5 случаев несостоятельности и только 4 сохраненных собственных пищевода у 7 прооперированных больных [1].

В эпоху динамичного развития минимально инвазивной хирургии торакоскопия стала все шире использоваться для лечения АПБД. Этот метод идеально подходит для оценки длины диастаза, подлежащего преодолению. Более того, концы пищевода могут быть максимально мобилизованы и сближены между собой. Анастомоз в этой ситуации также может быть выполнен торакоскопически.

Другими важными преимуществами торакоскопии являются визуализация и доступность осмотра заднего средостения на всех уровнях. Торакоскопия предоставляет не только обзор анатомии средостения так, как она существует в действительности, но также предлагает большое экранное увеличение и точную анатомическую детализацию, особенно на современных экранах формата HD и 4K. Это создает впечатление работы под микроскопом. Все важные этапы операции, включая рассечение и перевязку фистулы, мобилизацию сегментов, наложение тракционных швов и окончательный анастомоз, хорошо видны для всей команды, а не только для оперирующего хирурга, как было раньше при использовании открытого подхода. Верхний сегмент может быть аккуратно отделен от мембранозной стенки трахеи до верхней апертуры грудной клетки под постоянным контролем камеры. При использовании открытого доступа этот шаг обычно выполняется вслепую.

## Литература

1. Subramaniam T., Martin B.P., Jester I., Soccorso G., Pachi M.J., Robb A. et al. A single centre experience using internal traction sutures in managing long gap oesophageal atresia // *J. Pediatr. Surg.* 2022. Vol. 57, N 11. P. 516–519.
2. Foker J.E., Kendall T.C., Catton K., Khan K.M. A flexible approach to achieve a true primary repair for all infants with esophageal atresia // *Semin. Pediatr. Surg.* 2005. Vol. 14, N 1. P. 8–15.
3. van der Zee D.C., Gallo G., Tytgat S.H. Thoracoscopic traction technique in long gap esophageal atresia: entering a new era // *Surg. Endosc.* 2015. Vol. 29, N 11. P. 3324–3330.
4. Patkowski D., Gerus S., Palczewski M., Sitnik J., Rasiewicz M., Zaleska-Dorobisz U. et al. Thoracoscopic multistage repair of long-gap esophageal atresia using internal traction sutures – What time between stages is optimal? // *Front. Pediatr. Conference Abstract: 4th International Conference on Oesophageal Atresia*, September 15–16, 2016, Sydney, Australia. DOI: <https://doi.org/10.3389/conf.FPED.2017.01.000017>
5. Dingemann C., Eaton S., Aksnes G., Bagolan P., Cross K.M., De Coppi P. et al. ERNICA Consensus Conference on the Management of Patients with Long-Gap Esophageal Atresia: Perioperative, Surgical, and Long-Term Management // *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2021. Vol. 31, N 3. P. 214–225.

## References

1. Subramaniam T., Martin B.P., Jester I., Soccorso G., Pachi M.J., Robb A. et al. A single centre experience using internal traction sutures in managing long gap oesophageal atresia. *J. Pediatr. Surg.* 2022; 57 (11): 516–9.

В заключение необходимо отметить, что тракционная элонгация пищевода является трудоемким, сложным процессом и требует большого опыта, однако этот метод всегда следует рассматривать как процедуру выбора. Это основная причина, по которой пациентов с АПБД следует лечить только в специализированных центрах, чтобы обеспечить наилучшее качество лечения. Но что делать специалистам в тех больницах, где АПБД является редким явлением и не позволяет накопить опыт лечения таких состояний? Мы полагаем, что ожидание роста пищевода на протяжении 2–4 мес с питанием через гастростомическую трубку и последующая торакоскопия с конструированием отсроченного анастомоза обеспечивают оптимальный подход к лечению АПБД и позволяют избежать большей части осложнений раннего вмешательства, в том числе конверсии в торакотомии и потери нативного пищевода.

## Заключение

Хирургическая реконструкция атрезии пищевода у пациентов с АПБД возможна в условиях областных и республиканских хирургических центров с использованием отсроченного торакоскопического анастомоза пищевода, выполненного через доступ в правом гемитораксе, и сопровождается приемлемыми послеоперационными результатами. Опытный хирург, владеющий техникой этой операции, является основным условием для оптимального исхода лечения таких больных.

6. Козлов Ю.А., Распутин А.А., Барадинева П.А., Очиров Ч.Б., Черемнов В.С. Этапное торакоскопическое лечение атрезии пищевода с большим диастазом без использования гастростомии // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019. Т. 9, № 4. С. 43–49. DOI: <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-4-43-49>
7. Rothenberg S.S., Flake A.W. Experience with thoracoscopic repair of long gap esophageal atresia in neonates // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. 2015. Vol. 25, N 11. P. 932–935.
8. Shieh H.F., Jennings R.W. Long-gap esophageal atresia // *Semin. Pediatr. Surg.* 2017. Vol. 26, N 2. P. 72–77.
9. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Мокрушина О.Г., Куликова Н.Б., Гебекова С.А.. Отсроченный эзофаго-эзофагоанастомоз при атрезии пищевода // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017. Т. 7, № 1. С. 17–23.
10. Rothenberg S.S. Thoracoscopic management of non-type C esophageal atresia and tracheoesophageal atresia // *J. Pediatr. Surg.* 2017, Oct 12. Article ID S0022-3468(17)30647-4.
11. Козлов Ю.А., Разумовский А.Ю., Новожилов В.А. Атрезия пищеварительного тракта : руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 416 с.

2. Foker J.E., Kendall T.C., Catton K., Khan K.M. A flexible approach to achieve a true primary repair for all infants with esophageal atresia. *Semin Pediatr Surg.* 2005; 14 (1): 8–15.



3. van der Zee D.C., Gallo G., Tytgat S.H. Thoracoscopic traction technique in long gap esophageal atresia: entering a new era. *Surg Endosc.* 2015; 29 (11): 3324–30.
4. Patkowski D., Gerus S., Palczewski M., Sitnik J., Rasiel-wicz M., Zaleska-Dorobisz U., et al. Thoracoscopic multistage repair of long-gap esophageal atresia using internal traction sutures – What time between stages is optimal? In: *Front. Pediatr. Conference Abstract: 4th International Conference on Oesophageal Atresia*, September 15–16, 2016, Sydney, Australia. DOI: <https://doi.org/10.3389/conf.FPED.2017.01.000017>
5. Dingemann C., Eaton S., Aksnes G., Bagolan P., Cross K.M., De Coppi P., et al. ERNICA Consensus Conference on the Management of Patients with Long-Gap Esophageal Atresia: Perioperative, Surgical, and Long-Term Management. *Eur J Pediatr Surg.* 2021; 31 (3): 214–25.
6. Kozlov Yu.A., Rasputin A.A., Baradieva P.J., Ochirov C.B., Chermnov V.S. Staged thoracoscopic treatment of long-gap esophageal atresia without the need for a gastrostomy. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Critical Care Medicine.* 2019; 9 (4): 43–9. DOI: <https://doi.org/10.30946/2219-4081-2019-9-4-43-49> (in Russian)
7. Rothenberg S.S., Flake A.W. Experience with thoracoscopic repair of long gap esophageal atresia in neonates. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015; 25 (11): 932–5.
8. Shieh H.F., Jennings R.W. Long-gap esophageal atresia. *Semin Pediatr Surg.* 2017; 26 (2): 72–7.
9. Razumovsky A.Y., Alkhasov A.B., Mokrushina O.G., Kulikova N.V., Gebekova S.A. Delayed esophago-esophageal anastomosis in esophageal atresia. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Critical Care Medicine.* 2017; 7 (1): 17–23. (in Russian)
10. Rothenberg S.S. Thoracoscopic management of non-type C esophageal atresia and tracheoesophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2017; Oct 12: S0022-3468(17)30647-4.
11. Kozlov Yu.A., Razumovsky A.Yu., Novozhilov V.A. Atresias of the digestive tract: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2021: 416 p. (in Russian)

# Влияние газовой микроэмболии на плазменную концентрацию белка S-100 и нейроспецифическую енолазу при операциях на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения

Панов А.В., Локшин Л.С., Губко А.В.

Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

По мнению большинства авторов, одной из основных причин неврологических осложнений после операций, проведенных в условиях искусственного кровообращения (ИК), является газовая эмболия головного мозга с последующим нарушением церебральной перфузии и повреждением нервной ткани.

**Цель** – оценить динамику белка S-100 и нейроспецифической енолазы (NSE) за время операции. Изучить наличие корреляции между объемом газовой микроэмболии (ГМЭ) и концентрацией S-100 и NSE в сыворотке крови.

**Материал и методы.** В исследование включены 36 пациентов, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца, ишемической болезни сердца и аневризмы аорты. Критерием исключения было наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы и когнитивных нарушений.

**Результаты.** Установлено, что концентрация S-100 и NSE в точке Б была выше, чем в точке А. Коэффициент ранговой корреляции Спирмана между количеством зарегистрированных газовых микроэмболов в артериальной крови и концентрацией S-100 составил 0,36 ( $p < 0,05$ ), а между NSE и количеством зарегистрированных газовых микроэмболов – 0,44 ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Плазменная концентрация белка S-100 и NSE в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных в условиях ИК выше, чем в начале операции. Плазменная концентрацией S-100 и NSE имеет слабую прямую корреляцию с объемом зарегистрированной ГМЭ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Панов А.В., Локшин Л.С., Губко А.В. Влияние газовой микроэмболии на плазменную концентрацию белка S-100 и нейроспецифическую енолазу при операциях на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 121–125. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-121-125>

Статья поступила в редакцию 08.09.2022. Принята в печать 30.01.2023.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Панов Александр Владимирович – врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Российская Федерация)  
E-mail: [panoff2903@mail.ru](mailto:panoff2903@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-7573-7088>

## Ключевые слова:

S-100; NSE; газовая микроэмболия; искусственное кровообращение; экстракорпоральный контур

Influence of gas microembolism on plasma concentration of protein S-100 and neurospecific enolase during open heart surgery under cardiopulmonary bypass

Panov A.V., Lokshin L.S., Gubko A.V.

Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

According to most authors, one of the main causes of neurological complications after operations performed under EC conditions is cerebral gas embolism with subsequent impairment of cerebral perfusion and damage to the nervous tissue.

## CORRESPONDENCE

Aleksandr V. Panov –

Anesthesiologist and Emergency

Physician of Department

of Anesthesiology and Intensive

Care, Petrovsky National Research

Center of Surgery (Moscow, Russian

Federation)

E-mail: panoff2903@mail.ru

[https://orcid.org/0000-0002-7573-](https://orcid.org/0000-0002-7573-7088)

7088

## Keywords:

S-100; NSE; gas

microemboli;

cardiopulmonary bypass;

extracorporeal circle

**Aim.** Evaluate the dynamics of S-100 and NSE during the operation. To study the correlation between the volume of GME and the concentration of S-100 and NSE in blood serum.

**Material and methods.** The study included 36 patients operated on for acquired heart disease, coronary artery disease and aortic aneurysm. The exclusion criterion was the presence of a history of stroke, TBI and cognitive impairment.

**Results.** It was found that the concentration of S-100 and NSE at point B was higher than at point A. The Spearman rank correlation coefficient between the number of registered gas microemboli in arterial blood and the concentration of S-100 was 0.36 ( $p < 0.05$ ), and between NSE and the number of registered gas microemboli was 0.44 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Plasma concentration of protein S-100 and NSE in the postoperative period in patients operated under EC conditions is higher than at the beginning of the operation. Plasma concentration of S-100 and NSE has a weak direct correlation with the volume of registered GME.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Panov A.V., Lokshin L.S., Gubko A.V. Influence of gas microembolism on plasma concentration of protein S-100 and neurospecific enolase during open heart surgery under cardiopulmonary bypass. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 121–5. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-121-125> (in Russian)

**Received** 08.09.2022. **Accepted** 30.01.2023.

Согласно ранее проведенным исследованиям, у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК), регистрируются неврологические осложнения в послеоперационном периоде. За последние десятилетия частота этих осложнений значительно снизилась, но остается достаточно высокой [1–3]. По мнению большинства авторов, одной из основных причин неврологических осложнений после операций, проведенных в условиях ИК, является газовая эмболия головного мозга с последующим нарушением церебральной перфузии и повреждением нервной ткани [4–11].

В настоящее время маркерами повреждения нервной ткани считаются белки семейства S-100, которые определяют в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости [12, 13]. Для оценки нейродегенеративного процесса и проницаемости гематоэнцефалического барьера также широко применяется иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов, таких как нейроспецифическая енолаза (NSE), также относящаяся к белкам – маркерам повреждения центральной нервной системы (ЦНС) [14]. Плазменная концентрация белка S-100 выше при проведении операций в условиях ИК и зависит от его длительности и температурного режима [15]. Максимальная концентрация данных белков ( $1,59 \pm 0,682$  мкг/л) регистрируется в конце ИК и снижается до нормальных значений через 6 ч после операции [16]. Негативное влияние массивной газовой микроэмболии (ГМЭ), наиболее частое осложнение при проведении ИК, усиливается тем, что она обладает кумулятивным эффектом [17, 18].

Микроэмболы газового происхождения регистрируются в головном мозге на протяжении 2 ч послеоперационного периода [19].

**Цель** – оценить динамику S-100 и NSE за время операции. Изучить наличие корреляции между объемом ГМЭ и концентрацией S-100 и NSE в сыворотке крови.

## Материал и методы

В исследование включены 36 пациентов, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца, ишемической болезни сердца (ИБС) и аневризмы аорты. Критерием исключения было наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и когнитивных нарушений. Средний возраст пациентов составил  $68,19 \pm 6,32$  года (минимум 58, максимум 75 лет).

Все больные были включены в одну группу. У всех пациентов использовался аппарат ИК Stockert S5 с экстракорпоральным контуром (ЭКК) Capiox. Среднее время ИК составило  $91 \pm 5,37$  (минимум 32, максимум 148 мин) мин, перфузионный индекс составил  $2,5$  л/м<sup>2</sup>. После наложения зажима на аорту проведена кровяная кардиоплегия по методике Калафиоре.

Забор венозной крови для определения концентраций белка S-100 и NSE проводили после вводной анестезии (проба А) и после сведения грудины (проба Б). Референсные значения уровня NSE составляют 0,0–16,3 мкг/мл, белка S-100 в крови у здоровых людей – 0–0,105 мкг/мл и не варьируют от возраста и пола [13, 14]. Определение белка

Таблица 1. Концентрация белка S-100 в начале и в конце операции

| Показатель                  | S-100             |                    | Тест Вилкоксона, <i>p</i> |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|
|                             | Точка А           | Точка Б            |                           |
| Медиана; 25–75-й перцентиль | 0,225; 0,095–0,38 | 0,875; 0,595–1,245 | 0,0001                    |
| Min–max                     | 0,02–0,99         | 0,16–3,12          |                           |

S-100 и NSE в плазме проводили на анализаторе Cobas e411, Roche (электрохемилюминесцентный иммуноанализ).

На всех операциях с ИК регистрировали газовые микроэмболы на входе и выходе из ЭКК. Для регистрации микроэмболии мы устанавливали на входе в оксигенатор (венозная кровь и кровь из раны) и на выходе из оксигенатора и артериального фильтра ультразвуковые многократного использования датчики прибора BCC-200 фирмы GAMPT (Германия). Устанавливали предел измерения величины микроэмболов от 10 до 500 мкм и начинали регистрацию с началом ИК.

Оценка эффективности фильтрующей способности ЭКК проводилась при помощи показателя индекса фильтрации (FI), комбинирующего показатели объема и количества пузырьков [20].

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 10 для Windows. Параметры обеих групп были проверены на нормальность распределения чисел с учетом критериев Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и Лилифорс. Для нормального распределения использовался *t*-критерий Стьюдента, для ненормального – анализ Манна–Уитни. Данные нормально распределенных показателей представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, ненормально распределенных – медианы, 1-го и 3-го квартилей. Проведен сравнительный анализ различий показателей S-100 и енолазы между этапами (начало и конец операции). Для выявления взаимосвязи динамики енолазы, белка S-100 с показателями газовой микроэмболии выполнен корреляционный анализ Спирмена. Значимые различия между группами принимались при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты

Установлено, что концентрация S-100 и NSE в точке Б была выше, чем в точке А (табл. 1, 2).

Среднее количество зарегистрированных ГМЭ на выходе из ЭКК (артериальная) составило  $2,03 \pm 3,979$  мкл за все время ИК (медиана 0,9, межквартильный разброс 0,4–2,0, минимум 0,2, максимум 23,8). При этом среднее количество зарегистрированных ГМЭ на входе в оксигенатор (венозная + кардиотомическая) составило  $78,4 \pm 9,21$  мкл (медиана 53,2, межквартильный разброс 8,3–75, минимум 22, максимум 178,4). Фильтрационный индекс составил 99%. Наибольшая частота регистрируемых в артериальной магистрали ГМЭ фиксировалась в первые минуты ИК.

Кoeffициент ранговой корреляции Спирмена между количеством зарегистрированных газовых микроэмболов в артериальной крови и концентрацией S-100 составил 0,36 ( $p < 0,05$ ), а между NSE и количеством зарегистрированных газовых микроэмболов – 0,44 ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

В ходе проведенного исследования мы определили, что плазменная концентрация белка S-100 и NSE в конце операции выше, чем в начале. Плазменная концентрация белка S-100 уже на этапе вводного наркоза (точка А) превышает референсное значение в 2 раза, когда нет поступления микроэмболов из ЭКК, что мы связываем с наличием сердечно-сосудистой недостаточности, приводящей к ишемии головного мозга различной степени выраженности. При перфузии есть увеличение белка S-100 в 4 раза (точка Б) с низким коэффициентом корреляции с ГМЭ, при этом плазменная концентрация NSE увеличивается значимо за время перфузии, но эти показатели находятся в пределах нормы референсных значений и тоже низко коррелируют с количеством ГМЭ. Это мы связываем с высокой фильтрующей способностью используемого ЭКК (Cariox Tegimo, FI – 99%), в связи с чем получили клинически не значимые объемы ГМЭ. Низкая корреляция между показателями S-100 и ГМЭ свидетельствует о существовании иных

Таблица 2. Концентрация NSE в начале и конце операции

| Показатель                  | NSE           |                  | Тест Вилкоксона, <i>p</i> |
|-----------------------------|---------------|------------------|---------------------------|
|                             | Точка А       | Точка Б          |                           |
| Медиана; 25–75-й перцентиль | 2,85; 1,7–4,4 | 12,65; 8,1–19,65 | 0,0001                    |
| Min–max                     | 0–25,6        | 2,6–36           |                           |



причин повреждения нервной ткани, что соответствует ранее проведенным исследованиям. Достоверное повышение концентрации S-100 и NSE в плазме крови в конце операции мы связываем с повреждением нервной ткани, вызванным непосредственным влиянием анестезии, неустойчивостью гемодинамики во время операции и после нее, возрастными изменениями [21]. Возможной причиной повышения плазменной концентрации S-100 и NSE при операциях на открытом сердце является поврежде-

ние не только нервной, но и жировой ткани при проведении торакотомии, стернотомии [15].

## Заключение

Плазменная концентрация белка S-100 и NSE в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных в условиях ИК выше, чем в начале операции. Плазменная концентрация S-100 и NSE имеет слабую прямую корреляцию с объемом зарегистрированной ГМЭ.

## Литература

1. Берикашвили Л.Б., Кузовлев А.Н., Ядгаров М.Я., Каданцева К.К., Ожиганова Е.А., Лихванцев В.В. Прогностическая способность номограммы М относительно серьезных неблагоприятных кардиальных и церебральных событий после плановых кардиальных операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, № 2. С. 6–13. DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-6-13>
2. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Роль искусственного кровообращения в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021. Т. 14, № 2. С. 168–174. DOI: <https://doi.org/10.17116/kardio202114021168>
3. Russell M.D., Pinkerton C., Sherman K.A., Ebert T.J., Pagel P.S. Predisposing and Precipitating factors associated with postoperative delirium in patients undergoing cardiac surgery at a Veterans Affairs Medical Center: A pilot retrospective analysis // Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2020. Vol. 34, N 8. P. 2103–2111. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.02.004>
4. Liu Y.H., Wang D.X., Li L.H., Wu X.M., Shan G.J., Su Y. et al. The effects off cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery // Anesth. Analg. 2009. Vol. 109, N 4. P. 1013–1022. DOI: <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181aed2bb>
5. van Dijk D., Kalkman C.J. Why are cerebral microemboli not associated with cognitive decline? // Anesth. Analg. 2009. Vol. 109, N 4. P. 1006–1008. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181b5af06>
6. de Somer F.M., Vetrano M.R., Van Beeck J.P., Van noten G.J. Extracorporeal bubbles: a word of caution // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2010. Vol. 10. P. 995–1001. DOI: <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.229088>
7. Reis E.E., Menezes L.D., Justo C.C.L. Gaseous microemboli in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. 2012. Vol. 27, N 3. P. 436–445. DOI: <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20120073>
8. Stehouwer M.C., de Vroeghe R., Bruggemans E.F., Hofman F.N., Molenaar M.A., van Oeveren W. et al. The influence of gaseous microemboli on various biomarkers after minimized cardiopulmonary bypass // Perfusion. 2020. Vol. 35, N 3. P. 202–208. DOI: <https://doi.org/10.1177/0267659119867572>
9. Suzuki A., Armstead S.C., Eckmann D.M. Surfactant reduction in embolism bubble adhesion and endothelial damage // Anesthesiology. 2004. Vol. 101. P. 97–103. DOI: <https://doi.org/10.1097/0000542-200407000-00016>
10. Tingleff J., Joyce F.S., Pettersson G. Intraoperative echocardiographic study of air embolism during cardiac operations // Ann. Thorac. Surg. 1995. Vol. 60. P. 673–677. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00577-8](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00577-8)
11. Toomasian C.J. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiomyocyte suction // Perfusion. 2018. Vol. 33. P. 538–545. DOI: <https://doi.org/10.1177/s00401-010-0674-1>
12. Anderson R.E., Hansson L.O., Nilsson O. et al. High serum S100B levels from trauma patients without head injuries // Neurosurgery. 2001. Vol. 48, N 6. P. 1255–1258. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006123-200106000-00012>
13. Westaby S., Johnsson P., Parry A.J. et al. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass // Ann. Thorac. Surg. 1996. Vol. 61, N 1. P. 88–92. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00904-3](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00904-3)
14. Hatton G.I. Glial-neuronal interactions in the mammalian brain // Adv. Physiol. Educ. 2002. Vol. 26. P. 225–237. DOI: <https://doi.org/10.1152/advan.00038.2002>
15. Yuan S.M. S100 and S100β: biomarkers of cerebral damage in cardiac surgery with or without the use of cardiopulmonary bypass // Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. 2014. Vol. 29, N 4. P. 630–641. DOI: <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20140084>
16. Listewnik M., Kotfis K., Siozowski P., Mokrzycki K., Brykczynski M. The influence of carbon dioxide field flooding in mitral valve operations with cardiopulmonary bypass on S100B level in blood plasma in the aging brain // Clin. Interv. Aging. 2018. Vol. 13. P. 1837–1845. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S177356>
17. Rapp J.H. et al. Atheroemboli to the brain: size threshold for causing acute neuronal cell death // J. Vasc. Surg. 2000. Vol. 32, N 1. P. 68–76. DOI: <https://doi.org/10.1067/mva.2000.107315>
18. Borger M.A., Peniston C.M., Weisel R.D., Vasiliou M., Green R.E., Feindel C.M. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001. Vol. 121. P. 743–749. DOI: <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.112526.11>
19. Сандриков В.А., Садовников В.И., Федюлова С.В., Алиев С.М. Мониторинг микроэмболических сигналов в сосудах головного мозга в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010. № 5. С. 54–62.
20. Локшин А.С. Газовая микроэмболия при искусственном кровообращении // Анестезиология и реаниматология. 2015. Т. 60, № 5. С. 17–20.
21. Медведева Л.А., Загорюлько О.И. и др. Когнитивная послеоперационная дисфункция в кардиохирургии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. № 4. С. 46–54.

## References

1. Berikashvili L.B., Kuzovlev A.N., Yadgarov M.Ya., Kadanseva K.K., Ozhiganova E.A., Likhvantsev V.V. The predictive ability of the M nomogram regarding serious adverse cardiac and cerebral events after elective cardiac operations performed under cardiopulmonary bypass. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. 2022; 19 (2): 6–13. DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-6-13> (in Russian)
2. Ivkin A.A., Grigor'ev E.V., Shukevich D.L. The role of cardiopulmonary bypass in the development of postoperative cognitive dysfunction. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2021; 14 (2): 168–74. DOI: <https://doi.org/10.17116/kardio202114021168> (in Russian)
3. Russell M.D., Pinkerton C., Sherman K.A., Ebert T.J., Pagel P.S. Predisposing and Precipitating factors associated with

- postoperative delirium in patients undergoing cardiac surgery at a Veterans Affairs Medical Center: A pilot retrospective analysis. *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020; 34 (8): 2103–11. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.02.004>
4. Liu Y.H., Wang D.X., Li L.H., Wu X.M., Shan G.J., Su Y., et al. The effects off cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*. 2009; 109 (4): 1013–22. DOI: <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181aed2bb>
5. van Dijk D., Kalkman C.J. Why are cerebral microemboli not associated with cognitive decline? *Anesth Analg*. 2009; 109 (4): 1006–8. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181b5af06>
6. de Somer F.M., Vetrano M.R., Van Beeck J.P., Van nooten G.J. Extracorporeal bubbles: a word of caution. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010; 10: 995–1001. DOI: <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.229088>
7. Reis E.E., Menezes L.D., Justo C.C.L. Gaseous microemboli in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012; 27 (3): 436–45. DOI: <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20120073>
8. Stehouwer M.C., de Vroeghe R., Bruggemans E.F., Hofman F.N., Molenaar M.A., van Oeveren W., et al. The influence of gaseous microemboli on various biomarkers after minimized cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2020; 35 (3): 202–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/0267659119867572>
9. Suzuki A., Armstead S.C., Eckmann D.M. Surfactant reduction in embolism bubble adhesion and endothelial damage. *Anesthesiology*. 2004; 101: 97–103. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000542-200407000-00016>
10. Tingleff J., Joyce F.S., Pettersson G. Intraoperative echocardiographic study of air embolism during cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60: 673–7. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00577-8](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00577-8)
11. Toomasian C.J. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiomy suction. *Perfusion*. 2018; 33: 538–45. DOI: <https://doi.org/10.1177/s00401-010-0674-1>
12. Anderson R.E., Hansson L.O., Nilsson O., et al. High serum S100B levels from trauma patients without head injuries. *Neurosurgery*. 2001; 48 (6): 1255–8. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006123-200106000-00012>
13. Westaby S., Johnsson P., Parry A.J., et al. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61 (1): 88–92. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00904-3](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00904-3)
14. Hatton G.I. Glial-neuronal interactions in the mammalian brain. *Adv Physiol Educ*. 2002; 26: 225–37. DOI: <https://doi.org/10.1152/advan.00038.2002>
15. Yuan S.M. S100 and S100β: biomarkers of cerebral damage in cardiac surgery with or without the use of cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014; 29 (4): 630–41. DOI: <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20140084>
16. Listewnik M., Kotfis K., Ślózowski P., Mokrzycki K., Brykcyński M. The influence of carbon dioxide field flooding in mitral valve operations with cardiopulmonary bypass on S100B level in blood plasma in the aging brain. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 1837–45. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S177356>
17. Rapp J.H., et al. Atheroemboli to the brain: size threshold for causing acute neuronal cell death. *J Vasc Surg*. 2000; 32 (1): 68–76. DOI: <https://doi.org/10.1067/mva.2000.107315>
18. Borger M.A., Peniston C.M., Weisel R.D., Vasilidou M., Green R.E., Feindel C.M. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121: 743–9. DOI: <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.112526.11>
19. Sandrikov V.A., Sadovnikov V.I., Fedulova S.V., Aliev S.M. Monitoring of microembolic signals in cerebral vessels in the early postoperative period in patients undergoing cardiac surgery. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2010; (5): 54–62. (in Russian)
20. Lokshin L.S. Gas microembolism with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2015; 60 (5): 17–20. (in Russian)
21. Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., et al. Cognitive postoperative dysfunction in cardiac surgery. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2012; (4): 46–54. (in Russian)

# Антикоагулянтная терапия при травме на фоне COVID-19: обоюдоострый меч

Талвар А., Кришна С.М.

Медицинский колледж Кастурба, Манхэ, Манипал, 576204, Карнатака, Индия

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Талвар Аканкша –  
интерн отделения хирургии  
Медицинского колледжа Кастурба,  
Манхэ, Манипал  
(Карнатака, Индия)  
E-mail: akankshatalwar97@gmail.  
com  
<https://orcid.org/0000-0002-1846-3244>

## Ключевые слова:

абдоминальная  
травма; раневая  
инфекция; COVID-19;  
антикоагулянтная терапия

На основании надежных данных установлена связь вируса SARS-CoV-2 с увеличением риска развития тромбозмболических осложнений, меньше сведений доступно в отношении лечения пациентов с COVID-19 и абдоминальной травмой.

**Материал и методы.** Представлен клинический случай пациентки 68 лет с тупой абдоминальной травмой в результате дорожного происшествия. На визуализирующем исследовании брюшной полости выявлено легкое кровотечение без повреждения солидных органов. Также у нее присутствовала отдышка, при дальнейшей оценке был выявлен COVID-19 умеренной степени тяжести. Пациентка получила консервативное лечение и с учетом COVID-19 начала терапию антикоагулянтами. На 4-й день пребывания в стационаре пациентка пожаловалась на внезапную боль в животе и вздутие живота с признаками перитонита. При компьютерной томографии с контрастированием брюшной полости и таза обнаружена большая забрюшинная гематома, сдавливающая правую почку спереди и правую толстую кишку сзади. Внутриоперационное обследование показало наличие большой забрюшинной гематомы, сдавливающей правую ободочную кишку, с гангреной задней стенки. Пациентке была выполнена правая гемиколэктомия с закрывающей илеостомией. В послеоперационном периоде у пациентки развилась раневая инфекция, с которой удалось справиться с помощью регулярных перевязок. При последующем наблюдении через 8 нед пациентке была выполнена реверсия илеостомы. Здесь представлен интересный случай возникновения забрюшинной гематомы на фоне антикоагулянтной терапии при COVID-19 у пациентки с абдоминальной травмой.

**Заключение.** Эксперты согласны во мнении о необходимости назначения пациентам с COVID-19 средней степени тяжести антикоагулянтной терапии для снижения риска развития тромбозмболических осложнений. Представленный клинический случай проливает свет на проблему нарушения гемостаза и повышенного риска кровотечений. Лечение COVID-19 на фоне травмы брюшной полости требует последовательного мониторинга и быстрого применения визуализирующих методов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Талвар А., Кришна С.М. Антикоагулянтная терапия при травме на фоне COVID-19: обоюдоострый меч // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 126–128. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-126-128> (англ.)

Статья поступила в редакцию 29.08.2022. Принята в печать 30.01.2023.

Anticoagulants in COVID-19 trauma: a double edge sword

Talwar A., Krishna S.M.

Kasturba Medical College, MAHE, Manipal, 576204, Karnataka, India

It is a well established fact how SARS-CoV-2 virus is associated with increased risk of thromboembolic events but less data is available about management of COVID-19 patients with abdominal trauma.

**Material and methods.** 68-year-old female presented with an alleged history of Road Traffic Accident with blunt abdominal injury. Imaging of the abdomen showed mild haemoperitoneum

with no solid organ injury. She also had breathlessness and on evaluation found to have moderate COVID-19. She was managed conservatively and started on anticoagulants in view of moderate COVID-19. On the 4th day of admission, the patient complained of sudden onset of pain in abdomen, abdominal distension with features of peritonitis. On imaging by CECT abdomen and pelvis showed large retroperitoneal hematoma compressing upon the right kidney anteriorly and right colon posteriorly. In view of peritonitis, the patient underwent exploratory laparotomy. Intra op finding showed large retroperitoneal hematoma compressing the right colon with posterior wall gangrene. Patient underwent a right hemicolectomy with covering ileostomy. Post op patient had a wound infection which was managed with regular dressings. On follow up patient underwent ileostomy reversal after 8 weeks. Herein, we present an intriguing case, where thromboprophylaxis in a COVID-19 infected patient with abdominal trauma led to retroperitoneal hematoma.

**Conclusion.** It is a general consensus that anticoagulant therapy must be recommended for prophylaxis in patients with moderate COVID-19 to reduce risk of thromboembolic events. Our case shines light upon the topic of hemostasis disturbance and increased risk of bleeding requiring serial monitoring and rapid imaging in co-management of COVID-19 with abdominal trauma.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Talwar A., Krishna S.M. Anticoagulants in COVID-19 trauma: a double edge sword. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 126–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-126-128>

**Received** 29.08.2022. **Accepted** 30.01.2023.

#### CORRESPONDENCE

Akanksha Talwar – Intern,  
Department of Surgery, Kasturba  
Medical College, MAHE, Manipal  
(Karnataka, India)  
E-mail: [akankshatalwar97@gmail.com](mailto:akankshatalwar97@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-1846-3244>

#### Keywords:

abdominal trauma; wound  
infection; COVID-19;  
anticoagulant therapy

Abdominal trauma is still a cornerstone for surgeons due to being associated with possible complex organ injuries [1]. Retroperitoneal hematoma, one of the complications, is a serious condition for trauma patients because of the difficulty of diagnosis and treatment. Additionally, the COVID-19 pandemic has disrupted the usual flow of medical knowledge and management since clinicians are often faced with a dilemma in its co-management with other conditions. COVID-19 leads to increased risk for coagulopathy and thromboembolic events for which prophylactic thromboprophylaxis is started [2]. Clinicians must work towards individualisation of antithrombotic prophylaxis to delimit the risk of hemorrhagic events [3].

## Material and methods

68-year-old female presented with an alleged history of Road Traffic Accident with blunt abdominal injury. On evaluation vitals stable and abdominal examination was normal. Imaging of abdomen showed mild haemoperitoneum with no solid organ injury. She also had breathlessness and on evaluation found to have moderate COVID-19. She was managed conservatively and started on anticoagulants, antiplatelets and remdesivir in view of moderate COVID-19. Serial monitoring of haemoglobin and clinical monitoring of patient was done. On the 4th day of admission, the patient complained of sudden onset of pain abdomen, abdominal distension. On ex-

amination found to have vague right lower abdomen mass with features of peritonitis. On imaging by CECT abdomen and pelvis showed a large well defined non enhancing heterogenous density lesion in the right retroperitoneal compartment and right psoas muscle (see figure). These features confirmed retroperitoneal hematoma pushing the right kidney anteriorly and ascending colon laterally.

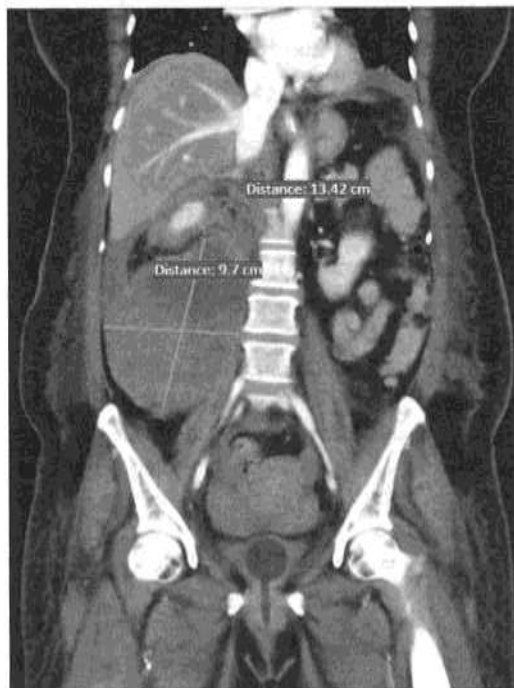
In view of peritonitis patient underwent exploratory laparotomy. Intra op finding showed large retroperitoneal haematoma pushing right colon anteriorly had lead to posterior wall gangrene of the right colon. Patient underwent right hemicolectomy with covering ileostomy. Post op patient had wound infection which was managed with regular dressings. On follow up patient underwent ileostomy reversal after 8 weeks.

## Discussion

The most consistent hemostatic abnormality in SARS-CoV2 virus infected patients is increased prevalence of thromboembolic events. In a retrospective study by BMC [4], studying critically ill COVID-19 patients, there were notably more cases of thromboembolic events (40%) than hemorrhagic events (21%) seen during their ICU stay. In addition, most of the hemorrhagic events occurred in patients on full dose anticoagulation. The WHO guidelines recommend extended prophylaxis with LMWH or direct oral anticoagulants in COVID-19 patients to reduce risk of Deep



CECT abdomen (A) and pelvis (B): a large well defined non enhancing heterogenous density lesion in the right retroperitoneal compartment and right psoas muscle



A



B

## Литература/References

1. Păun S., Tănase I., Stoica B., Beuran M. Retroperitoneal haematoma – still a medical challenge for abdominal trauma. *Chirurgia (Buchar)*. 2021; 116 (6): 725–36. DOI: <https://doi.org/10.21614/chirurgia.116.6.725>
2. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020; 135 (23): 2033–40. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020060000>
3. Fraissé M., Logre E., Pajot O., et al. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: A French mono-center retrospective study. *Crit Care*. 2020; 24: 275. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03025-y>
4. Bilkdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., et al.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease:

Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism, at the cost of increase in bleeding events, including major bleeding. Extended prophylaxis (for up to 45 days) should also be considered for patients with elevated risk of Venous thromboembolism (e.g., reduced mobility, comorbidities such as active cancer, advanced age, and elevated D-dimer >2 times the upper limit of normal) who have low risk of bleeding. Numerous cases of abdominal wall hematoma are observed in association with LMWH use each year. Additional risk factors include old age, female, anticoagulant use and concomitant use of antiplatelet [5].

Our patient was an elderly female, evaluated for blunt abdominal trauma and as per her initial USG reports, was managed conservatively. However, both antiplatelet and anticoagulant were prescribed in view of moderate COVID-19, and this made her particularly susceptible to bleeding side effects. The dilemma was whether to continue these medications at an added expense of formation of retroperitoneal hematoma later. In a case report on formation of chest wall hematoma in COVID-19 patients, authors delved into two patients who had hemorrhagic presentations after resolution of chest wall pathology. They strongly recommended individualisation of antithrombotic prophylaxis regimes in patients affected with COVID-19 [6]. In a second study by Cristina Tudoran et al the patient developed sub-pectoral and calf hematoma leading to anemia and acute kidney injury during recovery from COVID-19. In this case, subcutaneous LMWH and anti-hypertensives were stopped, oral hydration and antibiotics were recommended along with local heparin gel and ice application [7].

## Conclusion

In COVID-19 patients with history of trauma use of anticoagulation and antiplatelets should be individualized. These patients on anticoagulation/antiplatelet should be kept under close observation.

Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75 (23): 2950–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>

5. Shao P.H., Liu P.Y., Chen P.W. Enoxaparin-induced massive abdominal wall hematoma in a case pretreated with multiple anti-thrombotic agents. *Acta Cardiol Sin*. 2021; 37 (1): 104–7. DOI: [https://doi.org/10.6515/ACS.202101\\_37\(1\).20201124A](https://doi.org/10.6515/ACS.202101_37(1).20201124A)

6. Fuentes-Martín Á., Cilleruelo Ramos Á., Soro-García J., Matilla González J.M. Spontaneous giant chest wall hematomas in COVID-19 patients: Case report. *Shanghai Chest*. 2022; 6: 15.

7. Tudoran C., Tudoran M., Abu-Awwad A., Cut T.G., Voita-Mekeres F. Spontaneous hematomas and deep vein thrombosis during the recovery from a SARS-CoV-2 infection: Case report and literature review. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58 (2): 230. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58020230> PMID: 35208553; PMCID: PMC8878215.

# Ремоделирование левого желудочка и реконструкция митральной дисплазии при гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией притока

Дземешкевич С.Л.<sup>1</sup>, Мотрева А.П.<sup>2</sup>, Арешидзе Д.А.<sup>3</sup>, Козлова М.А.<sup>3</sup>, Черников В.П.<sup>3</sup>, Мершина Е.А.<sup>4</sup>, Мартыанова Ю.Б.<sup>2</sup>, Калмыкова О.В.<sup>2</sup>, Тбер М.<sup>2</sup>, Петрова О.В.<sup>2</sup>, Балашова М.С.<sup>6</sup>, Садекова М.А.<sup>1</sup>, Заклязьминская Е.В.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 414011, г. Астрахань, Российская Федерация

<sup>3</sup> 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», 119435, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Медицинский научно-образовательный центр, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119192, г. Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Публичное акционерное общество «Центр генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКО»», 119333, г. Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> 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

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Садекова Мариам Анверовна – лаборант лаборатории медицинской генетики ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Российская Федерация)  
E-mail: marisadekova@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-0159-2453>

## Ключевые слова:

гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП); неструктурная ГКМП; обструкция притока; митральная дисплазия; ALPK3; электронная микроскопия; диастолическая дисфункция

Диффузно-генерализованный фенотип гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) является одним из самых сложных для хирургической реконструкции. Для его хирургической коррекции необходимо выполнить не только расширенную миозектомию межжелудочковой перегородки, но и произвести реконструкцию субмитрального пространства левого желудочка. Особой проблемой является отбор пациентов на такую реконструкцию, так как отсутствует значимый градиент давления в выходном тракте левого желудочка, нет выраженной митральной регургитации, но присутствует значимая диастолическая дисфункция. Несмотря на медикаментозное лечение, течение заболевания прогрессирующее, гемодинамическая ситуация у таких пациентов ухудшается, прогрессирует сердечная недостаточность, и такие пациенты расцениваются как кандидаты на ортотопическую пересадку сердца.

В настоящей публикации мы приводим историю болезни пациентки с ГКМП без обструкции выносящего отдела левого желудочка и с выраженной обструкцией притока, которой потребовалось сочетанное хирургическое вмешательство: ремоделирование полости левого желудочка и пластическая реконструкция диспластичного митрального клапана. Уже в течение первого года после операции отмечено существенное клиническое и гемодинамическое улучшение, значительное увеличение диастолического наполнения левого желудочка и снижение массы миокарда. Также впервые демонстрируем результаты электронной микроскопии гипертрофированного миокарда при этом относительно редком фенотипе ГКМП, ассоциированном с нонсенс-мутацией в гене *ALPK3*.

**Финансирование.** Генетическое исследование было выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-75-00134, <https://rscf.ru/project/22-75-00134>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Дземешкевич С.Л., Мотрева А.П., Арешидзе Д.А., Козлова М.А., Черников В.П., Мершина Е.А., Мартыанова Ю.Б., Калмыкова О.В., Тбер М., Петрова О.В., Балашова М.С., Садекова М.А., Заклязьминская Е.В. Ремоделирование левого желудочка и реконструкция митральной дисплазии при гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией притока // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 129–137. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-129-137>

Статья поступила в редакцию 16.02.2023. Принята в печать 10.03.2023.

## Left ventricular remodeling and mitral reconstruction in patient with hypertrophic cardiomyopathy and inflow obstruction

## CORRESPONDENCE

Mariam A. Sadekova –  
Laboratory Assistant  
of the Laboratory of Medical  
Genetics, Petrovsky National  
Research Center of Surgery  
(Moscow, Russian Federation)  
E-mail: marisadekova@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-0159-2453>

## Keywords:

hypertrophic  
cardiomyopathy; non-  
obstructive HCM; inflow  
obstruction, mitral  
dysplasia; ALPK3; electronic  
microscopy; diastolic  
dysfunction

Dzemeshkevich S.L.<sup>1</sup>, Motreva A.P.<sup>2</sup>, Areshidze D.A.<sup>3</sup>, Kozlova M.A.<sup>3</sup>, Chernikov V.P.<sup>3</sup>, Merzhina E.A.<sup>4</sup>,  
Martyanova Yu.B.<sup>2</sup>, Kalmykova O.V.<sup>2</sup>, Tber M.<sup>2</sup>, Petrova O.V.<sup>2</sup>, Balashova M.S.<sup>6</sup>, Sadekova M.A.<sup>1</sup>,  
Zaklyazminskaya E.V.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Centre of Cardio-Vascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, 414011, Astrakhan, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn, Petrovsky National Research Center of Surgery, 119435, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Centre of Genetics and Reproductive Medicine «GENETICO», 119333, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Diffuse generalized phenotype of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most difficult variants for surgical reconstruction. Surgical correction consists not only of extended myectomy of the interventricular septum (IVS) but also of sub-mitral area reconstruction in the left ventricle. Selection of patients for such a reconstruction is particularly difficult since there is no significant pressure gradient in the left ventricle outflow tract (LVOT), no severe mitral regurgitation but significant diastolic dysfunction is present. Despite medical treatment the natural course of the disease is progredient, and hemodynamics is worsening continuously. Such patients suffer from progressive heart failure and are considered as candidates for orthotopic heart transplantation. In this publication we demonstrate the clinical case of a patient with severe inflow obstruction but not in LVOT, who required a combined surgical intervention: LV cavity remodeling and plastic reconstruction of the dysplastic mitral valve. In 1-year of follow-up after surgery she has a significant clinical and hemodynamic improvement with increasing of the LV diastolic filling and decreased myocardial mass. Here there is the first demonstration of the electronic microscopy features of the myocardial samples of this particular and relatively uncommon HCM phenotype associated with nonsense mutation in the *ALPK3* gene.

**Funding.** Genetic study was supported by Russian Science Foundation project N 22-75-00134, <https://rscf.ru/project/22-75-00134>.

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

**For citation:** Dzemeshkevich S.L., Motreva A.P., Areshidze D.A., Kozlova M.A., Chernikov V.P., Merzhina E.A., Martyanova Yu.B., Kalmykova O.V., Tber M., Petrova O.V., Balashova M.S., Sadekova M.A., Zaklyazminskaya E.V. Left ventricular remodeling and mitral reconstruction in patient with hypertrophic cardiomyopathy and inflow obstruction. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 129–37. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-129-137> (in Russian)

Received 16.02.2023. Accepted 10.03.2023.

Изолированная септальная миозектомия является эффективной и безопасной методикой хирургического лечения гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) с преимущественно субаортальным анатомическим фенотипом. При органическом поражении диспластичного митрального клапана (отрыв хорд, синдром Бэрлоу) аортальный доступ дополняют чреспредсердным и выполняют сочетанное хирургическое вмешательство [1, 2].

Значительно более сложные диагностические и лечебные задачи приходится решать и при диффузно-генерализованном фенотипе ГКМП в связи с необходимостью произвести субмитральную ре-

конструкцию левого желудочка (ЛЖ): иссечение аномальных трабекул и удаление дополнительных папиллярных мышц (не имеющих хордальных связей со створками клапана), рассечение и иссечение межпапиллярных трабекул и аномальных хорд, полную мобилизацию папиллярных мышц, вплоть до их основания. Ряд авторов предлагают для такой реконструкции трансапикальный доступ в полость ЛЖ [3].

Среди таких пациентов особую группу составляют больные, не имеющие обструкции в выходном отделе (ни базального, ни среднежелудочкового градиента давления), у которых тяжелая сердечная



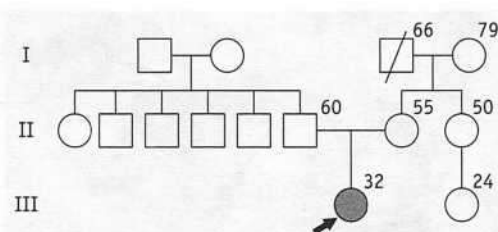
недостаточность (СН) обусловлена обструкцией притока с выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ. На сегодняшний день не разработано тактическое решение о реконструктивной хирургии у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ в целях устранения симптомов ГКМП. Как правило, при прогрессирующем развитии симптоматики этим пациентам (преимущественно молодого возраста) рекомендуют ортотопическую пересадку сердца.

В настоящем клиническом наблюдении мы приводим результаты комплексной диагностики и лечения пациентки с ГКМП и изолированной обструкцией притока ЛЖ, органической дисплазией (расщелина передней створки) митрального клапана и синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW). Сочетанная реконструктивная хирургия позволила устранить анатомические причины обструкции притока и существенно улучшить диастолическое наполнение ЛЖ. Электронно-микроскопическое изучение гипертрофированных зон миокарда позволяет предположить причины нарушения комплаенса ЛЖ в диастолу.

## Клиническое наблюдение

### Анамнез

Пациентка поступила на хирургическое лечение в ФГБУ ФЦССХ Минздрава России (г. Астрахань) в возрасте 31 года. Семейный анамнез не отягощен (рис. 1). Жалобы при поступлении на прогрессирующую одышку при ходьбе и повторяющиеся эпизоды ритмичного и неритмичного сердцебиения. В юности пациентка вела активный образ жизни, занималась спортивной акробатикой. Перебои в работе сердца беспокоят с возраста 20 лет, с этого же времени появились предобморочные состояния без эпизодов потери сознания. При обследовании в возрасте 24 лет был заподозрен синдром WPW. При выполнении электрофизиологического исследования (ЭФИ) получены данные за дополнительные пути атриовентрикулярного (АВ) проведения, укороченный интервал PQ; тахикардия при стимуляции не индуцируется, трепетания и фибрилляции предсердий не выявлено; на электрокардиограмме (ЭКГ) была отмечена блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Через год (в возрасте 25 лет) по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) был установлен диагноз ассиметричной ГКМП без обструкции выносящего отдела левого желудочка (ВОЛЖ) [максимальная толщина по боковой стенке ЛЖ до 17 мм, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ – 57 мл, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ – 24 мл, фракция выброса (ФВ) 58%, PGrad ВОЛЖ 8 мм рт.ст.]. Показаний к хирургическому лечению на момент установления диагноза было недостаточно.



**Рис. 1.** Родословная. Пробанд с ГКМП отмечен стрелкой. Светлыми (открытыми) символами показаны члены семьи, не имеющие диагноза какой-либо кардиомиопатии. Цифрами обозначен возраст членов семьи на момент последнего контакта с пациенткой (1 год после операции)

В возрасте 30 лет при обследовании на фоне прогрессирующей одышки и тахикардии был выявлен диффузно-генерализованный фенотип ГКМП без обструкции в ВОЛЖ, но со значительным снижением комплаенса ЛЖ в результате анатомически ограниченного КДО. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в средних отделах достигала 25 мм, митральная недостаточность (МН) I степени, смещение передней створки митрального клапана кпереди (systolic anterior motion, SAM-синдром) отсутствует.

Было принято решение о выполнении операции расширенной миозектомии МЖП и ремоделирования субмитрального отдела ЛЖ в целях устранения выраженности диастолической дисфункции.

### Операция

Хирургическое вмешательство выполнено в условиях нормотермического искусственного кровообращения (ИК) и холодовой кардиopleгии раствором Custodiol. При трансаортальной ревизии полости ЛЖ выявлено: гипертрофия МЖП, нарастающей в дистальном (субмитральном) направлении до 25 мм; 2 гипертрофированные до 10–15 мм папиллярные мышцы, смещенные основаниями к верхушке ЛЖ; головка задней папиллярной мышцы раздвоена – одна через хорды связана со створками митрального клапана, другая в виде толстой мышечной трабекулы диаметром до 10 мм фиксируется к МЖП на расстоянии 15 мм от фиброзного кольца аортального клапана; межпапиллярное пространство и пространство между телом задней папиллярной мышцы и перегородкой плотно заполнено поперечно расположенными аномальными хордами и мышечными трабекулами; передняя папиллярная мышца плотно фиксирована (практически вовлечена) в стенку ЛЖ. Произведена расширенная миозектомия до основания папиллярных мышц, мобилизованы обе папиллярные мышцы с рассечением аномальных внутрижелудочковых хорд и иссечением мышечных трабекул. Головка задней папиллярной мышцы, фиксированная в базальном отделе МЖП, также отсечена и резецирована (рис. 2).

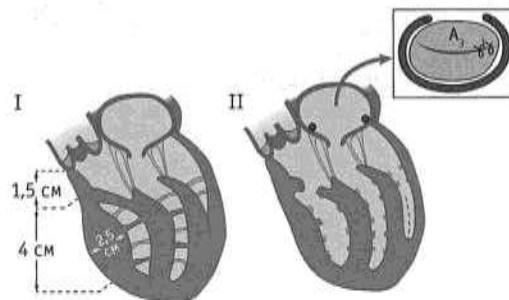
С учетом того факта, что при интраоперационной чреспищеводной (ЧП) ЭхоКГ-диагностике выявлена расщелина (cleft) в зоне  $A_2-A_3$  передней створки митрального клапана, произведена ревизи-

**Fig. 1.** Pedigree. Proband with HCM is marked by arrow. Open symbols represent family members without any cardiomyopathy. Numbers represent the age of family members at the last appointment (1 year after operation)



Рис. 2. Схема проведенного хирургического вмешательства

Fig. 2. Scheme of the performed surgical intervention



зия предсердия через левопредсердный доступ: при гидравлической пробе в области расщелины выявлена умеренная регургитация узкой струей в результате пролабирования створки в сегменте  $A_2$ ; наложен 8-образный шов. Отключение от аппарата искусственного дыхания (АИК) и окончание операции без особенностей.

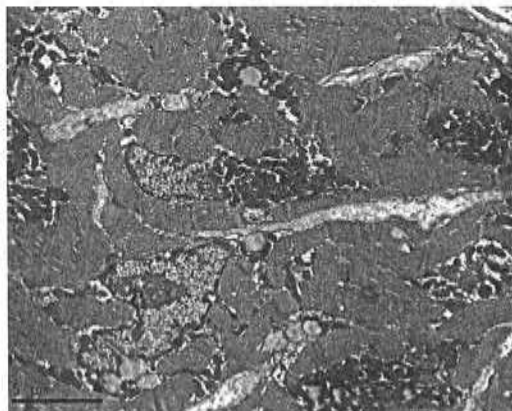
В течение 1 нед после операции появилась и стала прогрессировать митральная недостаточность до МН-3. 31.03.2022 произведено повторное оперативное вмешательство в условиях ИК: повторная пластика расщелины передней створки в зоне  $A_2-A_3$  и имплантация опорного кольца «МедИнж-28». Дальнейший послеоперационный период соответствовал тяжести после 2 операций в условиях ИК, протекал с явлением СН, двусторонним плевритом и перикардитом, требовал активной кардиальной и мочегонной терапии. Выписана в удовлетворительном состоянии.

### Морфологическое исследование

Для проведения гистологического исследования образцы гипертрофированного участка миокарда размером 10–15 мм<sup>3</sup> фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, проводили через спирты возрастающей концентрации, заливали в гистологическую среду Гистомикс (Био-Витрум, Россия). Полученные срезы окрашивали по Маллори для выявления коллагеновых волокон, а также осуществляли постановку ШИК-реакции

Рис. 3. Структура кардиомиоцитов гипертрофированного участка миокарда. ТЭМ, ×6700

Fig. 3. The structure of cardiomyocytes of the hypertrophied area of myocardium. TEM, ×6700



для определения содержания гликогена в кардиомиоцитах. Окрашенные срезы заключали в монтирующую среду БиоМаунт [9].

Микроскопию гистологических препаратов проводили на цифровом микроскопе Leica DM 2500 с применением цифровой фотокамеры Leica DFC290 (Германия). С каждого исследованного препарата выполняли по 10 цифровых снимков случайно выбранных полей зрения при увеличениях ×100 и ×400, которые в дальнейшем использовали для определения содержания гликогена и вычисления площади заместительной соединительной ткани. Для морфометрических исследований использовали программный комплекс Fiji, построенный на базе программы ImageJ v2 с соответствующими плагинами [9].

Для проведения исследования методами трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) образцы гипертрофированного участка миокарда размером 2 мм<sup>3</sup> фиксировали 2,5% раствором глутарового альдегида на фосфатном буфере (pH 7,4), дофиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия ( $OsO_4$ ), обезвоживали в этаноле по общепринятой схеме, в процессе обезвоживания контрастировали 1% уранилацетатом на 70% этаноле и проводили заливку в смесь эпон-аралдит по стандартной методике [10].

Ультратонкие срезы получали на ультратоме LKB-III (LKB Produkter, Швеция), срезы дополнительно контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали в просвечивающем электронном микроскопе JEM-100CX (JEOL, Япония).

В ходе проведения ТЭМ оценивали морфологическую картину ткани миокарда, форму и характер пространственной ориентации кардиомиоцитов и их органелл (ядер, митохондрий).

При электронно-микроскопическом исследовании биопатов из гипертрофированных участков миокарда установлено, что при преимущественно сохранной структуре кардиомиоцитов они характеризуются хаотическим, неупорядоченным расположением и волнообразной деформацией. Наблюдается расширение цистерн саркоплазматического ретикула, характерное для кальциевой перегрузки клеток, что косвенно подтверждается повышенной электронной плотностью митохондрий и миофибрилл. Также обнаружена характерная для гипертрофии миокарда остроконечная деформация ядер кардиомиоцитов (рис. 3).

Отмечаются выраженная гиперплазия, полиморфизм и гиперхромия митохондрий, которые характеризуются большим числом и чрезвычайно плотной упаковкой крист, а также содержат многочисленные электронно-плотные включения. Вокруг митохондрий наблюдается умеренное количество гранул гликогена (рис. 4).

Выявляется присутствие локализованного преимущественно периваскулярно клеточного инфильтрата с преобладанием клеток лимфоцитарного ряда и нейтрофилов (рис. 5). Отмечается умеренный периваскулярный и плексиморфный фиброз (рис. 6). При количественной оценке уровня фиброза методами световой микроскопии показано, что зона интрамиокардиальной заместительной соединительной ткани составляет 9,4% общей площади образцов. Оценка содержания продуктов ШИК-реакции не выявила избыточного накопления гликогена в кардиомиоцитах гипертрофированного участка миокарда.

### Результаты генетического исследования

Генетическое исследование было проведено методом полноэкзомного секвенирования на платформе Illumina NovaSeq 6000, с набором для целевого обогащения Sure Select all Exon V7, с целевым покрытием >10X не менее 98,5%. Поиск мутаций проведен в таргетной панели, включающей 146 известных генов, ответственных за первичные заболевания сердечно-сосудистой системы. Был выявлен редкий генетический вариант с.5295G>A (p.W1765\*) в гене *ALPK3*, приводящий к возникновению преждевременного стоп-кодона и имеющий IV класс патогенности (вероятно патогенный), согласно критериям ACMG2015 и POMG2018. Нонсенс-мутации в гене *ALPK3* являются причиной 1–2% аутосомно-доминантных форм ГКМП [12, 13]. У гетерозиготных носителей нонсенс-мутаций в этом гене, как правило, наблюдались гипертрофия дистальных отделов миокарда ЛЖ без обструкции выходного отдела ЛЖ и выраженный фиброз [12], что согласуется с настоящим клиническим наблюдением.

### Первый год после операции

В течение 1-го года после операции по данным клинического осмотра и УЗИ сердца состояние пациентки существенно улучшилось. Однако через каждые 2,5–3 мес было отмечено появление гидроторакса справа, что потребовало плевральной пункции и дренирования. В промежутках до появления необходимости в пункциях пациентка жалоб не предъявляла, одышки при физической активности не отмечено.

Через 9 мес после операции была вновь проведена плевральная пункция с цитологическим анализом пунктата из плевральной полости: среди клеток доминировали лимфоциты (до 80%), уровень интерлейкина (IL)-6 повышен до 3679 пг/мл (норма 91–1900 пг/мл в плевральном экссудате).

При иммунологическом исследовании крови выявлено повышение аутоантител к антигенам ядер кардиомиоцитов (1:160), антигенам эндотелия



Рис. 4. Мелкие полиморфные митохондрии, окруженные скоплением зерен гликогена в кардиомиоците гипертрофированного участка миокарда. ТЭМ, ×40 000

Fig. 4. Small polymorphic mitochondria surrounded by an aggregation of glycogen granules in the cardiomyocyte of hypertrophied area of myocardium. TEM, ×40 000



Рис. 5. Диapedез лимфоцита за предел русла капилляра гипертрофированного участка миокарда. ТЭМ, ×6700

Fig. 5. Lymphocyte diapedesis beyond the capillary bed in the hypertrophied area of myocardium. TEM, ×6700

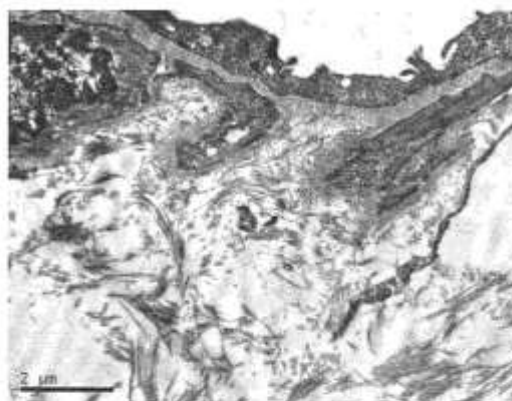


Рис. 6. Умеренный периваскулярный фиброз, отек стромы гипертрофированного участка миокарда. ТЭМ, ×14 000

Fig. 6. Moderate perivascular fibrosis, stromal edema in the hypertrophied area of the myocardium. TEM, ×14 000

(1:160), антигенам проводящей системы (1:160), антигенам кардиомиоцитов и гладкой мускулатуры (1:80).

### Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца было выполнено на томографе Magnetom Vida с напряженностью магнитного поля 3Т (Siemens Healthineers) с использованием кинорежима, отсроченного контрастирования, T1- и T2-картирования.

При МРТ-исследовании с гадолинием были отмечены значительные позитивные изменения

**Рис. 7.** МРТ в кинорежиме, длинная ось левого желудочка, 3-камерная проекция. Видны артефакты от опорного кольца митрального клапана и от шовного материала на стенках восходящей аорты

**Fig. 7.** Moderate diffuse intramyocardial fibrosis in the anterior LV wall on CMR (2-chamber LAX view). Cine CMR image of LV 3-chamber LAX view. Artifacts from the mitral valve annuloplasty ring (arrows) and sewing materials in the ascending aorta (dotted arrows)



в улучшении диастолической функции миокарда, что и являлось основной целью хирургического вмешательства (рис. 7, 8 А и Б): КДО ЛЖ вырос до 96 мл (до операции – 78 мл) при индексированном показателе 62 мл/м<sup>2</sup> (до операции – 50 мл/м<sup>2</sup>); КСО ЛЖ практически равновелик до и после вмешательства (23 и 15 мл); масса миокарда ЛЖ составила 134 г (до операции – 156 г) при индексированном показателе 87,0 г/м<sup>2</sup> (до операции – 99,5 г/м<sup>2</sup>). Признаков внутриполостной обструкции не выявлено; после внутривенного введения контрастного вещества в отсроченную фазу уровень фиброза миокарда умеренный, около 5–8%.

По данным нативного T1-картирования, в гипертрофированных сегментах миокарда время

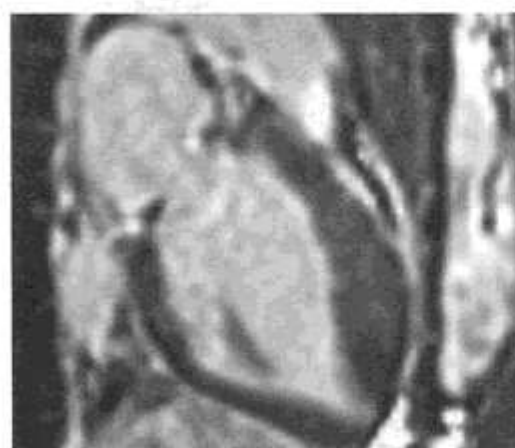
продольной релаксации тканей увеличено до 1365 мс (вследствие наличия интрамиокардиального фиброза), а по данным T2-картирования время T2 соответствует стандартным референсным значениям – 38–44 мс, что свидетельствует об отсутствии отека. Митральная регургитация соответствует МН-1. Признаков текущего миокардита не выявлено. Умеренный правосторонний гидроторакс.

По результатам проведенной диагностики предположили наличие хронического аутоиммунного воспаления, в том числе с поражением миокарда умеренной степени выраженности. Была назначена иммуномодулирующая терапия (Плаквенил®).

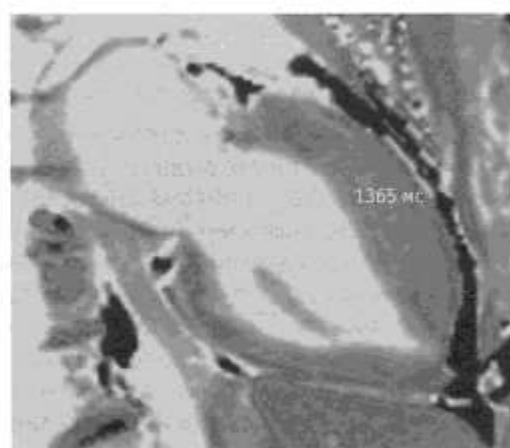
## Обсуждение

Настоящее сообщение – первая публикация клинического случая эффективной коррекции изолированной диастолической дисфункции ЛЖ у пациентки, страдающей ГКМП с обструкцией притока и без обструкции ВОЛЖ. Пациенты с таким вариантом диффузно-генерализованной субмитральной патологии получают только медикаментозную терапию, при показаниях – имплантацию дефибриллятора, а при негативном прогрессивном течении заболевания они становятся кандидатами на ортотопическую пересадку сердца. В структуре листа ожидания пациенты с ГКМП (диффузный фенотип без обструкции выходного отдела и фенотип из разряда ГКМП – дилатационная фаза), по данным американских авторов, составляют 5–8% [5, 6].

При таком анатомическом фенотипе ГКМП важную роль в уточнении диагноза играют результаты



А (А)



Б (Б)

**Рис. 8.** Признаки диффузного умеренно выраженного интрамиокардиального фиброза передней стенки левого желудочка (2-камерная проекция): А – МРТ с отсроченным контрастированием демонстрирует слабо выраженное контрастирование; Б – нативное T1-картирование, значение параметра T1 составляет 1365±25 мс при норме 1210±43 мс

**Fig. 8.** Moderate diffuse intramyocardial fibrosis in the anterior LV wall on CMR (2-chamber LAX view): А – mild late-gadolinium enhancement in the anterior LV wall; Б – native T1 map demonstrated elevated T1 time – 1365±25 ms (normal value 1210±43 ms). LV – left ventricle, LAX – long-axis



ДНК-диагностики, так как диффузно-генерализованная гипертрофия миокарда с уменьшением полости ЛЖ и тяжелой диастолической дисфункцией может быть проявлением целого ряда наследственных патологических состояний: прогрессирующие нервно-мышечные заболевания, лизосомные болезни накопления (болезни Данона, Фабри и др.), RASопатии (синдромы Нунан, Костелло, LEOPARD) [7]. Кроме того, описан один из вариантов гликогеноза («сердечный» гликогеноз), ассоциированный с мутациями в гене *PRKAG2*, который характеризуется сочетанием гипертрофии миокарда и феноменом WPW [8]. Дифференциальной диагностике с «сердечным» гликогенозом было уделено особое внимание при гистологическом (ШИК-реакция, оценка накопления гликогена) и генетическом (поиск редких вариантов в гене *PRKAG2*) исследованиях. Дифференциальная диагностика этих состояний чрезвычайно важна, так как практически каждая из генокопий ГКМП имеет свои особенности прогноза, факторы риска внезапной сердечной смерти (ВСС), а в ряде случаев и генно-специфические протоколы лечения.

С учетом молодого возраста пациентки большую важность представляет вопрос о точной генетической природе заболевания (тип наследования, герминальная мутация или соматическая, 1 или 2 мутации), так как это определяет риск передачи заболевания детям и возможность применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Чрезвычайно важно иметь данные МРТ с отсроченным контрастированием: настоящее наблюдение свидетельствует о возможно высокой степени совпадения таких данных с гистологической оценкой уровня интерстициального фиброза.

Именно распространенность фиброза (фактор 1-й) наряду с анатомическим ремоделированием, резким уменьшением полости ЛЖ (фактор 2-й) ведет к обструкции притока и прогрессирующей диастолической дисфункции. Хирургическое обратное ремоделирование, включающее не только расширенную миозектомию перегородки, но и реконструкцию субмитрального пространства, позволяет устранить 2-й фактор, ответственный за дисфункцию диастолы.

Трансаортальный доступ позволяет не только выполнить реконструкцию в средней трети желудочка, но и устранить избыточную трабекулярность, вплоть до верхушки ЛЖ. Апикальный чрезверхушечный доступ [3] у пациентов с обструкцией притока и преимущественно диастолической дисфункцией считаем у этих пациентов нецелесообразным, так как завершающая пластика собственно доступа будет приводить к уменьшению полости ЛЖ. Доступ через верхушку, на наш взгляд, может быть актуальным

у детей до 12 лет, когда размер корня аорты и аортальное фиброзное кольцо недостаточны для выполнения трансаортальных внутрижелудочковых манипуляций.

Относительно сочетанного вмешательства на митральном клапане у нашей пациентки следует отметить, что это известный и нередкий компонент операций по поводу ГКМП, составляющий в совокупности [аортальное протезирование, аортокоронарное шунтирование (АКШ), имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) и имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД)] около 30% среди всех оперированных [1, 2].

Особо хотим отметить значимость гистологического и электронно-микроскопического изучения генетически детерминированной гипертрофии миокарда, позволяющего анализировать патогенез прогрессирующего развития ГКМП. Прежде всего это прогрессирующее развитие паравазального фиброза, способное в перспективе привести к облитерации артериол и венул; наличие в биоптате лимфоцитарно-нейтрофильного инфильтрата, характерного для развития миокардита [11]; обнаружение морфологических признаков внутриклеточного накопления кальция, что может служить объяснением нарушения процесса диастолического расслабления миокарда; и, наконец, возможность прогностически оценить степень уже состоявшегося фиброза. Нельзя не обратить внимание на очень близкие показатели процентного уровня интрамиокардиального фиброза, полученные независимо по данным неинвазивной МРТ и инвазивной морфологической оценки.

Настоящее сообщение отличается сочетанием нескольких необычных патологических состояний: ГКМП с обструктивной диастолой, дисплазией митрального клапана с органической дисфункцией в результате расщепления передней створки и двойным АВ-проведением с укороченным PQ.

## Заключение

Гипертрофической кардиомиопатии без обструкции не существует, она представлена либо обструкцией оттока, либо обструкцией притока. Для дифференциальной диагностики фенокопий необходимо генетическое тестирование. Трансаортальный доступ при такой патологии вполне достаточен для выполнения полноценного внутрижелудочкового обратного хирургического ремоделирования.

При длительно существующем без оперативного лечения градиенте давления в ВОЛЖ прогрессируют рабочая гипертрофия миокарда и интрамиокардиальный фиброз, что ведет к формированию диастолической дисфункции. Следует согласиться с мнением H.V. Schaff и соавт. (2012), предлага-



ющих экспертным центрам расширить показания к хирургии до развития критических признаков обструкции [4].

При особом варианте диффузно-генерализованной ГКМП с изолированной обструкцией притока важны диагностика субмитральных анатомических аномальных изменений и оценка уровня фиброза [трансторакальная (ТТ) и транспищеводная (ТП) ЭхоКГ, МРТ с гадолинием], что позволяет планировать объем хирургического ремоделирования миокарда.

**Ограничения исследования.** К началу 2023 г. выполнено 220 операций по поводу ГКМП (ФЦ ССХ, г. Астрахань), и у 10 пациентов был выявлен фенотип диффузно-генерализованной гипертрофии без обструкции выходного тракта ЛЖ, но с выраженной обструкцией притока. Все эти пациенты ус-

пешно перенесли операцию и находятся под постоянным контролем. Первая операция по ремоделированию полости ЛЖ и нивелированию диастолической дисфункции выполнена 04.03.2020, и, таким образом, максимальное время наблюдения составляет практически 36 мес. Анализ этих среднеотдаленных результатов планируем к публикации в текущем году.

Дальнейшие наблюдения за оперированными пациентами позволят определить эффективность и безопасность этой новой тактики лечения пациентов с ГКМП, имеющей изолированную или доминирующую диастолическую дисфункцию. Наш первый опыт выполнения таких реконструктивных операций позволяет надеяться, что данная операция способна предотвратить трагически неминуемое внесение таких пациентов в лист ожидания трансплантации сердца.

## Литература

1. Дземешкевич С.А., Мотрева А.П., Мартыанова Ю.Б., Калмыкова О.В., Садекова М.А., Заклязьминская Е.В. Сочетанные операции при гипертрофической кардиомиопатии // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2022. Т. 10, № 3. С. 59–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-3-59-63>
2. Gutermann H., Pettinari M., Van Kerrebroek Ch. et al. Myectomy and mitral repair through the left atrium in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: The preferred approach for contemporary surgical candidates? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014. Vol. 147. P. 1833–1836.
3. Said S.M., Schaff H.V., Abel M.D. et al. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy // J. Card. Surg. 2012. Vol. 27. P. 443–481.
4. Schaff H.V., Dearani J.A., Ommen S.R. et al. Expanding the indications for septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Results of operation in patients with latent obstruction // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2012. Vol. 143. P. 303–309.
5. Harris K.M., Spirito P., Maron M.S. et al. Prevalence, clinical profile and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. 2006. Vol. 114, N 3. P. 216–225.
6. Raeisi-Giglou P., Rodriguez E.R., Blackstone E.H., Tan C.D., Hsieh E.M. Verification of heart disease: Implications for a new heart transplantation allocation system // JACC Heart Fail. 2017. Vol. 5, N 12. P. 904–913. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.022>
7. Дземешкевич С.А., Фролова Ю.В., Ким С.Ю., Федоров Д.Н., Заклязьминская Е.В., Федюлова С.В. и др. Анатомические и морфологические признаки диффузно-генерализованной формы гипертрофической кардиомиопатии // Российский кардиологический журнал. 2015. № 5 (121): 58–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-58-63>
8. Porto A.G., Brun F., Severini G.M., Losurdo P., Fabris E., Taylor M.R.G. et al. Clinical spectrum of PRKAG2 syndrome // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2016. Vol. 9, N 1. Article ID e003121. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003121>
9. Broeke J., Pérez J.M.M., Pascual J. Image Processing with ImageJ. Birmingham: Packt Publishing, 2015. 256 p.
10. Балканов А.С., Розанов И.Д., Голанов А.В. и др. Состояние эндотелия капилляров перитуморальной зоны после адьювантной лучевой терапии глиобластомы головного мозга // Клиническая и экспериментальная морфология. 2021. Т. 10, № 1. С. 33–40.
11. Митрофанова Л.Б. Роль эндомикардиальной биопсии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда // Российский кардиологический журнал. 2016. Т. 21, № 1. С. 73–79.
12. Lopes L.R., Garcia-Hernández S., Lorenzini M., Futeima M., Chumakova O., Zateyshchikov D. et al. Alpha-protein kinase 3 (ALPK3) truncating variants are a cause of autosomal dominant hypertrophic cardiomyopathy // Eur. Heart J. 2021. Vol. 42, N 32. P. 3063–3073. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab424>
13. Herkert J.C., Verhagen J.M.A., Yotti R., Haghighi A., Phelan D.G., James P.A. et al. Expanding the clinical and genetic spectrum of ALPK3 variants: Phenotypes identified in pediatric cardiomyopathy patients and adults with heterozygous variants // Am. Heart J. 2020. Vol. 225. P. 108–119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.03.023>

## References

1. Dzemeshkevich S.L., Motreva A.P., Mart'yanova Yu.B., Kalmykova O.V., Sadekova M.A., Zaklyaz'minskaya E.V. Combined operations for hypertrophic cardiomyopathy. Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo [Clinical and Experimental Surgery. The Journal named after academician B.V. Petrovsky]. 2022; 10 (3): 59–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-3-59-63> (in Russian)
2. Gutermann H., Pettinari M., Van Kerrebroek Ch., et al. Myectomy and mitral repair through the left atrium in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: The preferred approach for contemporary surgical candidates? J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 147: 1833–6.
3. Said S.M., Schaff H.V., Abel M.D., et al. Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. J Card Surg. 2012; 27: 443–81.
4. Schaff H.V., Dearani J.A., Ommen S.R., et al. Expanding the indications for septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Results of operation in patients with latent obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012; 143: 303–9.
5. Harris K.M., Spirito P., Maron M.S., et al. Prevalence, clinical profile and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2006; 114 (3): 216–25.

6. Raeisi-Giglou P., Rodriguez E.R., Blackstone E.H., Tan C.D., Hsieh E.M. Verification of heart disease: Implications for a new heart transplantation allocation system. *JACC Heart Fail.* 2017; 5 (12): 904–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.022>
7. Dzemeshkevich S.L., Frolova Yu.V., Kim S.Yu., Fedorov D.N., Zaklyaz'minskaya E.V., Fedulova S.V., et al. Anatomical and morphological signs of diffuse-generalized form of hypertrophic cardiomyopathy. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2015; 5 (121): 58–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-58-63> (in Russian)
8. Porto A.G., Brun F., Severini G.M., Losurdo P., Fabris E., Taylor M.R.G., et al. Clinical spectrum of PRKAG2 syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016; 9 (1): e003121. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003121>
9. Broeke J., Pérez J.M.M., Pascau J. *Image Processing with ImageJ*. Birmingham: Packt Publishing, 2015; 256 p.
10. Balkanov A.S., Rozanov I.D., Golanov A.V., et al. State of the capillary endothelium of the peritumoral zone after adjuvant radiation therapy of glioblastoma of the brain. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya [Clinical and Experimental Morphology]*. 2021; 10 (1): 33–40. (in Russian)
11. Mitrofanova L.B. The role of endomyocardial biopsy in the diagnosis of inflammatory diseases of the myocardium. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2016; 21 (1): 73–9. (in Russian)
12. Lopes L.R., Garcia-Hernández S., Lorenzini M., Futeima M., Chumakova O., Zateyshchikov D., et al. Alpha-protein kinase 3 (ALPK3) truncating variants are a cause of autosomal dominant hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2021; 42 (32): 3063–73. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab424>
13. Herkert J.C., Verhagen J.M.A., Yotti R., Haghighi A., Phelan D.G., James P.A., et al. Expanding the clinical and genetic spectrum of ALPK3 variants: Phenotypes identified in pediatric cardiomyopathy patients and adults with heterozygous variants. *Am Heart J.* 2020; 225: 108–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.03.023>

# Хирургическая коррекция атриомегалии при длительно существующем пороке митрального клапана

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Фомин Михаил Андреевич –  
врач – сердечно-сосудистый  
хирург, аспирант отделения  
хирургии пороков сердца  
ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ  
им. акад. Б.В. Петровского»,  
Москва, Российская Федерация  
E-mail: Fominmihail@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-7555-3633>

## Ключевые слова:

атриомегалия; гигантское  
левое предсердие;  
атриопластика;  
ревматическая болезнь  
митрального клапана

Евсеев Е.П., Фомин М.А., Айдамиров Я.А., Балакин Э.В., Никитюк Т.Г.,  
Дзеранова А.Н., Ховрин В.В., Малахова М.В.

Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

В данной статье представлено описание хирургического лечения длительно существующего ревматического порока митрального клапана с развитием атриомегалии.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Евсеев Е.П., Фомин М.А., Айдамиров Я.А., Балакин Э.В., Никитюк Т.Г., Дзеранова А.Н., Ховрин В.В., Малахова М.В. Хирургическая коррекция атриомегалии при длительно существующем пороке митрального клапана // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 138–142. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-138-142>

**Статья поступила в редакцию 27.12.2022. Принята в печать 15.02.2023.**

## Surgical correction of atriomegaly in long-standing rheumatic mitral valve disease

## CORRESPONDENCE

Mikhail A. Fomin –  
Cardiovascular Surgeon,  
Postgraduate Student, Department  
of Cardiac Surgery Petrovsky  
National Research Center of Surgery  
(Moscow, Russian Federation)  
E-mail: Fominmihail@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-7555-3633>

## Keywords:

atriomegaly; giant left  
atrium; atriotomy;  
rheumatic mitral valve  
disease

Evseev E.P., Fomin M.A., Aidamirov Ya.A., Balakin E.V., Nikityuk T.G., Dzeranova A.N., Hovrin V.V.,  
Malahova M.V.

Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

This article describes the surgical correction of atriomegaly in long-standing rheumatic mitral valve disease, which caused deformation of the whole cardiac structure, including the development of atriomegaly.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Evseev E.P., Fomin M.A., Aidamirov Ya.A., Balakin E.V., Nikityuk T.G., Dzeranova A.N., Hovrin V.V., Malahova M.V. Surgical correction of atriomegaly in long-standing rheumatic mitral valve disease. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 138–42. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-138-142> (in Russian)

**Received 27.12.2022. Accepted 15.02.2023.**

## Список сокращений

ГЛП – гигантское левое предсердие  
ЛП – левое предсердие  
ПП – правое предсердие  
МК – митральный клапан  
ТК – трикуспидальный клапан

ФП – фибрилляция предсердий  
ХСН – хроническая сердечная  
недостаточность  
ЭхоКГ – эхокардиография  
КТ – компьютерная томография

Термин «гигантское левое предсердие» (ГЛП) используется для обозначения предсердия диаметром более 6,5 см [1]. Увеличение левого предсердия (ЛП) может развиваться в результате пороков митрального клапана (МК), вызванных хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС), персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП), шунтирования крови при дефектах перегородок, левожелудочковой недостаточности. ГЛП вызывает нарушение внутрисердечной гемодинамики, тромбоз предсердия, развитие дыхательной недостаточности, возникновение ФП или ее рецидив после ритмоконвертирующих процедур, а также различные синдромы сдавления прилежащих органов. Более того, увеличенное ЛП является фактором риска ранней смертности, а также послеоперационных тромбоэмболических событий [1]. Именно поэтому так важно выполнять его коррекцию при открытых операциях на сердце. В данной статье представлено описание хирургического лечения длительно существующего ревматического порока МК с развитием ГЛП.

### Клинический случай

Пациентка, 61 год, с диагнозом «хроническая ревматическая болезнь сердца, вторичный инфекционный эндокардит, митральная недостаточность IV степени, трикуспидальная недостаточность IV степени, атриомегалия, легочная гипертензия II степени, постоянная форма ФП, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса» поступила в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского для хирургического лечения. Из анамнеза известно, что порок МК вследствие ревматической болезни сердца диагностирован в 6-летнем возрасте. Проводилась консервативная терапия, регулярное динамическое наблюдение. В возрасте 34 лет впервые обсуждался вопрос об оперативном лечении. Однако, как и при последующих консультациях, пациентка отказывалась от операции. В возрасте 50 лет у пациентки возникло нарушение ритма сердца по типу ФП, проводилось консервативное лечение. Спустя 7 лет – развитие эпизода транзиторной ишемической атаки (ТИА); нарушение речи, парез левой руки), с регрессией симптомов. Самочувствие начало ухудшаться с 2021 г., когда пациентка стала отмечать усиление одышки, нарастание периферических отеков. Несмотря на проводимую терапию, симптомы прогрессировали с появлением асцита. В июле 2022 г. развилась декомпенсация ХСН (выраженная слабость, одышка в покое со снижением сатурации до 88%, тахикардия, гипотензия, анурия, отеки нижних конечностей). После стабилизации состояния пациентка согласилась на оперативное лечение.

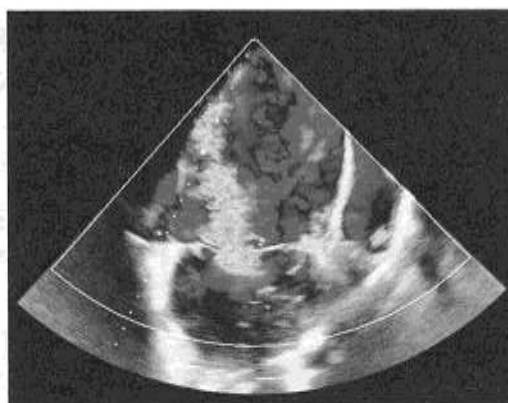


Рис. 1. Эхокардиография. Выраженная митральная регургитация, атриомегалия

Fig. 1. Echocardiography. Severe mitral regurgitation, atriomegaly

При поступлении по данным эхокардиографии (ЭхоКГ): размер ЛП 13,6×15,8 см, объем ЛП 1250 мл; диаметр фиброзного кольца МК – 68 мм; недостаточность МК IV степени, тотальная митральная регургитация, распространяющаяся вдоль заднебоковой стенки ЛП, достигающая свода и заходящая в устья легочных вен. Отмечаются выраженный фиброз, кальциноз створок МК, подклапанные сращения, отрыв хорд задней створки МК, организованные («старые») кальцинированные вегетации МК; диаметр фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТК) – 50 мм; размер правого предсердия (ПП): 7,5×10,6 см, объем ПП 400 мл; недостаточность ТК IV степени, тотальная трикуспидальная регургитация, распространяющаяся вдоль межпредсердной перегородки и достигающая свода ПП; давление в стволе легочной артерии 70 мм рт.ст.; фракция выброса левого желудочка 52% (рис. 1).

По данным компьютерной томографии (КТ) сердца выявлено выраженное увеличение размеров левого и правого предсердия, значительно сдавливающее соседние органы (рис. 2).

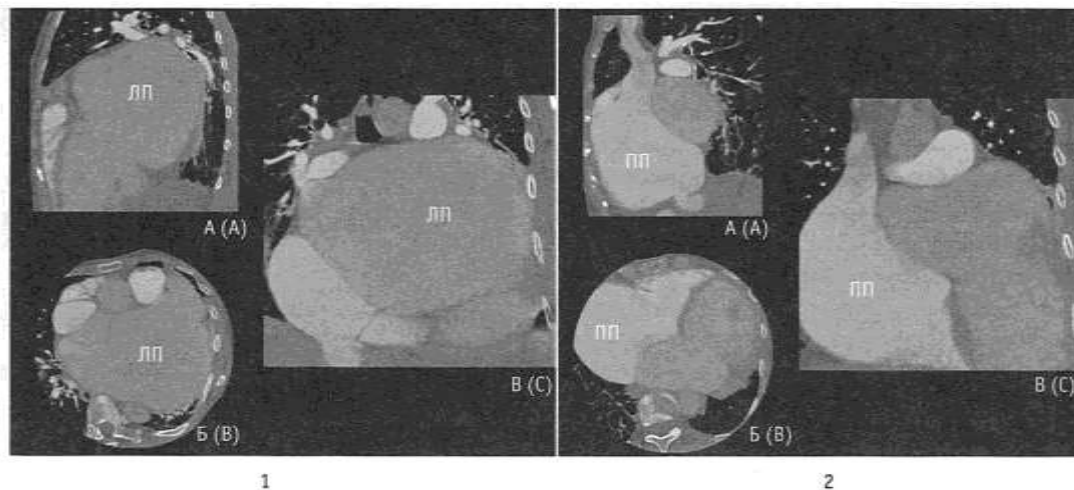
Высокий риск оперативного вмешательства у данной пациентки был обусловлен тяжелым митрально-трикуспидальным пороком сердца с прогрессирующими клинико-лабораторными показателями ХСН (выраженная атриомегалия обоих предсердий, митральная недостаточность IV степени, трикуспидальная недостаточность IV степени), сопутствующими заболеваниями (легочная гипертензия), а также объемом запланированного оперативного вмешательства. Риск по шкале EuroSCORE II составил 7,26%. Операционно-анестезиологический риск (по МНОАР) IV (высокий).

Пациентке выполнена операция: протезирование МК (механический протез Medtronic 31), пластика ТК (опорным кольцом «МедИнж-32»), резекция ушка ЛП, пластика ЛП по Kawazoe, пластика ПП, пликация межпредсердной перегородки. Из интраоперационных особенностей следует отметить спячный процесс в полости перикарда, требующий



**Рис. 2.** Компьютерная томография сердца:  
1 – проекция левого предсердия (ЛП);  
2 – проекция правого предсердия (ПП)  
(А – сагиттальная проекция,  
Б – аксиальная проекция,  
В – фронтальная проекция)

**Fig. 2.** Computed tomography of the heart:  
1 – projection of the left atrium;  
2 – projection of the right atrium  
(A – sagittal projection,  
B – axial projection,  
C – frontal projection)



кардиолиза. При ревизии МК: створки избыточной длины, диспластичные, неравномерно утолщены за счет фиброза, миксоматозно изменены, вегетации на подклапанных структурах. Передняя створка иссечена, на задней створке сохранены хорды второго порядка, плицированы к фиброзному кольцу. Длительность искусственного кровообращения составила 146 мин, ишемия миокарда – 117 мин. Кровопотеря – 600 мл.

В раннем послеоперационном периоде требовалась кардиотоническая и вазопрессорная поддержка – норадреналин до 100 нг/кг в минуту и добутамин 2 мкг/кг в минуту. После постепенного снижения дозировок препаратов и стабилизации гемодинамики, на 2-е сутки пациентка переведена из отделения кардиореанимации в профильное отделение. По данным контрольной ЭхоКГ: гемодинамические параметры и функция механического протеза МК Medtronic-31 в пределах нормы, гемодинамические параметры

и функция ТК после пластики опорным кольцом «МедИнж-32» в пределах нормы. По данным контрольного КТ сердца: размер ПП – около 155 см<sup>3</sup>, ЛП – около 300 см<sup>3</sup>. В удовлетворительном состоянии со стабильными показателями гемодинамики на 12-е сутки после операции пациентка выписана домой.

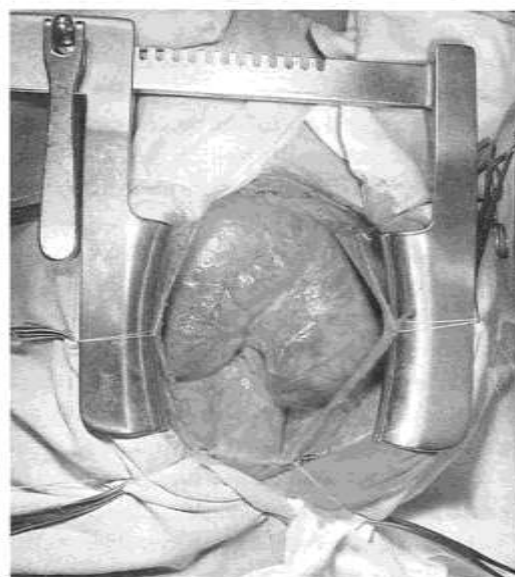
При обследовании через 1 мес после операции пациентка отмечает значимое улучшение качества жизни. По данным ЭхоКГ объем ЛП уменьшился до 245 мл, ПП – до 90 мл.

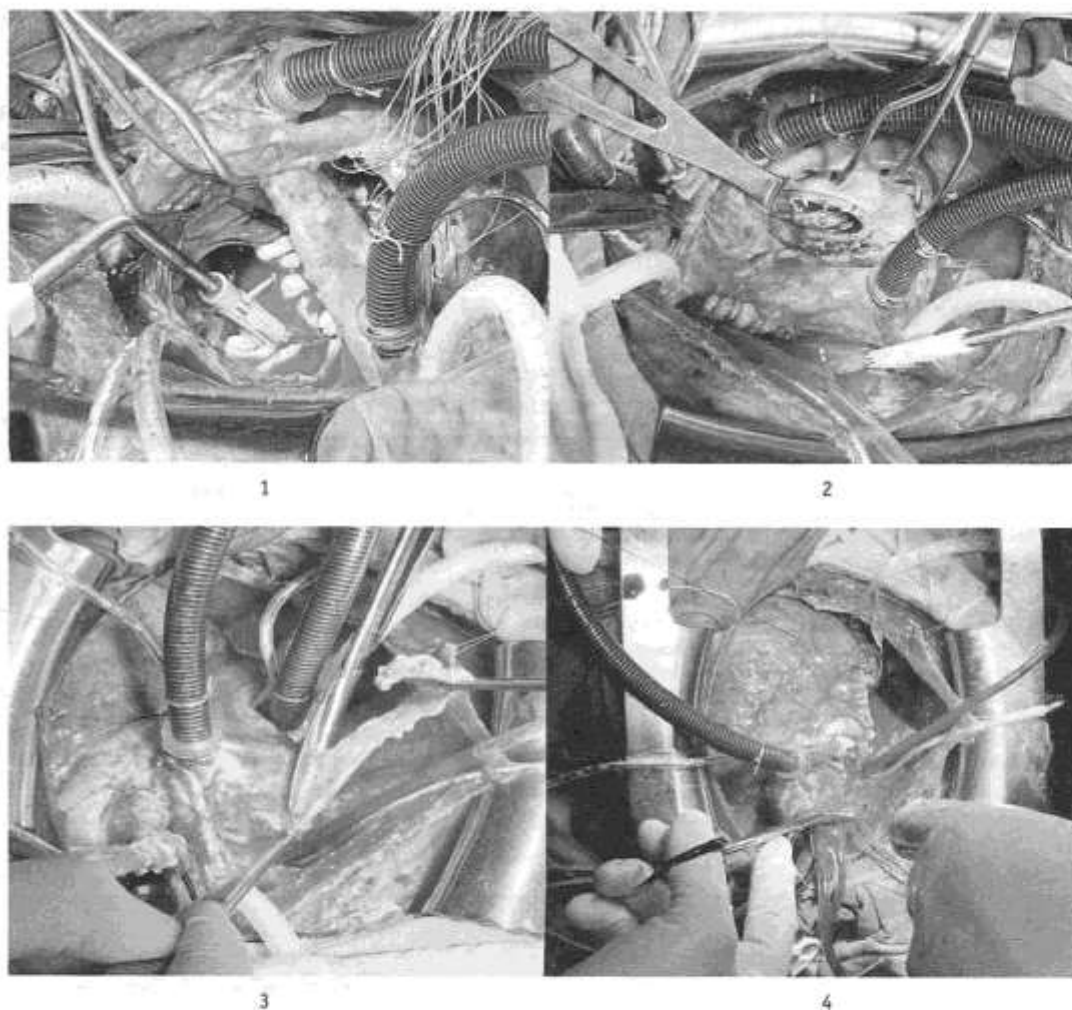
## Обсуждение

Дилатация ЛП в значительной степени ассоциируется с ХРБС, но также может встречаться у пациентов с пролапсом МК и рестриктивными кардиомиопатиями. В серии наблюдений было обнаружено, что частота встречаемости ГЛП при ХРБС составляет около 0,6%, и это в 11–12 раз чаще, чем при неревматологических заболеваниях клапанов [2]. Хотя точный механизм развития ГЛП неизвестен, было выдвинуто предположение, что воспалительный процесс при ХРБС приводит к снижению эластических свойств миокарда и делает его более восприимчивым к повышению давления при стенозе или регургитации МК. При этом расширение ЛП представляет собой защитный механизм, предназначенный для защиты легочного сосудистого русла от изменения давления в левых отделах сердца [3]. Это может объяснить, почему пациенты часто остаются бессимптомными, пока не проявятся симптомы сдавления, связанные с компрессией близлежащих структур. Наиболее часто это включает сдавливание бронхов, вызывающее дыхательную недостаточность; сдавливание пищевода, вызывающее дисфагию; предрасположенность к ФП, что повышает риск инсульта или любого другого тромбоэмболического события; ухудшение гемодинамики левого желудочка; де-

**Рис. 3.** Внешний вид сердца до операции

**Fig. 3.** Appearance of the heart before surgery





**Рис. 4.** Интраоперационный вид:  
1 – пластика левого предсердия;  
2 – пластика трикуспидального клапана;  
3 – резекция стенки правого предсердия;  
4 – вид сердца после операции

**Fig. 4.** Intraoperative view:  
1 – left atrium plasty;  
2 – tricuspid valve plasty;  
3 – right atrium wall resection;  
4 – postoperative heart view

формацию всей структуры сердца, что является независимым фактором риска повышенной летальности [4].

Наличие вышеописанных симптомов является показанием для хирургической редукции предсердий [5]. При этом выбор метода коррекции ЛП до сих пор остается спорным. Некоторые хирурги предпочитают выполнить пластику ЛП, в то время как другие выполняют только вмешательство на МК, не затрагивая расширенное ЛП. Возможными причинами отказа от пластики ЛП являются отсутствие консенсуса по этому вопросу, увеличение продолжительности операции и возможный риск кровотечения. Современные методы уменьшения объема ЛП можно разделить на пликационные и резекционные. Также уменьшения объема ЛП можно добиться при выполнении операции Cox-Maze III [1, 6, 7].

Частичная аутоотрансплантация сердца и резекционные техники имеют преимущество в виде значительного уменьшения размеров ЛП, но это технически сложная процедура, требующая наложения множества швов и более длительного времени искусственного кровообращения. Пликационные методы более просты в исполнении, незначительно

увеличивают время операции, но при этом в меньшей степени сокращают размер ЛП, могут травмировать прилежащие к задней стенке структуры и имеют потенциальный риск тромбообразования в плицированной части [1].

В представленном случае мы выполнили пластику по Kawazoe [8]. По нашему мнению, при данном методе достигается достаточная редукция объема, а риск кровотечения и осложнений значительно ниже, чем при резекции стенки. И, что немаловажно, данная техника не требует длительного времени выполнения и достаточно легко воспроизводима.

ФП присутствует более чем у половины пациентов с пороком МК и является независимым прогностическим фактором тромбоэмболических осложнений и прогрессирования сердечной недостаточности. Процедура Cox-Maze в настоящее время является «золотым стандартом» хирургического лечения ФП [9]. Сообщения о восстановлении синусового ритма после радиочастотной абляции варьируют от 63 до 77%. Предсердная редукционная операция снижает частоту рецидивов ФП и улучшает успех процедуры абляции [5]. Однако

процедура Maze у пациентов с ЛП более 6 см является неэффективной [10]. Учитывая приведенные выше аргументы, мы не стали выполнять операцию Cox-Maze, направленную как на восстановление ритма, так и на относительное уменьшение размеров ЛП; ушко ЛП резецировали для профилактики тромбоэмболических осложнений.

## Литература/References

1. Apostolakis E., Shuhaiber J.H. The surgical management of giant left atrium. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33 (2): 182-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.11.003>.
2. El Maghraby A., Hajar R. Giant left atrium: A review. *Heart Views.* 2012; 13 (2): 46-52. DOI: <https://doi.org/10.4103/1995-705X.99227>.
3. Ntalas I., Niederer S., Aziz W., Chambers J.B., Rajani R. Giant left atrium: adaptive or maladaptive? *Hellenic J Cardiol.* 2019; 60 (6): 400-1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.06.017>.
4. Adalti S., et al. Concomitant left atrial reduction in rheumatic mitral valve disease with giant left atrium: our technique with midterm results. *Innovations (Phila).* 2018; 13 (5): 349-55. DOI: <https://doi.org/10.1097/IMI.0000000000000559>.
5. Buğra A.K., Kadiroğlu E., Onan B. Reduction plasty for giant left atrium causing dysphagia: A case report. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 69 (3): 546-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11748-020-01490-4>.
6. Dzemeshevich D., et al. Isolated replacement of the mitral leaflets and «Mercedes»-plastics of the giant left atrium: surgery for patients with left ventricle dysfunction and left atrium enlargement. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2001; 42 (4): 505-8.
7. Lawrance C.P., Henn M.C., Miller J.R., Sinn L.A., Schuessler R.B., Damiano R.J. Comparison of the stand-alone Cox-Maze IV procedure to the concomitant Cox-Maze IV and mitral valve procedure for atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014; 3 (1): 55-61. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2013.12.09>.
8. Fujita T., Kawazoe K., Beppu S., Manabe H. Surgical treatment on mitral valvular disease with giant left atrium. The effect of para-annular plication on left atrium. *Jpn Circ J.* 1982; 46 (4): 420-6. DOI: <https://doi.org/10.1253/jcj.46.420>.
9. Damiano R.J., et al. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141 (1): 113-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.08.067>.
10. Sunderland N., Maruthappu M., Nagendran M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 13 (3): 332-8. DOI: <https://doi.org/10.1510/icvts.2011.271999>.

Представленный нами клинический случай показывает, что при хирургической коррекции атриомегалии пликационные техники являются адекватной альтернативой резекции или частичной аутоотрансплантации. При явных преимуществах в скорости выполнения и безопасности они значительно уменьшают объем ЛП.

# Симультанная торакоскопическая лобэктомия и тимэктомия

Григорчук А.Ю., Базаров Д.В., Боранов Э.В., Выжигина М.А., Кабаков Д.Г.

Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Боранов Эдуард Владимирович –  
торакальный хирург отделения  
торакальной хирургии  
и онкологии ГНЦ РФ ФГБНУ  
«РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»  
(Москва, Российская Федерация)  
E-mail: mannix.xo@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-5250-1147>

## Ключевые слова:

рак легкого; тимомы;  
симультанная операция;  
хирургическое лечение;  
BATS

Сочетание опухоли легкого и средостения является крайне редкой клинической ситуацией. Лечение данной категории пациентов является сложной задачей для клиницистов, что связано с относительно небольшим числом наблюдений и отсутствием единой точки зрения на тактику лечения, особенно при ранней стадии немелкоклеточного рака легкого в сочетании с тимомой. Бурное развитие эндоскопических технологий в последнее десятилетие позволило значительно расширить границы возможностей торакоскопических операций. В статье описан клинический случай успешной симультанной торакоскопической лобэктомии и тимэктомии у пациентки с раком легкого и тимомой.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Григорчук А.Ю., Базаров Д.В., Боранов Э.В., Выжигина М.А., Кабаков Д.Г. Симультанная торакоскопическая лобэктомия и тимэктомия // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 1. С. 143–147. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-143-147>

**Статья поступила в редакцию** 02.12.2022. **Принята в печать** 30.01.2023.

## Simultaneous thoracoscopic lobectomy and thymectomy

Grigorchuk A.Yu., Bazarov D.V., Boranov E.V., Vyzhigina M.A., Kabakov D.G.

Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

The combination of a tumor of the lung and mediastinum is an extremely rare clinical situation. The treatment of this category of patients is a difficult task for clinicians, due to the relatively small number of observations and the lack of a single point of view on treatment tactics, especially in early stage NSCLC in combination with thymoma. The rapid development of endoscopic technologies in the last decade has made it possible to significantly expand the boundaries of the possibilities of thoracoscopic operations. The article describes a clinical case of successful simultaneous thoracoscopic lobectomy and thymectomy in a patient with lung cancer and thymoma.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Grigorchuk A.Yu., Bazarov D.V., Boranov E.V., Vyzhigina M.A., Kabakov D.G. Simultaneous thoracoscopic lobectomy and thymectomy. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2023; 11 (1): 143–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-143-147> (in Russian)

**Received** 02.12.2020. **Accepted** 30.01.2023.

## CORRESPONDENCE

Eduard V. Boranov –  
Thoracic Surgeon, Department  
of Thoracic Surgery  
and Oncology, Petrovsky National  
Research Center of Surgery  
(Moscow, Russian Federation)  
E-mail: mannix.xo@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-5250-1147>

## Keywords:

lung cancer; thymoma;  
simultaneous operation;  
surgical treatment; VATS

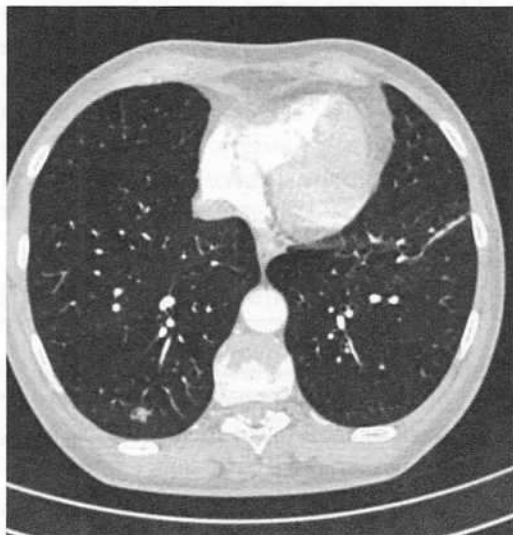
Благодаря инновационным технологиям в последнее десятилетие торакоскопия стала одним из ведущих методов диагностики и лечения в торакальной хирургии. В настоящее время

преимущества мини-инвазивной хирургии хорошо известны и не вызывают сомнений. Это прежде всего минимальные травматичность и кровопотеря, снижение числа осложнений, короткие сроки



Рис. 1. Новообразование  
нижней доли правого  
легкого

Fig. 1. Neoplasm of right  
lower lobe of lung

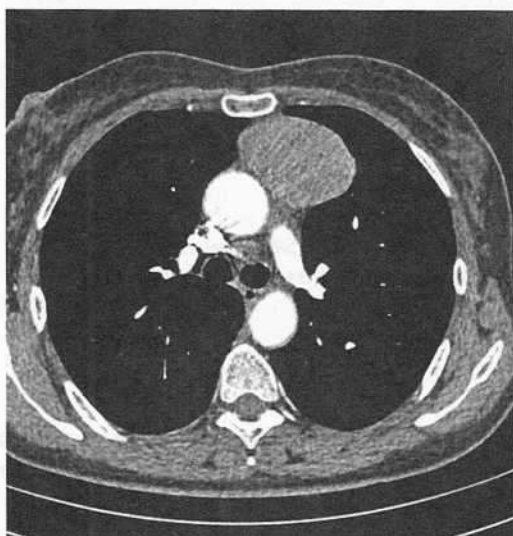


реабилитации и восстановления, косметический эффект. В то же время одной из актуальных проблем современной торакальной хирургии является увеличение числа больных, требующих оперативного вмешательства по поводу нескольких заболеваний [1]. Развитие торакоскопических технологий, по нашему мнению, позволит увеличить безопасность и эффективность подобных операций.

Первично-множественные опухоли легких встречаются у 2–3% пациентов со злокачественными заболеваниями грудной клетки [2, 3]. Сочетание опухоли легкого и средостения является крайне редкой клинической ситуацией. Симультанные вмешательства в таких случаях выполняются открытым способом, они травматичны и тяжело переносятся пациентами. В зарубежной литературе нам встретились единичные сообщения о симультанных торакоскопических вмешательствах по

Рис. 2. Новообразование  
средостения

Fig. 2. Neoplasm  
of mediastinum



поводу первично-множественных опухолей легких и средостения [4, 5], в то время как среди отечественных публикаций подобных наблюдений нет. В качестве примера приводим описание успешной симультанной торакоскопической лобэктомии и тимэктомии у больной раком легкого и тимомой.

### Клинический случай

Обследована больная, 60 лет, поступившая в отделение торакальной хирургии РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского с жалобами на повышение температуры тела до 38,2 °С, кашель со слизисто-гнойной мокротой.

Из анамнеза известно, что при обследовании в стационаре по месту жительства по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены образование средостения, а также очаг в нижней доле правого легкого, по поводу чего направлена в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

При КТ органов грудной клетки в переднем средостении выявлено овоидное образование с четкими ровными контурами размерами до 7 см, слабо накапливающее контрастный препарат (до 20 HU), образование широко прилежит к перикарду в проекции восходящей аорты, легочного ствола, дуги аорты, широко прилежит к верхней доле левого легкого. В S<sub>9</sub> правого легкого определяется образование размерами около 11 мм неоднородной структуры, в средостенном режиме – более плотный центр образования диаметром около 4 мм, по периферии образования отмечаются лучистость контура, тяжи к плевре. Плотный центр образования нижней доли правого легкого интенсивно накапливает контрастный препарат: с -33 до 110 HU (рис. 1, 2).

При комплексном обследовании данных за вторичное поражение других органов не получено. Выставлены показания к симультанной торакоскопической нижней лобэктомии справа с медиастиальной лимфодиссекцией с одномоментным удалением опухоли средостения из этого же доступа.

**Хирургические аспекты.** В пятом межреберье по среднеключичной линии установлен торакопорт 25 мм, в восьмом межреберье по задней подмышечной линии установлен торакопорт 12 мм, торакопорты 5 мм установлены в пятом межреберье по задней подмышечной линии, в третьем межреберье по передней подмышечной линии (рис. 3, 4).

Новообразование нижней доли правого легкого при инструментальной пальпации не определяется. При пальцевой пальпации (через торакопорт 12 мм) в S<sub>9</sub> нижней доли правого легкого на глубине нескольких миллиметров от поверхности плевры пальпируется плотный опухолевый узел размерами менее 1 см. Произведена сублобарная резекция нижней доли правого легкого, при срочном

гистологическом исследовании выявлена картина бронхиолоальвеолярного рака. Решено выполнять нижнюю лобэктомию справа с медиастинальной лимфодиссекцией. Удалены бифуркационные лимфоузлы с клетчаткой, лимфоузлы легочной связки, параэзофагеальной и паратрахеальной групп. С помощью эндоскопического степлера последовательно прошиты и пересечены артерия базальных сегментов, VI сегмента, площадка паренхимы между верхней и нижней долями, нижняя легочная вена. Нижнедолевой бронх прошит и пересечен эндоскопическим степлером. Нижняя доля легкого извлечена в контейнере через передний торакопорт. При срочном гистологическом исследовании во всех удаленных лимфоузлах опухолевого роста не обнаружено.

В переднем средостении выявлено новообразование размерами 6,5×4 см, расположенное преимущественно слева от средней линии с четкой капсулой. Опухоль прилежала к левой и правой медиастинальной плевре, была спаяна с перикардом. Тимические вены клипированы и пересечены. Произведена мобилизация опухоли от грудины, перикарда, левой медиастинальной плевры. Выделена ножка опухоли, исходящая со стороны левой плечеголовной вены, клипирована и пересечена. Опухоль помещена в контейнер, края которого выведены через передний торакопорт наружу. Произведена фрагментация опухоли в пределах контейнера, после чего опухоль фрагментарно извлечена.

Продолжительность оперативного вмешательства составила 6 ч, кровопотеря – 100 мл.

Гистологическое исследование нижней доли правого легкого выявило картину бронхиолоальвеолярной карциномы. В лимфоузлах корня правого легкого, бифуркационных, параэзофагеальных, паратрахеальных лимфатических узлах признаков опухолевого роста не обнаружено. Гистологическое исследование образования средостения выявило картину тимомы B2 типа (по Masaoka) (рис. 5, 6).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана на 12-е сутки после операции. Диагноз при выписке: первично множественные синхронные злокачественные новообразования: 1) периферическая аденокарцинома нижней доли правого легкого T1aN0M0, стадия IA; 2) тимома переднего средостения B2.

В настоящее время прошло 18 мес после операции. Данных за рецидив и прогрессирование опухолей не получено. Находится под наблюдением онколога.

## Обсуждение

По данным литературы, частота развития первично-множественных злокачественных новообра-



Рис. 3. Расположение торакопортов

Fig. 3. Thoracoports placement

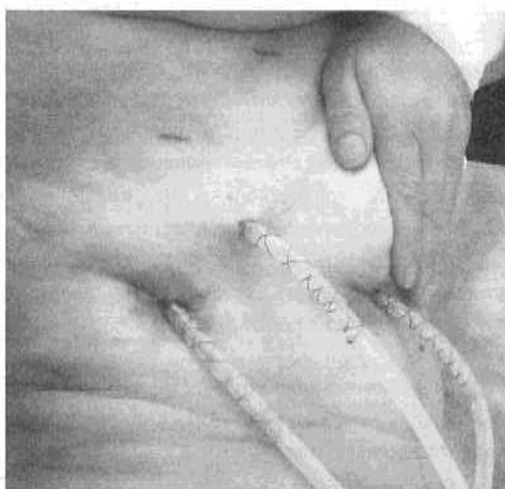


Рис. 4. Внешний вид после операции

Fig. 4. Appearance after surgery

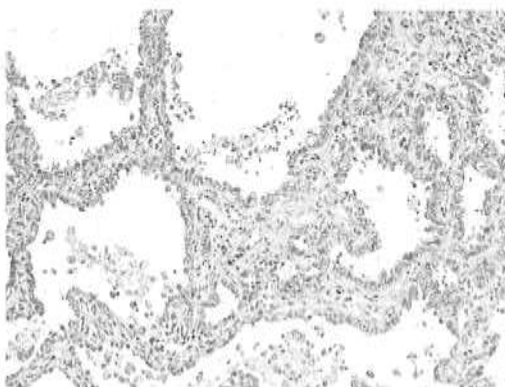


Рис. 5. Аденокарцинома легкого

Fig. 5. Adenocarcinoma of the lung

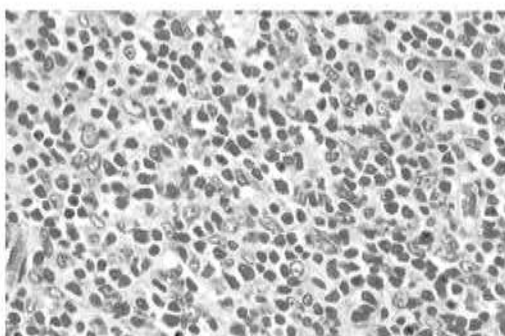


Рис. 6. Тимома B2 типа (по Masaoka)

Fig. 6. Type B2 Thymoma (Masaoka)

зований (ПМЗО) составляет 5–21% [6]. В последние десятилетия доля рака легкого среди ПМЗО растет и составляет, по данным разных авторов, от 0,3 до 28,8% [7]. Совершенствование точности методов диагностики и скрининга позволяет выявлять ПМЗО на ранних стадиях, когда оправдано проведение хирургического лечения, в том числе с применением минимально инвазивных технологий.

В зарубежной литературе появляется все больше сообщений о проведении симультанных операций с использованием видеоэндоскопической техники по поводу различных заболеваний легких. При этом наиболее часто операция на легком сочетается с мини-инвазивным коронарным шунтированием, что типично для пожилых больных, которые подвержены как онкологическим заболеваниям, так и ишемической болезни сердца. Многочисленные сообщения подтверждают безопасность и эффективность подобных вмешательств. Однако все чаще описываются случаи симультанных торакоскопических вмешательств по поводу первично-множественных новообразований [5, 8–10]. Авторы в своих исследованиях отмечают преимущества симультанных торакоскопических операций перед этапным хирургическим лечением.

Сочетание опухолей тимуса и легкого встречается крайне редко, речь идет о единичных случаях в мировой литературе [5, 11, 12]. Среди данной категории больных чаще всего рак легкого диагностируется у пациентов, которые ранее были оперированы по поводу злокачественного образования тимуса с последующей лучевой терапией. Механизмы этой ассоциации до сих пор не ясны. В качестве этиологических факторов предлагаются радиационно-индуцированные мутации, генетическая предрасположенность к развитию опухолей или патология клеточного иммунитета [12, 13]. Синхронное развитие тимомы и аденокарциномы легкого является еще более редкой находкой [2, 4, 12]. Отсутствие клинических наблюдений, исследований и, следовательно, руководств и рекомендаций по данной проблематике создает трудности при выборе тактики лечения.

В то же время данные литературы показывают, что и при изолированном раке легкого, и при тимомах тщательный предоперационный отбор и оценка распространенности опухолевого процесса при планировании торакоскопической опе-

рации позволяют снизить частоту послеоперационных осложнений, а также ускорить реабилитацию пациентов без ущерба онкологическому радикализму.

Успешный опыт выполнения в РНЦХ торакоскопических лобэктомий при раке легкого и торакоскопических тимэктомий позволил рассмотреть в данном клиническом примере возможность одномоментной операции на легком и тимусе, поскольку и новообразование легкого, и новообразование тимуса отвечали критериям отбора для торакоскопических операций. Особенностью данного клинического примера являлось контралатеральное расположение новообразований. При этом тимоме располагалась слева от срединной линии в сочетании с опухолью правого легкого, что потребовало разработки оптимального доступа. Было рассмотрено два основных варианта. Один из вариантов: торакоскопический доступ справа для операции на правом легком и слева для торакоскопической тимэктомии. Недостатки двустороннего доступа – увеличение травмы, необходимость переворота пациента во время операции, а также наличие дренажей с двух сторон в послеоперационном периоде. В нашем случае был выбран другой вариант: торакоскопический доступ с одной стороны (справа). При этом сначала была произведена торакоскопическая лобэктомия, а выполнение тимэктомии потребовало установки дополнительных торакопортов, которые позволили работать в левых отделах средостения и в левой плевральной полости через правосторонние порты. Также в процессе тимэктомии была резецирована левая медиастинальная плевра, в связи с чем через апертуру после удаления одного из торакопортов была дренирована левая плевральная полость. Таким образом, после операции все дренажи располагались с одной стороны, что более удобно для активизации пациента.

## Заключение

Данный пример показал, что симультанная торакоскопическая операция при синхронной тимоме и аденокарциноме легкого технически возможна с хорошими результатами. Проблема расположения торакопортов заслуживает дальнейшего изучения. Вероятно, можно добиться большей оптимизации доступа, особенно в случаях с ипсилатеральным расположением новообразований.

## Литература

1. Баулина Н.В. Симультанные операции в хирургии и гинекологии // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2004. Т. 163, № 2. С. 87–91.

2. Lin F., Xiao Z., Mei J. Simultaneous thoracoscopic resection for coexisting pulmonary and thymic lesions // J. Thorac. Dis. 2015. Vol. 7, N 9. P. 1637–1642.

3. Tsukahara T., Yamamoto S., Oshiro T. Simultaneous laparoscopic colorectal resection and pulmonary resection by minithoracotomy // *Asian J. Endosc. Surg.* 2014. Vol. 7. P. 160-164.

4. Papatestas A.E., Osserman K.E., Kark A.E. The relationship between thymus and oncogenesis. A study of the incidence of non-thymic malignancy in myasthenia gravis // *Br. J. Cancer.* 1971. Vol. 25. P. 635-645.

5. Xie D., Xie H., Zhu Y., Jiang G. Simultaneous video-assisted thoracoscopic surgery sleeve lobectomy and thymectomy // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014. Vol. 19, N 2. P. 313-314.

6. Jung E.J. et al. Treatment outcomes for patients with synchronous multiple primary non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* 2011. Vol. 73, N 2. P. 237-242.

7. Liu M. et al. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers // *J. Thorac. Dis.* 2016. Vol. 8, N 6. P. 1197-1204.

8. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. Москва, 2009. С. 517-522.

9. Aresu G., Weaver H., Wu L. Uniportal subxiphoid video-assisted thoracoscopic bilateral segmentectomy for synchronous bilateral lung adenocarcinomas // *J. Vis. Surg.* 2016. Vol. 2. P. 170.

10. Welsh J.S., Wilkins K.B., Green R., Bulkley G., Askin F., Diener-West M. et al. Association between thymoma and second neoplasms // *JAMA.* 2000. Vol. 283. P. 1142-1143.

11. Engels E.A., Pfeiffer R.M. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies // *Int. J. Cancer.* 2003. Vol. 105. P. 546-551.

12. Song X., Shen H., Li J., Wang F. Minimally invasive resection of synchronous triple primary tumors of the esophagus, lung, and thymus // *Int. J. Surg. Case Rep.* 2016. Vol. 29. P. 59-62.

13. Patella M., Anile M., Vitolo D., Venuta F. Synchronous B3 thymoma and lung bronchoalveolar carcinoma // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011. Vol. 12. P. 75-76.

## References

1. Baulina N.V. Simultaneous operations in surgery and gynecology. Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov. 2004; 163 (2): 87-91. (in Russian)

2. Lin F., Xiao Z., Mei J. Simultaneous thoracoscopic resection for coexisting pulmonary and thymic lesions. *J Thorac Dis.* 2015; 7 (9): 1637-42.

3. Tsukahara T., Yamamoto S., Oshiro T. Simultaneous laparoscopic colorectal resection and pulmonary resection by minithoracotomy. *Asian J Endosc Surg.* 2014; 7: 160-4.

4. Papatestas A.E., Osserman K.E., Kark A.E. The relationship between thymus and oncogenesis. A study of the incidence of non-thymic malignancy in myasthenia gravis. *Br J Cancer.* 1971; 25: 635-45.

5. Xie D., Xie H., Zhu Y., Jiang G. Simultaneous video-assisted thoracoscopic surgery sleeve lobectomy and thymectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 19 (2): 313-4.

6. Jung E.J., et al. Treatment outcomes for patients with synchronous multiple primary non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2011; 73 (2): 237-42.

7. Liu M., et al. Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers. *J Thorac Dis.* 2016; 8 (6): 1197-204.

8. Trakhtenberg A.Kh., Chissov V.I. Lung cancer. Moscow, 2009: 517-22. (in Russian)

9. Aresu G., Weaver H., Wu L. Uniportal subxiphoid video-assisted thoracoscopic bilateral segmentectomy for synchronous bilateral lung adenocarcinomas. *J Vis Surg.* 2016; 2: 170.

10. Welsh J.S., Wilkins K.B., Green R., Bulkley G., Askin F., Diener-West M., et al. Association between thymoma and second neoplasms. *JAMA.* 2000; 283: 1142-3.

11. Engels E.A., Pfeiffer R.M. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer.* 2003; 105: 546-51.

12. Song X., Shen H., Li J., Wang F. Minimally invasive resection of synchronous triple primary tumors of the esophagus, lung, and thymus. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 29: 59-62.

13. Patella M., Anile M., Vitolo D., Venuta F. Synchronous B3 thymoma and lung bronchoalveolar carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 12: 75-6.



Сканируя данный QR-код,  
вы имеете возможность посмотреть  
видеозапись операции.



## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО РЕЦЕНЗИРУЕМОГО ЖУРНАЛА «КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ. ЖУРНАЛ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО»

С 1 января 2021 г. научные статьи направляются в редакцию журнала «Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского» в электронном варианте ТОЛЬКО через онлайн-форму, доступную на сайте журнала – «ОТПРАВИТЬ СТАТЬЮ».

Статьи, полученные по электронной почте редакции, рассматриваться не будут. Спасибо за понимание!

### I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Результаты рандомизированных контролируемых исследований необходимо оформлять в соответствии с существующими стандартами для исследований данного дизайна (<http://www.consort-statement.org>).
- Авторы несут ответственность за достоверность результатов научных результатов, представленных в рукописи.
- Редакция журнала «Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского» предоставляет читателям возможность присылать комментарии, вопросы и критические замечания по электронной почте [journal@cesurg.ru](mailto:journal@cesurg.ru)
- Представленные в рукописи данные должны быть оригинальными. Редакция не рассматривает материалы, опубликованные ранее в других периодических изданиях или представленные в другие периодические издания для опубликования. Исключение могут составить случаи, когда автор и редактор прямо заявляют о преднамеренном переиздании статьи, если это, по их мнению, является важным для общественного здоровья. Так, например, рекомендации, разработанные правительственными и профессиональными организациями, рассчитанные на максимально широкий круг читателей, могут быть перепечатаны из других журналов с согласия их редакторов и авторов.
- Редакция оставляет за собой право литературной правки и сокращения рукописей для лучшего восприятия текста читателями, без изменения главных позиций содержания представленного материала.
- Редакция журнала «Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского» обеспечивает рецензирование (экспертную оценку) рукописей, представленных для опубликования. Редакция соблюдает принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee on Publication Ethics – COPE; <http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Статья может быть опубликована только после получения положительной экспертной оценки, при необходимости, специалиста по биомедицинской статистике.

### II. ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

- Требования к рукописям, представляемым для опубликования в журнал «Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского», составлены в соответствии с едиными требованиями, разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE; <http://www.icmje.org/index.html>).
- Рукописи, представляемые для опубликования, должны быть написаны на русском или английском

языке и соответствовать тематике журнала. Англоязычные тексты должны иметь сертификат бюро переводов, подтверждающих качество перевода. Все материалы принимаются только в электронном виде. Рукописи должны быть представлены в файлах с форматированным текстом (.rtf, .doc) в текстовом редакторе Word (не следует представлять рукописи в формате PDF), шрифт Times New Roman, кегль (размер шрифта) 12, межстрочный интервал 1,5, поля (слева, сверху, справа и снизу) 2,5 см, переносы в словах и абзацные отступы – автоматические. Такое форматирование текста должно присутствовать во всех разделах рукописи (титовая страница, резюме, основной текст, благодарности, список литературы, таблицы, подписи под ними и под рисунками). Страницы рукописи необходимо нумеровать последовательно, начиная с титульной страницы и заканчивая страницей с подрисовочными подписями.

- Объем рукописи оригинальной статьи не должен превышать 10–12 страниц, описания клинического случая – 4–6 страниц компьютерного набора (включая список использованной литературы). Рукописи следует направлять в редакцию только через онлайн-форму «ОТПРАВИТЬ СТАТЬЮ» на сайте журнала.
- Количество иллюстраций для оригинальной статьи – не более 8, таблиц – не более 4; для описания клинического случая – не более 4 иллюстраций и не более 2 таблиц.
- Рукопись должна иметь сопроводительное письмо на бланке учреждения, где проводилось исследование, с подписями (и расшифровкой подписей) всех авторов. В письме должно быть указано, что материал представляется для опубликования впервые и текст рукописи согласован со всеми авторами. Как и другие материалы статьи, сопроводительное письмо необходимо выслать через онлайн-форму «ОТПРАВИТЬ СТАТЬЮ».
- На титульной странице рукописи указываются: название статьи на русском и английском языке (в названии рукописи не допускаются сокращения), данные о каждом авторе (на русском и английском языке):
  - фамилия, имя и отчество каждого автора (полностью) с надстрочным цифровым обозначением (перед фамилией) принадлежности автора к тому или иному учреждению;
  - место работы каждого автора с надстрочным номером, соответствующим надстрочному цифровому обозначению перед фамилией автора;
  - ORCID (Open Researcher and Contributor ID) каждого автора;
  - полное название, адрес и телефон учреждения, на базе которого выполнена работа (НИИ, вуз, кафедра, отдел, лаборатория, больница);
  - e-mail каждого автора.
- Необходимо отдельно указать фамилию, имя и отчество, почтовый адрес, контактный телефон и e-mail автора для корреспонденции, с которым редакция будет вести переговоры и переписку по поводу представленного материала.
- В начале рукописи (перед основным текстом) должна быть помещена расширенная, структурированная по разделам, аннотация (резюме) на русском и ан-

гнийском языке (объем – 1 страница компьютерного набора, текст аннотации форматируется по вышеуказанным правилам). Аннотация должна содержать краткое описание сущности исследования с приведением конкретного цифрового материала. В аннотации должны быть выделены: Актуальность, Цель работы, Материал и методы, Результаты, Заключение (или Выводы), а также сформулирован дизайн исследования (ретроспективное или проспективное). Избегайте аббревиатур в резюме и ключевых словах.

- После аннотации должны быть приведены **ключевые слова** на русском и английском языке.
- Оригинальная статья должна включать следующие разделы:
- **Введение:** краткое обоснование актуальности исследования с приведением данных из иностранной и отечественной литературы. Во введении должны быть сформулированы цель и задачи работы, дизайн исследования (ретроспективное или проспективное).
- **Материал и методы (Пациенты и методы):** описание клинического или экспериментального материала, путей и методов решения поставленных задач, в том числе статистических методов. Статистические методы исследования необходимо описать детально в конце данного раздела, чтобы читатель имел возможность проверить результаты исследования.
- **Результаты:** описание и объяснение всех полученных данных с результатами их статистической обработки, рекомендации по внедрению результатов или необходимости дальнейших научных исследований на данную тему.
- **Обсуждение:** состояние уровня разработки изучаемого вопроса или проблемы, акцентирование внимания на новых и важных аспектах проведенного исследования; сравнение полученных результатов с данными других авторов (со ссылками на отечественную и зарубежную литературу).
- **Заключение (или Выводы):** краткое описание итогов проведенного научного исследования. Выводы должны логически соответствовать поставленным задачам.
- В основном тексте рукописи должны использоваться только стандартные символы и сокращения. Все сокращения в основном тексте, кроме единиц измерения (л, м<sup>3</sup>, кг и пр.), могут употребляться только после первоначального написания каждого термина в расшифрованном виде, затем в скобках приводится его сокращение.
- Если в статье используется 5 аббревиатур и более, должен быть составлен отдельный список сокращений.
- При описании лекарственных препаратов следует указывать их международные непатентованные наименования (МНН) и придерживаться тщательно выверенных дозировок.
- Смысловые выделения делаются полужирным шрифтом или курсивом.
- Конфликт интересов, источники финансовой поддержки, технической и другой помощи, гранты, а также вклад авторов в написание статьи отмечаются в разделах «Конфликт интересов», «Финансирование», «Вклад авторов», «Благодарности».

## IIa. Иллюстративный материал

- Иллюстрации (таблицы, графики, диаграммы, рисунки, фотографии) представляются в виде отдельных файлов в формате jpeg, tiff, eps, psd; подписи – в отдельном файле в формате Word в пронумерованном виде. Номера иллюстраций должны соответствовать их нумерации в тексте рукописи. Ссылку на рисунок в тексте рукописи оформляют как рис. 1 (2, 3 и т.д.). Размер изображения в представляемом файле должен быть равен его окончательному

физическому размеру (в миллиметрах), с разрешением не менее 300 dpi или объемом не менее 2 МБ. Название каждого файла, содержащего изображение, должно соответствовать нумерации рисунков – рис. 1 (2, 3 и т.д.). Экранные копии (printscreen) не принимаются.

- Таблицы позволяют кратко и точно представить важную информацию, тем самым уменьшая объем основного текста рукописи. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Не следует использовать горизонтальные или вертикальные линии внутри таблицы. Легенды и объяснительные подписи должны быть помещены ниже таблицы. Используемые в таблице сокращения должны быть расшифрованы в конце легенды в алфавитном порядке. Ссылки на таблицы в тексте рукописи оформляются следующим образом: табл. 1 (2, 3 и т.д.). Не следует вставлять таблицы в текст рукописи.
- Рисунки (схемы операций и т.п.) должны быть выполнены профессионально черным цветом на белом фоне, сфотографированы и представлены в качественном цифровом изображении. Буквы, цифры, символы на рисунках должны контрастировать с фоном, быть четкими, единообразными и достаточно крупными, чтобы остаться разборчивыми после опубликования рисунка.
- Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации. Название и объяснение содержания рисунка следует приводить в подписи (легенде), а не на самом рисунке.
- Рентгенограммы, томограммы, ультразвукограммы и другие диагностические изображения, а также операционные и патологоанатомические препараты и микропрепараты представляются в виде контрастных черно-белых или (желательно) цветных фотографий. Подписи под микрофотографиями должны содержать указания на масштаб (степень увеличения) и способ окрашивания.
- Другие фотографии (интраоперационные фото, изображения приборов, инструментов, аппаратов и т.п.) должны быть контрастными, по возможности цветными и содержать понятные обозначения. Фотографии потенциально узнаваемых людей (пациентов, лицо которых не закрыто маской) должны сопровождаться указанием о письменном разрешении на опубликование.
- Подписи (легенды) должны быть напечатаны на отдельном листе (в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5, все поля 2,5 см, переносы в словах и абзацы отступы автоматические) и пронумерованы арабскими цифрами в порядке появления рисунков в тексте. В конце каждой легенды необходимо указать (в алфавитном порядке) и расшифровать все аббревиатуры, имеющиеся на рисунках.
- Необходимо указывать подписи (легенды) и названия таблиц на русском и английском языке.
- Если рисунок (таблица, фотография) был ранее где-либо опубликован, следует указать оригинальный источник и получить письменное разрешение от владельца авторских прав на репродукцию рисунка, за исключением документов, находящихся в общественном доступе.
- В дополнение к стандартному иллюстративному материалу – рисункам, графикам, таблицам – редакция журнала принимает видеоматериалы к принятым к печати статьям. Ограничений по размеру, продолжительности и формату видеоматериалов нет. Такой видеоматериал будет доступен в интернет-версии журнала (<http://www.cesurg.ru>) и размещен в конце публикации по QR-коду.

**II. Библиографические ссылки**

- Редколлегия просит авторов приводить библиографические ссылки на оригинальные работы. Следует избегать ссылок на обзорные статьи и тезисы докладов. Ссылки на диссертации, как и на другие рукописи, не допускаются.
- Библиографические ссылки в тексте рукописи, таблицах и подписях к таблицам и рисункам помечаются арабскими цифрами в квадратных скобках, начиная с [1] и далее [2, 3, 4, 5...]. Не используйте для библиографических ссылок надстрочные цифры и концевые сноски. Нумеруйте последовательно все библиографические ссылки по мере их появления в тексте. В соответствии с этой нумерацией (в порядке цитирования) составляются 2 пристатейных списка литературы (это требование для публикаций статей в научных периодических изданиях, входящих в международные базы данных):
  - Литература** (все публикации на родном языке (русские слова – кириллицей, иностранные – латиницей)) (ГОСТ Р 7.0.5 2008);
  - References** [описание русскоязычных источников латиницей (фамилии авторов, названия источников публикаций и названия издательств транслитерируются, названия самих работ – книга, статья, диссертация – переводятся на английский язык)] (NLM – National Library of Medicine). Обращаем внимание: при транслитерации необходимой информации используйте сайт <http://translit.net>, раздел BGN.
- В списке литературы указываются:
  - для книг: фамилия и инициалы автора, название книги, место издания (город), название издательства, год, том, количество страниц, или ссылка на конкретную страницу;
  - для журнальных статей: фамилия и инициалы автора, название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц от и до, или ссылка на конкретную страницу;
  - для статей из сборников материалов научных конференций: фамилия и инициалы автора, название статьи, название сборника, место издания (город), год, номера страниц от и до, или ссылка на конкретную страницу;
- В список литературы нельзя включать рукописи (в том числе диссертации), неопубликованные работы и учебники.
- При цитировании электронных материалов необходима ссылка на соответствующие интернет-ресурсы (электронные документы, базы данных, порталы, сайты, веб-страницы и т.д.).
- В оригинальной статье рекомендуется использовать не более 40 достоверных источников. В списке литературы должно быть не менее 5 источников, опубликованных за последние 2 года в периодических изданиях с высоким индексом международного цитирования.
- Редакция приветствует ссылки на публикации журнала «Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского», так как это подчеркивает преемственность анализируемых проблем.
- Автор несет ответственность за правильность данных, приведенных в списке литературы.

**III. ЭТИЧЕСКИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

- Редакция журнала «Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского» придерживается норм Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association – WMA) «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования», принятой

на 18-й Генеральной ассамблее WMA в июне 1964 г., с изменениями и дополнениями, внесенными на Генеральных ассамблеях WMA в 1975–2008 гг. (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>), и считает, что все клинические исследования с участием людей в качестве субъектов исследования должны проводиться в соответствии с принципами этой декларации. В разделе «Материал и методы» авторы должны указать, что все пациенты или добровольцы, подвергнутые научным исследованиям, дали на это письменное добровольное информированное согласие.

- Такая информация, как фамилии, инициалы, номера историй болезни пациентов, не должна публиковаться ни в тексте, ни на иллюстрациях (например, рентгенограммах) или подписях к ним, за исключением тех случаев, когда подобная информация имеет большое значение для научных целей. В таких случаях необходимо письменное добровольное согласие пациента (его родителей или опекунов). То же самое касается фотографий пациентов. Авторы должны сообщить пациенту, будут ли его данные (в том числе фотографии) опубликованы в печатных изданиях или Интернете. Информированное согласие требует, чтобы пациент, давший согласие на опубликование своих данных, просмотрел рукопись и иллюстративный материал до опубликования.
- Если в качестве субъектов исследования были использованы животные, в тексте рукописи должно быть отмечено, что авторы обеспечили гуманное отношение к ним. В разделе «Материал и методы» необходимо указать, что исследователи действовали в соответствии с «Правилами по уходу и использованию лабораторных животных» (см. <http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/contents.html>) или в соответствии с местными или национальными руководствами по использованию лабораторных животных и уходу за ними.
- Вклад каждого из авторов рукописи в проведенное научное исследование должен быть существенным. Каждый автор должен принимать непосредственное участие в данном научном исследовании и написании рукописи, нести ответственность за ее содержание. Других участников работы, не отвечающих критериям авторства, рекомендуется указывать в разделе «Благодарности» в конце рукописи.
- При использовании цитат в тексте рукописи (в кавычках) необходимо указывать в сноске источник цитаты (ФИО автора, название издания, его выходные данные, номер страницы). Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены авторами.
- Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами редакции, к рассмотрению не принимаются. В случае рассмотрения рукописи рецензентами, но непринятия ее к опубликованию, обоснованный отказ направляется авторам по электронной почте. В некоторых случаях рукопись может быть направлена авторам с предложением внести ряд изменений и дополнений и повторно представить исправленную рукопись в редакцию для повторного рассмотрения.
- Рецензенты имеют право на конфиденциальность, которая строго соблюдается редакторами. Данные и комментарии рецензента не публикуются и не разглашаются без разрешения рецензента и редактора.
- Все вопросы, касающиеся рецензирования и опубликования рукописей, необходимо направлять по электронной почте [journal@cesurg.ru](mailto:journal@cesurg.ru).
- Конфиденциальность переписки сохраняется. Все рукописи и письма во всех разделах журнала доступны для прочтения только их авторам, членам редколлегии и рецензентам.

Плата за публикации не взимается.



Нужна информация  
по лекарственному препарату?  
Мы ее вам предоставим!



АР ЭЛЕКТРОННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ  
СПРАВОЧНИК

Научные  
публикации

Действующие  
вещества

Торговые  
названия

Поиск

МКБ-10 | АТХ | КФУ | Компании

Непатентованные наименования от "Якорцев" до "Янтарная"

А Б В Г Д Ж З И К Л М Н О П Р С Т У Ф Х Ц Ч Ш Э Я Т Л Я

#### Якорцев стелющихся травы экстракт

- Другие гиполлипдемические средства
- Другие средства, регулирующие функцию органов мочеполовой системы

МКБ-10 +

Входит в состав:

Трибестан® таблетки внутрь

#### Янтарная кислота

- Другие метаболиты

МКБ-10 +

#### Янтарная кислота + Лимонная кислота

- Антигипоксанты и антиоксиданты
- Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсикомании

МКБ-10 +

Входит в состав:



Самый полный и достоверный  
справочник в свободном доступе для врачей:

Официальные инструкции Минздрава РФ

Обновление информации в онлайн-режиме

Интеграция с образовательными модулями  
и библиотеками врача, студента

Полные описания всех зарегистрированных  
препаратов и действующих веществ

Бесплатный доступ для врачей и студентов

[www.lsgeotar.ru](http://www.lsgeotar.ru)