

№ 4 ■ 2014



ЖУРНАЛ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Главный редактор
С.Л. Дземешкевич

CLINICAL AND EXPERIMENTAL SURGERY

Journal named by Academician B.V. Petrovsky

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Главный редактор

Сергей Леонидович Дземешкевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, руководитель отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности

Ответственный секретарь редакции

Эдуард Феликсович Ким – доктор медицинских наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агаев Б.А. Азербайджан
Акчурин Р.С. Россия
Алекян Б.Г. Россия
Арзыкулов Ж.А. Казахстан
Багненко С.Ф. Россия
Бокерия Л.А. Россия
Бунятян А.А. Россия
Гельфанд Б.Р. Россия
Гостищев В.К. Россия
Glok Yves France
Давыдов М.И. Россия
Караськов А.М. Россия
Коновалов А.Н. Россия
Котенко О.Г. Украина
Крылов В.В. Россия
Кубышкин В.А. Россия

Calne Roy Y. Great Britain
Luscher Th.F. Switzerland
Назирова Ф.Г. Узбекистан
Пальцев М.А. Россия
Покровский А.В. Россия
Потапов А.А. Россия
Прелатов В.А. Россия
Ревитский А.Ш. Россия
Руммо О.О. Беларусь
Sankar Madhu India
Хубутия М.Ш. Россия
Чернявский А.М. Россия
Chuen Neng Lee Singapore
Шевченко Ю.Л. Россия
Шляхто Е.В. Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Сердечная и сосудистая хирургия

Абугов С.А. (Россия)
 Гавриленко А.В. (Россия)
 Хубулава Г.Г. (Россия)
 Lerginse P. (France)

Торакальная хирургия

Григорьев Е.Г. (Россия)
 Порханов В.А. (Россия)
 Стилиди И.С. (Россия)

Абдоминальная хирургия

Скипенко О.Г. (Россия)
 Шелыгин Ю.А. (Россия)

Трансплантология и искусственные органы

Бабаев М.А. (Россия)
 Каабак М.М. (Россия)
 Шумаков Д.В. (Россия)

Эндоскопическая хирургия

Емельянов С.И. (Россия)
 Коссович М.А. (Россия)
 Хрусталева М.В. (Россия)

Реконструктивная микрососудистая хирургия

Трофимов Е.И. (Россия)

Периоперационные технологии

Еременко А.А. (Россия)

Локшин Л.С. (Россия)

Мизиков В.М. (Россия)

Zelman V.L. (USA)

Физиология. Патифизиология.

Диагностика

Сандриков В.А. (Россия)
 Сеницын В.Е. (Россия)

Фундаментальные исследования и междисциплинарные технологии

Заклязьминская Е.В. (Россия)
 Нарайкин О.С. (Россия)
 Феденко Е.С. (Россия)
 Efimov I.R. (USA)

Образование

Ложкевич И.Ю. (Россия)
 Улумбекова Г.Э. (Россия)
 Patricio M. (Portugal)
 Pozner Ch. (USA)

Биоэтика

Тищенко П.Д. (Россия)
 Юдин Б.Г. (Россия)

История хирургии

Богопольский П.М. (Россия)
 Stephenson L.W. (USA)

CLINICAL AND EXPERIMENTAL SURGERY

Journal named by Academician B.V. Petrovsky

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

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: cesurg.ru

Адрес редакции:
 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2
 E-mail: kef113@hotmail.com



Журнал распространяется бесплатно по базам данных профессиональных медицинских обществ по хирургии. Для остальных подписчиков: подписной индекс 25141 (в каталоге «Роспечать»)

Редакция журнала выражает признательность компании Cardiomedics за поддержку данного издания.

Издатель

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
 115035, г. Москва,
 ул. Садовническая, д. 9, стр. 4
 Телефон: (495) 921-39-07
 www.geotar.ru

Верстка: Килимник А.И.
 Корректор: Евтеева Н.П.
 Выпускающий редактор: Попова Ольга,
 popova@geotar.ru

Подписано в печать 29.12.2014.

Тираж 1000 экземпляров.

Формат 60 x 90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 12.

ООО Типография «Август Борг»
 107497, г. Москва, ул. Амурская, д. 5, стр. 2
 Заказ № .

Все права защищены.

© ООО Издательская группа
 «ГЭОТАР-Медиа», 2014.

■ СОДЕРЖАНИЕ

4 ОТ РЕДАКЦИИ

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- 5 Амарух М.-Я., Абриль Х.
Каналопатии: малые дефекты в ионных каналах с летальным исходом
- 12 Филатова А.Ю., Скоблов М.Ю.
Использование siРНК в терапии кардиоваскулярных заболеваний
- 20 Поляк М.Е., Рогожина Ю.А., Румянцева В.А., Ризун Л.И., Заклязьминская Е.В., Дземешкевич С.Л.
Использование фармакогенетических данных в подборе антикоагулянтной терапии

СЕРДЕЧНАЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

- 26 Павлов А.В., Чернов И.И., Уртаев Р.А., Кондратьев Д.А., Рубан Д.В., Байсугуров С.Т., Тарасов Д.Г.
Наш опыт изолированного протезирования аортального клапана
- 31 Чарчян Э.Р., Аbugov С.А., Степаненко А.Б., Пурецкий М.В., Поляков Р.С., Хачатрян З.Р.
Гибридные операции при патологии грудной аорты
- 37 Гавриленко А.В., Иванов В.А., Ку克林 А.В., Аль-Юсеф Н.Н.
Сравнительная оценка результатов операции сонно-подключичного шунтирования и эндоваскулярных методов лечения при поражениях первого сегмента подключичной артерии
- 42 Фокин А.А., Борсук Д.А.
Влияние сохраненных нервов каротидного синуса на вегетативную регуляцию и центральную гемодинамику после операций на сонных артериях
- 47 Медведев Р.Б., Скрялев С.И., Танашян М.М., Кротенкова М.В., Кощеев А.Ю., Шипакин В.Л., Евдокимова Т.П.
Ишемические повреждения головного мозга при каротидном стентировании

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ И МИКРОСОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

- 53 Яковлев А., Орлов С., Тимченко А., Парментир А.
Стимуляция спинного мозга в лечении запущенной формы болезни Паркинсона

ИСТОРИЯ ХИРУРГИИ

- 57 Богопольский П.М.
Трансхиатальная эзофагэктомия с одномоментной эзофагопластикой (к 70-летию операции А.Г. Савиных)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 66 Шестаков А.Л., Чарчян Э.Р., Рыков О.В., Базаров Д.В., Цховребов А.Т.
Хирургическое лечение рецидивной воспалительной миофибробластической опухоли заднего средостения (клиническое наблюдение)
- 72 Мясников Р.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В., Максимова О.Б., Береговская С.А., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Бойцов С.А.
Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение)

- 83 **УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ В 2014 г.**

- 86 **АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ**

- 88 **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ**

■ CONTENT

4 EDITORIAL

FUNDAMENTAL RESEARCH AND INTERDISCIPLINARY TECHNOLOGY

- 5 Amarouch M.-Y., Abriel H.
Channelopathies: small defects in ion channels with fatal consequences
- 12 Filatova A.Yu., Skoblov M.Yu.
Use of siRNA in cardiovascular diseases therapy
- 20 Polyak M.E., Rogozhina Yu.A., Rumyantseva V.A., Rizun L.I., Zaklyazminskaya E.V., Dzemeshkevich S.L.
Pharmacogenetics in anticoagulation dosage adjustment

CARDIAC AND VASCULAR SURGERY

- 26 Pavlov A.V., Chernov I.I., Urtaev R.A., Kondratiev D.A., Ruban D.V., Baysugurov S.T., Tarasov D.G.
Our experience of aortic valve replacement
- 31 Charchyan E.R., Abugov S.A., Stepanenko A.B., Puretsky M.V., Polyakov R.S., Khachatryan Z.R.
Hybrid method in treatment of thoracic aortic disease
- 37 Gavrilenko A.V., Ivanov V.A., Kuklin A.V., Al-Yousef N.N.
Comparative evaluation of the results of carotid-subclavian bypass and endovascular therapy for lesions in the first segment of the subclavian artery
- 42 Fokin A.A., Borsuk D.A.
The influence of preserved carotid sinus nerves on vegetation regulation and central hemodynamic after carotid reconstructions
- 47 Medvedev R.B., Skrylev S.I., Tanashyan M.M., Krotenkova M.V., Koshcheyev A.Yu., Shchipakin V.L., Yevdokimova T.P.
Ischemic brain injury during carotid artery stenting

RECONSTRUCTIVE AND MICROVASCULAR SURGERY

- 53 Yakovlev A., Orlov S., Timchenko A., Parmentier A.
Spinal cord stimulation for treatment of advanced Parkinson disease

FROM THE HISTORY OF SURGERY

- 57 Bogopolsky P.M.
Transhiatal esophagectomy with simultaneous esophagoplasty (to the 70th anniversary of the A.G. Savinykh operation)

SHORT REPORTS

- 66 Shestakov A.L., Charchyan E.R., Rykov O.V., Bazarov D.V., Tskhovrebov A.T.
Surgical treatment of recurrent inflammatory myofibroblastic tumor of the posterior mediastinum (clinical observation)
- 72 Myasnikov R.P., Andreyenko E.Yu., Kushunina D.V., Maksimova O.B., Beregovskaya S.A., Merzhina E.A., Sinitsyn V.E., Boytsov S.A.
Cardiac amyloidosis: modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation)

- 83 **INDEX OF ARTICLES PUBLISHED IN THE JOURNAL IN 2014**

- 86 **ANNOUNCEMENTS FOR SCIENTIFIC EVENTS**

- 95 **INFORMATION FOR AUTHORS**

Главный редактор
Сергей Дземешкевич,
доктор медицинских
наук, профессор

События проносятся быстрее времени: только за последние месяцы состоялись Национальные конгрессы ангиологов и кардиологов, 4-й Российско-швейцарский научный форум, 28-й Европейский конгресс кардиоторакальных хирургов... Наш журнал стремится соответствовать новизне идей таких научных встреч, поэтому в этом номере читатель встретит статьи, написанные по материалам ряда интересных представленных докладов. Такая форма отбора публикаций, без сомнения, усиливает их качество, так как все эти сведения и данные уже прошли более чем тщательный отбор редактирования.

Президент России в декабрьском послании обозначил 2015 г. годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Стратегия нашего журнала – выделять наиболее значимое в современной медицине и хирургии, поэтому данный номер соответствует задачам, обозначенным президентом. Желаю всем удовольствия от встречи с очередным номером.

Editor-in-chief
Sergey
Dzemeshkevich,
MD, Professor

Events have been shooting past faster than time: just in the last few months there have taken place the National Congresses of angiologists and cardiologists, the 4th Russian-Swiss Science Forum, the 28th European Association for Cardio-Thoracic Surgery Annual Meeting...

Our journal strives to meet the novelty of the ideas from such scientific events, so in this issue the reader will encounter articles based on some of the most interesting submitted reports. This form of selecting publications, no doubt, enhances their quality, as all the information and data have already undergone very careful editing.

The President of the Russian Federation in His Annual Address to the Federal Assembly December 4, 2014 suggested declaring 2015 the National Year of Fighting Cardiovascular Diseases. The strategy of our journal is to highlight the most significant in modern medicine and surgery, so this issue matches the objectives outlined by the President.

I wish all of you the pleasure of meeting with the upcoming issue of our journal.

Sergey L. Dzemeshkevich



КАНАЛОПАТИИ: МАЛЫЕ ДЕФЕКТЫ В ИОННЫХ КАНАЛАХ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

Мохамед Ясин Амарух¹, Хьюго Абриль²

¹ Лаборатория окружающей среды и природных веществ, Университет Sidi Mohamed Ben Abdellah-Fes, междисциплинарный факультет Таза, Таза, Марокко

² Отделение клинических исследований, Университет Берна, Берн, Швейцария

Статья подготовлена по докладу, представленному на 4-м Российско-швейцарском научном форуме (сентябрь 2014 г., Москва, Россия)

Ионные каналы представляют собой трансмембранные белки, которые обеспечивают прохождение ионов в соответствии с направлением их электрохимических градиентов. Отклонения в работе ионных каналов сердца связываются с аритмиями и внезапной сердечной смертью. У пациентов с унаследованными формами аритмии были описаны мутации в генах, кодирующих субъединицы сердечных ионных каналов. Примеры врожденных сердечных каналопатий включают синдром удлиненного интервала $Q-T$, синдром Бругада и полиморфную желудочковую тахикардию, вызванную физической нагрузкой. Ген *SCN5A*, кодирующий порообразующую субъединицу потенциалзависимого натриевого канала $Na_v1.5$, – интересный пример ионного канала, дисфункция которого может вызвать различные врожденные нарушения сердечного ритма. Этот небольшой обзор описывает, как замена одного остатка в натриевом канале $Na_v1.5$ может повлиять на его структуру и функции. Особое внимание уделено последним исследованиям, описывающим миссенс-мутацию, связанную с наследственной формой полиморфной желудочковой тахикардией, вызванной физической нагрузкой.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 5–11.

Channelopathies: small defects in ion channels with fatal consequences

Mohamed-Yassine Amarouch¹, Hugues Abriel²

¹ Environment & Natural Substances Laboratory, University of Sidi Mohamed Ben Abdellah-Fes, Multidisciplinary Faculty of Taza, Taza, Morocco

² Department of Clinical Research, University of Bern, Bern, Switzerland

Ion channels are transmembrane proteins that allow the passage of ions according to the direction of their electrochemical gradients. Abnormalities in cardiac ion channel function have been linked to arrhythmias and sudden cardiac death. Mutations in the genes coding for cardiac ion channel subunits have been described in patients with inherited forms of arrhythmic disorders. Examples of genetic cardiac channelopathies include congenital long QT syndrome, Brugada syndrome, and exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia.

The *SCN5A* gene, a gene coding for the pore-forming subunit of the cardiac voltage-gated sodium channel $Na_v1.5$, is an interesting example of a ion channel whose malfunction can induce a variety of inherited cardiac arrhythmias. This short review describes how the substitution of one residue of $Na_v1.5$ can affect its structure and function. Particular interest will be given to recent studies describing a missense mutation associated with an inherited form of exercise-induced polymorphic ventricular arrhythmia.

Ключевые слова:

ионные каналы, каналопатии

CORRESPONDENCE

Dr. Mohamed Yassine Amarouch, PhD Environment & Natural Substances Laboratory, University of Sidi Mohamed Ben Abdellah-Fes, Multidisciplinary Faculty of Taza, Taza, Morocco
E-mail: Amarouch.my@gmail.com

Keywords:

ion channels, channelopathies

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 4. – P. 5–11.

Introduction

Ion channel dysfunction is the principal pathophysiological mechanism underlying various inherited forms of arrhythmic disorders [2]. In cardiac cells, the upstroke of the action potential is the result of the passage of a large and rapid influx of sodium ions through the cardiac voltage-gated sodium channel ($\text{Na}_v1.5$). Mutations in the *SCN5A* gene, which codes for the $\text{Na}_v1.5$ channel, have been associated with aberrant cardiac excitability phenotypes including congenital long QT syndrome type 3 (LQT3), cardiac conduction disease, Brugada syndrome (BrS), sudden infant death syndrome and dilated cardiomyopathy [3]. Several recent studies have reported additional *SCN5A*-dependent clinical phenotypes [4–9], such as Multifocal Ectopic Purkinje-related Premature Contractions (MEPPC) and exercise-induced polymorphic ventricular arrhythmia, which have been linked to the presence of the p.R222Q and p.I141V mutations of $\text{Na}_v1.5$ [5, 6, 9]. These mutations affect the biophysical properties of $\text{Na}_v1.5$ by shifting its voltage dependence of steady-state of inactivation and/or activation towards more negative potentials and hastening its activation and inactivation kinetics. In addition, the sodium currents that are generated by these mutant channels have larger sodium window current peaks which are shifted towards more negative potentials [5–7, 9].

The present review gives a general overview of the molecular mechanisms associated with cardiac arrhythmias related to *SCN5A* mutations. Particular interest will be given to recent studies that highlight

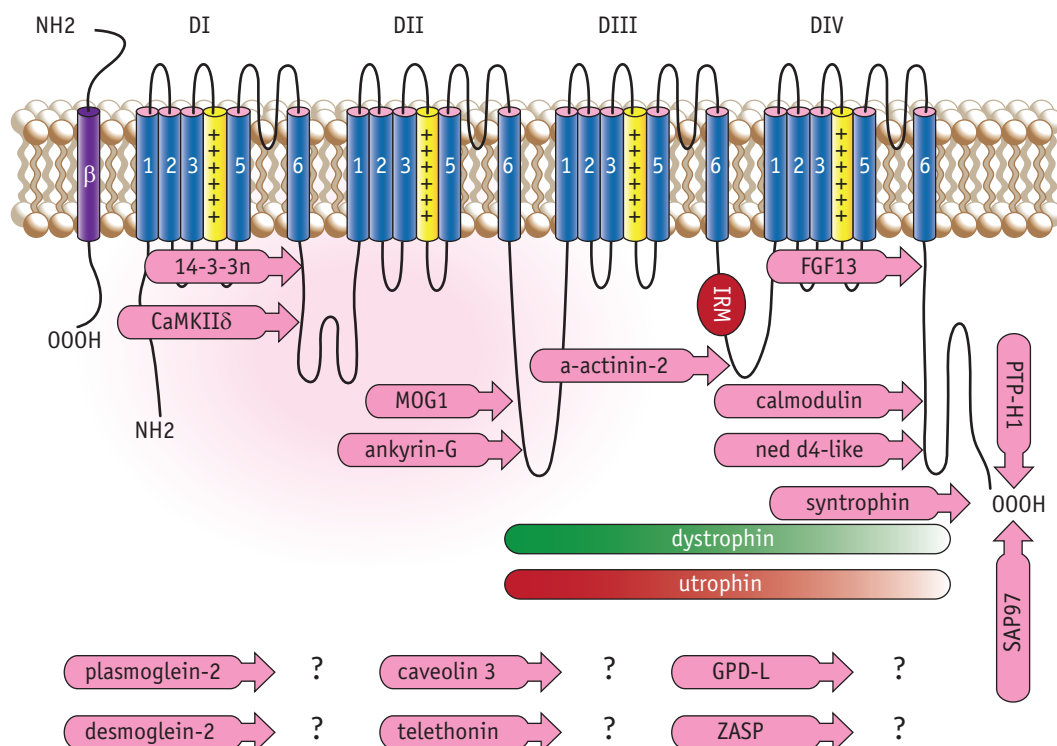
the structural and functional effects of the p.I141V mutation on the $\text{Na}_v1.5$ channel, as well as the effects on cardiac cell excitability.

The cardiac voltage-gated channel $\text{Na}_v1.5$

The *SCN5A* gene, located on chromosome 3p21, encodes the α -subunit of the cardiac voltage-gated sodium channel [10]. The α -subunit, $\text{Na}_v1.5$, is composed of intracellular N and C terminal tails, as well as four homologous domains (DI–DIV), each consisting of six transmembrane segments (Fig. 1). The first four segments (S1–S4) comprise the voltage-sensing domain, and the last two segments (S5 and S6) form the pore of the channel when assembled in a tetrameric configuration. The four homologous domains are linked by intracellular loops DI–II, DII–III, and DIII–IV (Fig. 1). $\text{Na}_v1.5$ activation is initiated by the outward movement of the positively charged S4 segments of the four domains of the channel protein. The increase in sodium permeability induces rapid membrane depolarization that characterizes the initial phase of the cardiac action potential, followed by rapid inactivation, mainly mediated by the movement of the intracellular DIII–DIV loop [11].

Similar to many membrane proteins, the cardiac sodium channel $\text{Na}_v1.5$ has been found to interact with partner proteins that regulate the channel's biology and function [12]. Some of these interacting proteins, which are localized in specific regions

Fig. 1. Topology of $\text{Na}_v1.5$ and its interacting proteins. The pore-forming α subunit of $\text{Na}_v1.5$ consists of four homologous domains (DI–DIV), linked by intracellular loops. Many of the regulatory proteins are shown to interact at the intracellular loops or at the C-terminus of $\text{Na}_v1.5$. For some of these proteins that have been shown to associate with $\text{Na}_v1.5$, the sites of interaction on the $\text{Na}_v1.5$ channel are still unknown (with permission from Shy et al., 2014 [1])



of the cardiomyocyte, have been shown to interact with the same regulatory domain of $\text{Na}_v1.5$ [1, 12]. Shy and colleagues [13] demonstrated that the $\text{Na}_v1.5$ channels are expressed as at least two distinct functional pools that are localized at the intercalated discs and the lateral membranes of the cardiomyocyte [13].

While the $\text{Na}_v1.5$ subunit is the main isoform allowing for the passage of the sodium ion current in the heart, other $\text{Na}_v\alpha$ -subunits have been shown to contribute to the cardiac sodium current [14]. Even though these isoforms are fewer in number than $\text{Na}_v1.5$ [15], they are proposed to be an important components of the macromolecular complex of the cardiac sodium channel. The Antzelevitch group recently published interesting results consistent with this hypothesis. The $\text{Na}_v1.8$ sodium channel was shown to interact with $\text{Na}_v1.5$ in HEK cells [16]. Mutations in the *SCN10A* gene, which encodes the $\text{Na}_v1.8$ subunit, were linked to the occurrence of BrS via its effect on the main cardiac isoform of the voltage gated sodium channel, $\text{Na}_v1.5$ [16].

Examples of genetic cardiac sodium channelopathies

Long QT syndrome type 3

Congenital Long QT syndrome (LQTS) is an inherited disorder characterized by prolongation of the QT interval on electrocardiograms (ECG) and a propensity for ventricular tachyarrhythmias, notably torsades de pointes which may lead to cardiac sudden death. Prolonged QT interval reflects delayed repolarization of the ventricular cardiomyocyte. Several mutations in genes encoding for ion channels or their regulatory proteins have been associated with different subtypes of LQTS [17]. The most common ones are type 1, type 2 and type 3 [18].

Using a candidate gene approach, the causative gene of LQT3 was identified as *SCN5A*. A deletion of three amino acids, Lys, Pro, Gln (KPQ) at positions 1505–1507 was found in several families [19, 20]. The functional characterization of this deletion revealed an alteration of the rapid inactivation process of $\text{Na}_v1.5$ [21]. Since then, a growing number of *SCN5A* mutations have been identified in patients with LQT3. The majority of these mutations were also found to affect the rapid inactivation of $\text{Na}_v1.5$ [21, 22]. The $\text{Na}_v1.5$ -Y1795C (YC) is an example of one of these mutations. In addition to a slower onset of fast inactivation, the YC mutant was shown to increase the expression of sustained (or persistent) sodium channel activity compared to wild type channels [22]. LQT3 may also result from the modification of other biophysical parameters of $\text{Na}_v1.5$. Mutations that induce a larger sodium current density, an in-

creased window current, or a faster recovery from inactivation have been also associated with the LQT3 phenotype [22–25].

As a consequence, *SCN5A* mutations that are linked to the LQT3 syndrome could modify the delicate balance between outward and inward currents that are involved in the plateau phase of the action potential. Under such pathological conditions, the balance would be in favor of the inward currents, resulting in prolongation of the ventricular action potential and QT interval.

Brugada syndrome

Brugada syndrome is an inherited cardiac arrhythmia characterized by ST-segment elevation in the right precordial leads on ECG. It is associated with an increased risk of sudden cardiac death [26]. In some cases, the ECG pattern of BrS is only visible under a drug challenge test. The two sodium channel blockers and anti-arrhythmic drugs ajmaline and flecainide are most often used to unmask the ECG pathological changes [27].

Among all of the susceptibility genes that are described for BrS, 15–30% of the identified mutations are located in *SCN5A* [28, 29]. More than 300 mutations have been found in this gene, many of which have been shown to be a loss of function mutations (see the online database *Inherited Arrhythmias Database* at <http://www.fsm.it/cardmoc/>). The mechanisms underlying this loss of function include: alterations in channel expression, defects in $\text{Na}_v1.5$ trafficking to the plasma membrane, or alterations of the biophysical properties reflected by either a total loss of function (non-functional channels) or a reduced current density affecting activation and inactivation [22, 30, 31].

The exact link between *SCN5A* loss of function mutations and BrS is poorly understood. To date, two mechanisms have been proposed: the depolarization and repolarization hypotheses.

The *depolarization hypothesis* is based on the right ventricular conduction slowing and the involvement of structural abnormalities such as fibrosis [32, 33]. The heterogeneity of conduction velocities in the right ventricular epicardium would be more pronounced in the presence of a $\text{Na}_v1.5$ loss of function mutation, and may trigger epicardial reentrant excitation waves [34].

The *repolarization hypothesis* is based on the transmural dispersion of repolarization between the right ventricular endocardium and epicardium [35]. The outward potassium current *I_{to}*, is larger in the right ventricular epicardium as compared to the endocardium. The action potential durations are, therefore, shorter in the epicardium. $\text{Na}_v1.5$ loss of function would further shorten epicardial

action potential duration, and may hence facilitate reentrant excitation waves between the depolarized endocardium and prematurely repolarized epicardium [34].

Regardless of the mechanisms proposed by these two hypotheses, several findings challenge the monogenic origin of BrS, especially, the causative role of $Na_v1.5$ loss of function in the occurrence of BrS. Lack of segregation was found in large BrS-affected families that had *SCN5A*-positive and *SCN5A*-negative family members [29]. Furthermore, recent findings suggest that common genetic variants might have a strong impact on the manifestation of genetic diseases such as BrS [36].

Exercise-induced polymorphic ventricular arrhythmias

Premature ventricular complexes (PVCs) induced by a sympathetic stimulus, i.e. physical exercise, can increase the risk of sudden cardiac death. The occurrence of exercise-induced PVCs, bigeminy and ventricular tachycardias in structurally normal hearts (characteristics of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia) are associated with increased mortality [37–39]. Mutations in the *SCN5A* gene were recently linked to familial forms of exercise-induced polymorphic ventricular arrhythmia [9]. The first segment of domain I of the $Na_v1.5$ channel contains amino acids that are highly conserved between Na_v isoforms. One of these amino acids is isoleucine 141. Its substitution to valine in $Na_v1.5$ channels has been linked to the occurrence of inherited exercise-induced polymorphic ventricular arrhythmias [9]. A large multigenerational family, presenting with exercise-induced polymorphic ventricular arrhythmia, was clinically characterized and followed for 10 years by Swan and colleagues. Exome-sequencing identified a mutation in the *SCN5A* gene that resulted in a p.I141V substitution. The functional characterization of this mutation in HEK293 cells showed that the presence of the p.I141V substitution shifted the voltage dependence of steady state activation towards more negative potentials. No significant differences were observed in regards to the voltage dependence of steady-state inactivation [9]. When compared to the WT window current, the p.I141V window current exhibited a larger peak that was shifted towards more negative potentials. *In silico* investigation of the molecular effects of the p.I141V mutation suggested a reduced excitation threshold for the action potential generation in the presence of this mutation as compared to the WT condition [9]. Interestingly, the biophysical changes seen with a p.I141V substitution in $Na_v1.5$ were similar to those seen with a p.I141V substitution in the $Na_v1.4$ channel,

as well as to those seen with a p.I136V substitution in $Na_v1.7$. The latter mutations were associated with the occurrence of myotonia and erythromelalgia, respectively [40–42].

As aforementioned, the presence of the p.I141V mutation affects the activation process of the $Na_v1.5$ channel. Similar biophysical modifications were observed with other *SCN5A* mutants, such as p.R222Q [5–7]. The functional study of this mutation in COS-7 cells showed that the presence of this mutation shifted the voltage-dependence of steady-state activation towards more negative potentials, as well as increased and shifted the sodium window current as compared to the WT condition [5, 6].

The similarities in the biophysical modifications that were induced by the p.I141V mutation (located in the S1–DI) and the p.R222Q mutation (located in the S4–DI) of $Na_v1.5$ channels, as well as their association with similar clinical manifestations (cardiac hyperexcitability phenotypes), supports the hypothesis that there are intra-segment interactions inside the voltage-sensing domain (VSD). These interactions may stabilize the activated state of the channels that carry the p.I141V or p.R222Q mutations. To test this hypothesis, the structural bases of the p.I141V biophysical alterations were investigated by performing molecular dynamic (MD) simulations using an atomistic model of $Na_v1.4$. In the presence of the p.I141V mutation, the MD simulations predicted the proximity of the Y168 residue in the S2–DI segment with the R225 residue in S4–DI [43] (Fig. 2). This spatial proximity was predicted to allow for the formation of a hydrogen bond between the Y168 hydroxyl group and the R225 backbone [43]. Based on this model, the newly-formed hydrogen bond may stabilize the activated state of the p.I141V mutant.

The MD simulation predictions were partially confirmed by the functional analyses of the single (p.Y168F) and double mutants (p.I141V–Y168F) of $Na_v1.5$, where the Y168 residue was substituted with phenylalanine in order to prevent formation of the putative hydrogen bond between Y168 and R225 [43]. The biophysical characterization of the p.I141V–Y168F double mutant showed abolition of the p.I141V effect on the $Na_v1.5$ channels [43]. Destabilization of the activated state of this channel was observed for the single mutant, suggesting a compensatory role of the Y168 and R225 residues on the stability of the voltage-sensing domain rather than hydrogen formation [43].

In conclusion, there has been tremendous progress made in the field of cardiac channelopathies over the past two decades. In most cases, it is possible to propose plausible models describing how single mutations in the genes coding for ion channels may lead to severe arrhythmias that increase the risk for

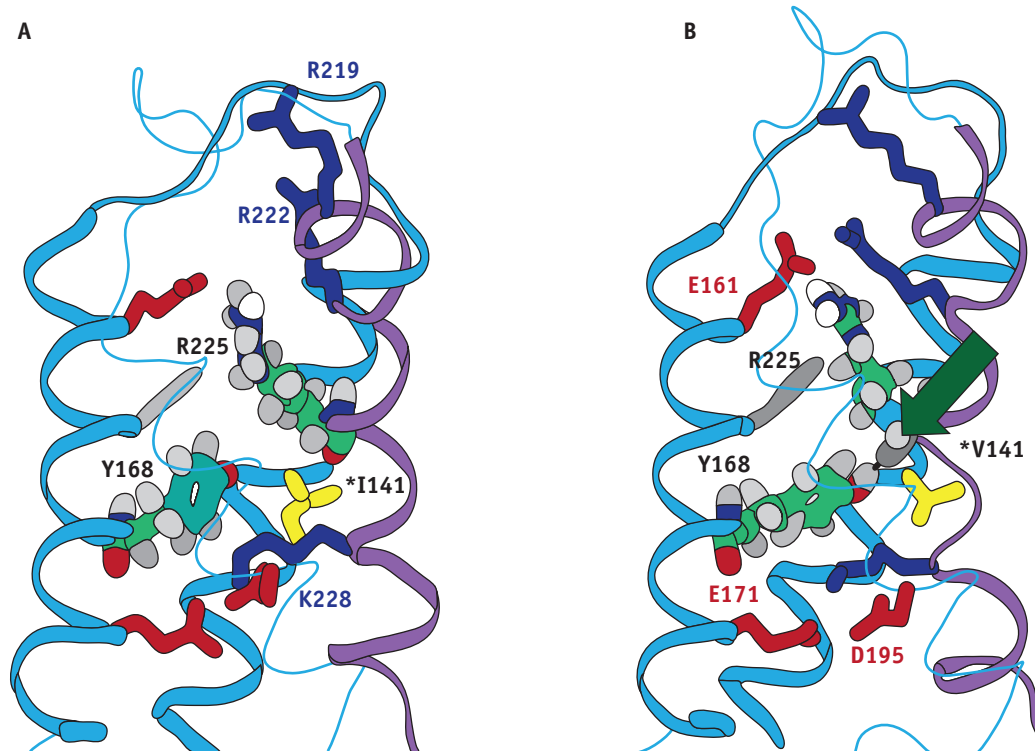


Fig. 2. Voltage sensing domain configurations of the WT (a) and the p.I141V mutants (b) of Na_v1.4 channel. In the presence of the p.I141V mutation, MD simulation predicted the formation of a hydrogen bond (green arrow) between the S2-Y168 and S4-R225 residues, thus stabilizing the open conformation of the channel (From Amarouch et al., 2014) [43]

sudden cardiac death. New powerful computational approaches [44] will hopefully enhance our understanding of the molecular, cellular, and organismic details of these pathologies. Such technologies may also help us to define new preventive and therapeutic strategies for these disorders.

Acknowledgments

The group of H.A. is supported by a grant of the Swiss National Science Foundation 310030-14060 and from the European Community's Seventh Framework Programme FP7/2007-2013 under grant agreement no. HEALTH-F2-2009-241526, EUTrigTreat.

Reference

1. Shy D., Gillet L., Abriel H. Cardiac sodium channel NaV1.5 distribution in myocytes via interacting proteins: the multiple pool model // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1833. – P. 886–894.
2. Abriel H., Zaklyazminskaya E.V. Cardiac channelopathies: genetic and molecular mechanisms // *Gene.* – 2013. – Vol. 517. – P. 1–11.
3. Wilde A.A., Brugada R. Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac sodium channel // *Circ. Res.* – 2011. – Vol. 108. – P. 884–897.
4. Beckermann T.M., McLeod K., Murday V. et al. Novel SCN5A mutation in amiodarone-responsive multifocal ventricular ectopy-associated cardiomyopathy // *Heart Rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society.* – 2014. – Vol. 11. – P. 1446–1453.
5. Laurent G., Saal S., Amarouch M.Y. et al. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 144–156.
6. Mann S.A., Castro M.L., Ohanian M. et al. R222Q SCN5A mutation is associated with reversible ventricular ectopy and dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1566–1573.
7. Nair K., Pekhletski R., Harris L. et al. Escape capture bigeminy: phenotypic marker of cardiac sodium channel voltage sensor mutation R222Q // *Heart Rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society.* – 2012. – Vol. 9. – P. e1681–1688.
8. Nguyen T.P., Wang D.W., Rhodes T.H., George A.L. Jr. Divergent biophysical defects caused by mutant sodium channels in dilated cardiomyopathy with arrhythmia // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102. – P. 364–371.
9. Swan H., Amarouch M.Y., Leinonen J. et al. A Gain-of-Function Mutation of the SCN5A Gene Causes Exercise-Induced Polymorphic Ventricular Arrhythmias // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2014. – Vol. 7, N 6. – P. 771–781.
10. Wang Q., Li Z., Shen J., Keating M.T. Genomic organization of the human SCN5A gene encoding the cardiac sodium channel // *Genomics.* – 1996. – Vol. 34. – P. 9–16.
11. Marban E., Yamagishi T., Tomaselli G.F. Structure and function of voltage-gated sodium channels // *J. Physiol.* – 1998. – Vol. 508, pt 3. – P. 647–657.

12. Abriel H. Cardiac sodium channel Na(v)1.5 and interacting proteins: Physiology and pathophysiology // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2010. – Vol. 48. – P. 2–11.
13. Shy D., Gillet L., Ogrodnik J. et al. PDZ domain-binding motif regulates cardiomyocyte compartment-specific Nav1.5 channel expression and function // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130. – P. 147–160.
14. Maier S.K., Westenbroek R.E., Schenkman K.A. et al. An unexpected role for brain-type sodium channels in coupling of cell surface depolarization to contraction in the heart // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 4073–4078.
15. Maier S.K., Westenbroek R.E., McCormick K.A. et al. Distinct subcellular localization of different sodium channel alpha and beta subunits in single ventricular myocytes from mouse heart // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1421–1427.
16. Hu D., Barajas-Martinez H., Pfeiffer R. et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 66–79.
17. Tester D.J., Ackerman M.J. Genetics of long QT syndrome // *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* – 2014. – Vol. 10. – P. 29–33.
18. Goldenberg I., Zareba W., Moss A.J. Long QT Syndrome // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2008. – Vol. 33. – P. 629–694.
19. Jiang C., Atkinson D., Towbin J.A. et al. Two long QT syndrome loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence for further heterogeneity // *Nat. Genet.* – 1994. – Vol. 8. – P. 141–147.
20. Wang Q., Shen J., Splawski I. et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome // *Cell.* – 1995. – Vol. 80. – P. 805–811.
21. Bennett P.B., Yazawa K., Makita N., George A.L. Jr. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia // *Nature.* – 1995. – Vol. 376. – P. 683–685.
22. Rivolta I., Abriel H., Tateyama M. et al. Inherited Brugada and long QT-3 syndrome mutations of a single residue of the cardiac sodium channel confer distinct channel and clinical phenotypes // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 30623–30630.
23. Wang D.W., Yazawa K., George A.L. Jr., Bennett P.B. Characterization of human cardiac Na⁺ channel mutations in the congenital long QT syndrome // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93. – P. 13200–13205.
24. Albert C.M., Nam E.G., Rimm E.B. et al. Cardiac sodium channel gene variants and sudden cardiac death in women // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 16–23.
25. Clancy C.E., Tateyama M., Liu H. et al. Non-equilibrium gating in cardiac Na⁺ channels: an original mechanism of arrhythmia // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2233–2237.
26. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 20. – P. 1391–1396.
27. Bayes de Luna A., Brugada J., Baranchuk A. et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report // *J. Electrocardiol.* – 2012. – Vol. 45. – P. 433–442.
28. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M. et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing // *Heart Rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society.* – 2010. – Vol. 7. – P. 33–46.
29. Probst V., Wilde A.A., Barc J. et al. SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2009. – Vol. 2. – P. 552–557.
30. Valdivia C.R., Tester D.J., Rok B.A. et al. A trafficking defective, Brugada syndrome-causing SCN5A mutation rescued by drugs // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 62. – P. 53–62.
31. Petitprez S., Jespersen T., Pruvot E. et al. Analyses of a novel SCN5A mutation (C1850S): conduction vs. repolarization disorder hypotheses in the Brugada syndrome // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 78. – P. 494–504.
32. Meregalli P.G., Wilde A.A., Tan H.L. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 67. – P. 367–378.
33. Frustaci A., Priori S.G., Pieroni M. et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 3680–3687.
34. Wilde A.A., Postema P.G., Di Diego J.M. et al. The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2010. – Vol. 49. – P. 543–553.
35. Yan G.X., Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 1660–1666.
36. Bezzina C.R., Barc J., Mizusawa Y. et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death // *Nat. Genet.* – 2013. – Vol. 45. – P. 1044–1049.
37. Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. – P. 1512–1519.
38. Swan H., Piippo K., Viitasalo M. et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 2035–2042.
39. Laitinen P.J., Brown K.M., Piippo K. et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 485–490.

40. Cheng X., Dib-Hajj S.D., Tyrrell L., Waxman S.G. Mutation I136V alters electrophysiological properties of the Na(v)1.7 channel in a family with onset of erythromelalgia in the second decade // *Mol. Pain*. – 2008. – Vol. 4. – P. 1.
41. Lee M.J., Yu H.S., Hsieh S.T. *et al.* Characterization of a familial case with primary erythromelalgia from Taiwan // *J. Neurol.* – 2007. – Vol. 254. – P. 210–214.
42. Petitprez S., Tiab L., Chen L. *et al.* A novel dominant mutation of the Nav1.4 alpha-subunit domain I leading to sodium channel myotonia // *Neurology*. – 2008. – Vol. 71. – P. 1669–1675.
43. Amarouch M.-Y., Kasimova M.A., Tarek M., Abriel H. Functional interaction between S1 and S4 segments in voltage-gated sodium channels revealed by human channelopathies // *Channels*. – 2014. – Vol. 8. – P. 414–420.
44. Abriel H., de Lange E., Kucera J.P. *et al.* Computational tools to investigate genetic cardiac channelopathies // *Front. Physiol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 390.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ siРНК В ТЕРАПИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Скоблов Михаил Юрьевич –
кандидат биологических наук,
доцент кафедры молекулярной
и клеточной генетики МБФ ГБОУ
ВПО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, ведущий
научный сотрудник и руководитель
группы функциональной геномики
лаборатории генетической
эпидемиологии ФГБНУ «Медико-
генетический научный центр»
(Москва)
E-mail: mskoblov@gmail.com

Статья подготовлена по докладу,
представленному на 4-м Российско-
швейцарском научном форуме
(сентябрь 2014 г., Москва, Россия)

Ключевые слова:

ген-направленная
терапия, РНК-
интерференция, малые
интерферирующие
РНК (siРНК), терапия
сердечно-сосудистых
заболеваний

А.Ю. Филатова¹, М.Ю. Скоблов^{1, 2}

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

РНК-интерференция – широко-распространенный и эффективный способ целевого подавления экспрессии генов с использованием малых некодирующих РНК. Применение данного механизма для ген-направленной терапии является перспективным инструментом по лечению различного рода заболеваний. И хотя на сегодняшний день в клинической практике не существует препаратов, действие которых основано на механизме РНК-интерференции, в литературе описано большое количество исследований, доказывающих эффективность данного вида терапии *in vivo* на модельных животных. Существует 3 основных стратегии ген-направленной терапии, основанной на РНК-интерференции: внедрение в клетку экзогенной siРНК для подавления экспрессии целевых генов, увеличение экспрессии существующей в клетке полезной микроРНК и применение блокаторов микроРНК с целью подавления экспрессии эндогенных патогенных микроРНК. В настоящее время основной проблемой внедрения технологии РНК-интерференции в клинику является вопрос доставки малых молекул РНК в целевые клетки. Данный обзор посвящен описанию механизма действия и использования ген-направленной терапии, основанной на механизме РНК-интерференции, для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. **Клин. и эксперим. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 12–19.**

Use of siRNA in cardiovascular diseases therapy

A.Yu. Filatova¹, M.Yu. Skoblov²

¹ Medical Genetic Research Center, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

CORRESPONDENCE

Skoblov Mikhail Yu. – MD, Associate
Professor of Molecular and Cell
Genetics of Pirogov Russian
National Research Medical
University, Leading Research and
Head of Group Functional Genomics
Laboratory of Genetic Epidemiology
of Medical Genetic Research Center
(Moscow)
E-mail: mskoblov@gmail.com

Keywords:

gene-directed therapy,
RNA-interference, small
interfering RNA (siRNAs),
therapy of cardiovascular
diseases

RNA-interference (RNAi) is a widespread and effective mechanism of specific suppression of gene expression by small RNA molecules. Gene therapy based on RNAi is a promising approach for the treatment of various diseases. There are a lot of *in vivo* studies demonstrating the effectiveness of this type of therapy. However no RNAi-based protocols are approved for clinical use. There are three basic RNAi-based principles for the gene therapy: cell treatment with siRNA for inhibition

of target gene expression; overexpression of specific miRNA; and applying of miRNA inhibitors to suppress endogenous miRNAs. At the present time, the main challenge for RNAi-based technology is the target delivery of small RNAs into the cells. In this review we describe the mechanism of siRNA and miRNA action, different ways of their delivery and examples of RNAi-based gene therapy approaches in the context of cardio-vascular diseases.

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 4. – P. 12–19.

В научном мире существуют обоснованные ожидания, что ген-направленная терапия в будущем способна вытеснить большинство, если не все лекарственные средства, существующие на сегодняшний день. Действительно, в возможности влиять на экспрессию целевых генов лежит колоссальный потенциал для лечения заболеваний. Одним из самых известных подходов ген-направленной терапии является использование антисмысловых технологий [49]. В основе антисмысловых технологий лежит принцип комплементарного взаимодействия препарата с РНК-мишенью целевого (таргетного) гена. Данная технология обладает очевидным преимуществом по сравнению со всеми другими – высокой специфичностью действия к выбранной мишени. Антисмысловые олигонуклеотиды (АСОН) и малые интерферирующие РНК (siРНК) являются самыми распространенными вариантами антисмысловой регуляции экспрессии генов.

В 1978 г. благодаря П. Замечнику и М. Стефенсону началась эра антисмысловой терапии в живых клетках [43]. В своем эксперименте на культуре куриных фибробластов, зараженных вирусом саркомы Рауса, авторы добавили 13-членный синтетический олигонуклеотид, комплементарный 3'-концу этого вируса, что привело к подавлению инфекционного процесса и предотвращению трансформации фибробластов в клетки саркомы. Таким образом, впервые было показано, что антисмысловые олигонуклеотиды (АСОН) могут специфично ингибировать экспрессию генов. С тех пор действие различных АСОН было многократно исследовано *in vitro* и в экспериментах с животными, при этом были получены весьма обнадеживающие результаты.

Открытие РНК-интерференции произошло 15 лет назад, и ее дальнейшее изучение привело к революции в молекулярной генетике в частности и в биологии в целом [25]. Основным триггером активации РНК-интерференции являются малые РНК, представляющие собой двухцепочечные фрагменты РНК длиной 21–24 нуклеотидных пары. Явным преимуществом технологии РНК-интерференции оказалась ее высокая эффективность, которая примерно в 100 раз выше, чем при применении АСОН [33]. За это время механизм РНК-интерференции был хорошо изучен и стал активно применяться во многих областях для подавления экспрессии генов.

Однако повсеместного внедрения антисмысловых технологий в клинику пока еще не произошло. Несмотря на успешное использование РНК-интерференции и АСОН в фундаментальной науке для влияния на экспрессию целевых генов, успешных попыток применения их в терапии забо-

леваний пока не так много. Самой главной и пока еще не решенной проблемой является специфичная доставка антисмысловых молекул в целевые клетки *in vivo*.

Механизмы РНК-интерференции

РНК-интерференция – это механизм специфического посттранскрипционного подавления экспрессии гена, опосредованный малыми молекулами РНК, к которым относятся эндогенные микроРНК и экзогенные малые интерферирующие РНК (siRNA). Образование малых РНК связано с активностью белка Dicer, который расщепляет длинные двухцепочечные РНК и шпилечные структуры премикроРНК с образованием малых интерферирующих РНК (siRNA) и зрелых микроРНК. [10]. Образующиеся зрелые молекулы малых РНК могут распознаваться и связываться с белковым комплексом RISC (RNA-induced silencing complex), в составе которого они комплементарно связываются со своими РНК-мишенями. При этом для siRNA характерна полная комплементарность мишени, что приводит к расщеплению последней примерно в середине цепи siRNA и дальнейшей деградации [32]. В то же время для молекул микроРНК чаще характерна неполная комплементарность между микроРНК и целевой последовательностью, что приводит к репрессии инициации трансляции и/или ускорению деградации РНК-мишени [37].

Помимо комплекса RISC малые РНК могут распознаваться другим белковым комплексом, RITS (RNA-induced transcriptional silencing), с помощью которого малые РНК могут подавлять экспрессию генов на уровне транскрипции путем ремоделирования хроматина [41]. В клетках млекопитающих транскрипционный генный сайленсинг и последующее метилирование хроматина происходят в ответ на введение экзогенных siRNA, комплементарных генным промоторам [40, 42].

Однако оказалось, что механизм транскрипционного генного сайленсинга не всегда реализуется. В каких-то случаях выполняется противоположный по эффекту механизм РНК-опосредованной активации гена (RNA-mediated gene activation). Как было показано, siRNA, комплементарная к промоторному участку, в точке инициации транскрипции гена может приводить к активации транскрипции гена, увеличивая ее в несколько раз [21].

Доставка малых РНК

Как уже было отмечено выше, основной проблемой внедрения технологии РНК-интерференции в клинику является вопрос доставки малых молекул РНК в целевые клетки. Существующие на сегодняш-

ний день системы доставки siРНК подразделяются на 2 большие группы – вирусные и невирусные. В случае вирусной доставки создается специальная генно-инженерная конструкция, способная экспрессировать шпилечную РНК, из которой уже клеточными ферментами транскрибированная РНК созревает до siРНК. Такая вирусная доставка siРНК чрезвычайно эффективна [16], она обеспечивает продолжительный эффект, наблюдаемый в течение нескольких месяцев. Но при этом существует ряд негативных факторов, присущий всем вирусным системам доставки: потенциальная канцерогенность, способность индуцировать иммунный ответ, а также другие, например, высокая стоимость производства [29]. Все это заставляет исследователей больше уделять внимания системам невирусной доставки siРНК, которых на сегодняшний день описано очень много [47, 48].

Невирусная доставка siРНК в клетки-мишени получила более широкое распространение в первую очередь за счет простоты и доступности использования данной технологии в различных областях фундаментальной и прикладной науки. Определение гена-мишени, дизайн siРНК, олигонуклеотидный синтез в коммерческой компании, трансфекция siРНК – все это простые экспериментальные этапы, доступные каждому ученому и даже студенту. Такая возможность получения информации о функции гена за счет выключения его экспрессии (gene knockdown) оказалась финансово доступной и быстрой по времени. Основным отличием данного подхода от использования вирусной доставки является кратковременный наблюдаемый эффект – не более недели.

Существующие в настоящий момент способы невирусной доставки siРНК в клетки-мишени можно разделить на 2 основные группы: доставка siРНК без оболочки со стабилизирующими модификациями и в оболочке. Доставка siРНК без оболочки широко использовалась на ранних этапах исследований явления РНК-интерференции [17, 19]. Но оказалось, что незащищенные, или безоболочечные, siРНК (naked siRNA) проявляли низкую эффективность действия на гены-мишени в первую очередь за счет нестабильности при действии цитоплазматических и внеклеточных РНКаз, а также за счет низкого уровня интернализации siРНК клетками и способности запускать иммунный ответ. Поэтому были разработаны различные способы химических модификации, позволяющие повысить стабильность и липофильность таких siРНК, а также снизить их способность к иммунной стимуляции [19]. Среди наиболее распространенных модификаций хочется выделить замещение фосфодиэфирной связи на более устойчивую к действию нуклеаз фосфотиоатную [18], защита

2'-гидроксильных групп [20], использование заблокированных нуклеиновых кислот (LNA – locked nucleic acids) [23], конъюгацию siРНК с пептидами, проникающими в клетку (cell penetrating peptides – CPPs). Таких модификаций сегодня описано много, и они подробно были рассмотрены нами ранее [48].

Второй вариант доставки с оболочкой также можно разделить на 2 основные группы: оболочка, состоящая из органических материалов или из неорганических. В настоящее время неорганические носители распространены мало, большая часть исследований с их использованием проводилась *in vitro*. Органические носители siРНК, наоборот, хорошо изучены и широко применяются, в том числе и для исследований *in vivo*. Большая часть таких носителей была разработана еще в конце прошлого столетия и применялась для доставки ДНК в клетки. Позднее этот опыт был использован и в работах с siРНК. Органические системы доставки включают липидные и полимерные носители, которые в свою очередь также имеют подвиды, причем каждый из них обладает рядом преимуществ и недостатков [47].

Хочется также отметить, что вопрос разработки способов эффективной доставки siРНК до сих пор не решен. При выборе подходящей системы исследователь может учитывать различные параметры, отображающие свойства систем доставки: размер, поверхностный заряд, адресность, способы введения siРНК *in vivo*, совместимость с компонентами крови, стабильность [47].

Помимо доставки siРНК *in vivo*, так широко востребованной и активно разрабатываемой сегодня, существуют более простые и успешные варианты локальной доставки. Самый известный и успешный пример посвящен разработке препарата на основе siRNA для лечения возрастной макулярной дегенерации (ВМД), основной причины потери зрения у пожилых. Причина ангиогенеза при влажной форме ВМД – экспрессия фактора роста эндотелия VEGF, являющегося ключевым лигандом для сигнального каскада, приводящего к образованию и росту кровеносных сосудов. В стимуляции ангиогенеза также может участвовать и рецептор VEGFR-1, находящийся на поверхности клеток эндотелия сосудов, лигандом к которому может быть как сам VEGF, так и плацентарный фактор роста (PlGF).

В разработке лекарства на основе анти-VEGF siRNA приняли участие одновременно две компании: препарат компании «Acuity Pharmaceuticals» – bevasiranib – воздействует непосредственно на мРНК фактора роста VEGF, в то время как препарат компании «siRNA Therapeutics» – Sirna-027 – взаимодействует с мРНК рецептора фактора роста

VEGFR-1, что также приводит к торможению передачи сигнала и, соответственно, предотвращает формирование новых сосудов. В сентябре 2006 г. «Acuity Pharmaceuticals» объявила о положительных результатах II фазы клинических испытаний инъекций bevasiranib, который назначали 129 пациентам в 3 различных дозах. Более чем у трети больных достигнуто улучшение остроты зрения [35]. В настоящее время препарат проходит III стадию клинических испытаний [6].

Препарат Sirna-027 фирмы «siRNA Therapeutics» в ходе I фазы испытаний у 96% из 26 больных после однократной инъекции (от 100 до 1600 мкг) показал стабилизацию показателей остроты зрения, а у 23% пациентов спустя 8 нед после инъекции произошло клинически значимое улучшение [38]. Через 3 мес после однократной инъекции у 24 из 26 пациентов (92%) острота зрения стабилизировалась, у 4 из 26 пациентов (15%) наблюдали клинически значимое улучшение визуальной активности, у 2 из 26 пациентов (8%) уменьшилась визуальная активность. По данным оптической когерентной томографии, в большинстве случаев лечение привело к значимому уменьшению толщины центральной фовеолярной зоны.

Другой пример локальной доставки находится в области трансплантологии. Проблемы предотвращения отсроченной дисфункции трансплантатов, а также острого и хронического их отторжения до сих пор остаются ключевыми препятствиями на пути к увеличению времени выживания пересаженных органов. Наиболее значимым фактором, снижающим широкое использование донорских органов, являются ишемически-реперфузионные повреждения. Для улучшения характеристик трансплантата, минимизации ишемически-реперфузионных повреждений, его реабилитации используют метод аппаратной перфузии. Использование перфузионных технологий также создает возможность фармакологической и аппаратной реабилитации поврежденного донорского органа в ишемическом периоде (от момента остановки сердца донора до момента пуска кровотока при пересадке). Так, сегодня активно изучается эффективность действия различных вариантов siРНК, посредством их добавок в консервирующий раствор при перфузии трансплантата с целью уменьшения повреждений, обусловленных ишемией-реперфузией [26]. К настоящему моменту существует целый ряд работ, направленных на использование siРНК для консервации различных пересаживаемых органов, в том числе печени [27, 31], почек [28, 34]. Более того, один из препаратов на основе siРНК (I5NP), предназначенный для предотвращения отсроченной функции трансплантата при пересадке почки, находится на I–II фазе клинических испытаний [36].

Примеры применения терапии на основе РНК-интерференции для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

В настоящее время учеными активно ведутся исследования с целью использования siРНК для лечения практически всего спектра существующих заболеваний: офтальмологических, инфекционных, генетических, респираторных, метаболических, опухолевых и многих других [46]. В этом обзоре мы решили остановиться на заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Существуют 2 стратегии применения терапии, основанной на РНК-интерференции. Стратегия активации РНК-интерференции включает внедрение в клетку экзогенных siРНК для подавления экспрессии какого-либо целевого транскрипта или увеличение экспрессии существующей в клетке полезной микроРНК. И как было описано выше, данное воздействие может быть как кратковременным (невирусная доставка siRNA), так и долговременным (вариант вирусной доставки). Второй стратегией является направленное подавление процессов РНК-интерференции с использованием блокаторов конкретных эндогенных микроРНК клетки, так называемые антимикроРНК (antimiRNA), или антагомиры (antagomiR).

Хотя на сегодняшний день ни один препарат на основе РНК-интерференции не внедрен в клиническую практику, уже существует большое количество работ по применению данных препаратов на модельных животных. В случае кардиоваскулярной системы вышло много различных работ, посвященных исследованию влияния siРНК, микроРНК и антимикроРНК при трансплантации сердца, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, мерцательной аритмии, атеросклерозе, легочной гипертензии и др. (см. таблицу) [22 с изменениями].

Данные работы проводятся пока только на модельных животных и включают различные подходы к терапии. Ниже будут рассмотрены отдельные интересные примеры терапии на основе РНК-интерференции для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Как уже упоминалось выше, одним из перспективных и активно развивающихся направлений применения siРНК-терапии является трансплантация органов и клеток. С одной стороны, подавление экспрессии определенных генов обеспечивает лучшую сохранность и приживаемость органа, а с другой – изъятие органа создает оптимальные условия для применения генной терапии *ex vivo*, сводя к минимуму риск эктопической экспрессии препарата. Процесс ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) трансплантата лежит в основе первичной дисфункции и отсроченной функции пе-

Эффекты введения некоторых siРНК, микроРНК и антимикроРНК на сердечно-сосудистую систему на модельных животных

Терапевтический агент	Модельное животное	Терапевтический эффект	Ссылка
<i>Трансплантация сердца</i>			
siРНК против мРНК генов TNF- α , C3 и Fas	Мышь	Увеличение срока выживаемости трансплантата	[24]
siРНК к мРНК рецепторов CD40 и CD80	Мышь	Увеличение срока выживаемости трансплантата	[5]
<i>Постинфарктное ремоделирование миокарда</i>			
LNA-антимикроРНК для miR-15	Мышь, свинья	Снижение размера зоны инфаркта	[7]
АнтимикроРНК для miR-24	Мышь	Снижение размера зоны инфаркта, нормализация сердечной деятельности после ишемического повреждения	[5]
АнтимикроРНК для miR-320	Мышь	Снижение размера зоны инфаркта	[14]
miR-590, miR-199a	Мышь	Снижение размера зоны инфаркта, активация пролиферации кардиомиоцитов	[24]
<i>Ремоделирование сердца, сердечная недостаточность, гипертрофия сердца, фиброз</i>			
siРНК против мРНК гена PLB	Крыса	Нормализация функциональных показателей сердца, снижение уровня гипертрофии	[34]
LNA-антимикроРНК для miR-208a	Крыса	Снижение уровня ремоделирования сердца, улучшение функциональных показателей сердца	[11]
антимикроРНК для miR-133	Мышь	Индукция устойчивой гипертрофии сердца	[1]
антимикроРНК для miR-21	Мышь	Снижение уровня фиброза сердца	[15]
<i>Мерцательная аритмия</i>			
антимикроРНК для miR-328	Мышь, собака	Избегание фибрилляции предсердий и ассоциированного ремоделирования предсердий	[9]
<i>Атеросклероз</i>			
miR-145	Мышь	Снижение размера образующихся атеросклеротических бляшек	[30]
антимикроРНК для miR-21	Крыса	Снижение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов	[8]
антимикроРНК для miR-33	Зеленая мартышка	Увеличение уровня ЛПВП и снижение уровня ЛПОНП	[13]
LNA-антимикроРНК для miR-33	Мышь	Увеличение уровня ЛПВП	[12]
LNA-антимикроРНК для miR-122	Мышь	Снижение уровня общего холестерина в плазме	[4]
<i>Легочная гипертензия</i>			
LNA-антимикроРНК для miR-145	Мышь	Предотвращение развития легочной гипертензии	[2]

ресаживаемого органа, поэтому основными мишенями siРНК-терапии при трансплантации органов являются гены, вовлеченные в ИРП. Несколько лет назад в опытах по пересадке сердца на мышах было показано, что перфузия трансплантата в течение 48 ч раствором, содержащим siРНК против мРНК генов TNF- α , C3 и Fas, приводит к значительному увеличению срока выживаемости трансплантата. При этом гистологические исследования пересаженных сердец выявили значительное снижение воспалительной инфильтрации и связанного с ней мультифокального массивного некроза миоцитов при обработке трансплантата siРНК по сравнению с контрольной группой [45].

Еще одной серьезной проблемой при трансплантации органов является отторжение трансплантата, вызванное активностью иммунной системы реципиента. Жанг и соавт. в опытах по аллотрансплантации сердца на мышах использовали векторы, экспрессирующие siРНК к рецепторам антигенпрезентирующих клеток CD40 и CD80.

Инъекция данных плазмид в хвостовую вену мышам-реципиентам до и после пересадки приводила к значительному увеличению срока выживаемости трансплантата. Было показано, что 70% мышей, которые получали плазмиды, экспрессирующие siРНК, демонстрировали срок выживаемости трансплантата более 100 дней, тогда как в контрольной группе максимальный срок выживаемости трансплантата составлял 16 дней [44]. Таким образом, использование технологии РНК-интерференции при трансплантации органов является сравнительно новым и перспективным подходом, хотя и требует для своего развития большого количества различных исследований и клинических испытаний.

Другим направлением применения siРНК-терапии является подавление экспрессии мРНК генов, участвующих в развитии заболевания. Одним из таких генов является фосфоламбан (PLB); белок, кодируемый данным геном, ингибирует функцию Са-АТФазы SERCA, что в итоге приводит к усилению сократимости миокарда. Было показано, что при сердечной недо-

статочности снижается уровень SERCA или увеличивается активность PLB. Сукау и соавт. предложили использовать мiРНК против мРНК гена PLB для терапии сердечной недостаточности [39]. В своей работе авторы используют специальную векторную систему на основе аденоассоциированного вируса для доставки шпилечного предшественника siРНК PLB (shRNA PLB) в клетки миокарда. У крыс была смоделирована сердечная недостаточность, а затем проведена инъекция данного вектора и оценены результаты через 1 и 3 мес. Как было показано, такая терапия восстанавливает систолические и диастолические функциональные показатели до нормальных значений и значительно снижает уровень гипертрофии сердца, диаметр кардиомиоцитов и уровень фиброза. Таким образом, авторы делают вывод, что данная терапия сердечной недостаточности высокоэффективна, более того, авторы указывают на отсутствие побочных эффектов со стороны печени.

Вторым подходом к терапии, основанной на РНК-интерференции, является увеличение экспрессии существующих в клетке полезных микроРНК. Для стабильного увеличения экспрессии микроРНК в клетках также используют векторы на основе вирусов, чаще всего аденоассоциированного вируса (AAV), хотя нередко используют и другие вирусные системы (например, лентивирусную). В работе Эулалио и соавт. инъекция AAV-вектора, экспрессирующего miR-590-3p и miR-199-3p, в перинфарктную зону взрослым мышам приводила к уменьшению зоны инфаркта примерно в 2 раза и увеличению пролиферации кардиомиоцитов в пограничной зоне инфаркта по сравнению с контрольной группой в 4 раза [24]. Кроме терапии последствий инфаркта миокарда увеличение экспрессии эндогенных микроРНК эффективно для предупреждения развития атеросклероза у мышей. Ловрен и соавт. на модельных животных показали, что введение вектора, экспрессирующего miR-145 в гладкомышечных клетках сосудов, приводит к снижению размера образующихся атеросклеротических бляшек на 60% [30].

Следующим подходом к терапии, основанной на РНК-интерференции, является специфическое ингибирование эндогенных патогенных микроРНК через антимикроРНК. АнтимикроРНК представляют одноцепочечные ДНК-олигонуклеотиды длиной около 22 пн, содержащие ряд химических модификаций, увеличивающих их стабильность, сродство с микроРНК-мишенью и эффективность проникновения в клетки. Данные терапевтические агенты комплементарно связываются и стерически блокируют микроРНК-мишени. Использование антимикроРНК в генной терапии позволяет целенаправленно воздействовать на эндогенную микроРНК мишень и сводить к минимуму побочные эффекты, работая по схеме «одно лекарство—одна мишень».

На сегодняшний день проводятся многочисленные испытания антимикроРНК в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. К примеру, miR-145 является самой распространенной микроРНК, экспрессирующейся в стенке артерий, она способна регулировать гладкомышечные клетки [3]. В опытах на мышах было показано, что использование антимикроРНК к miR-145 позволяет предотвратить развитие артериальной легочной гипертензии [2].

Ишемическое повреждение сердца в ряде случаев приводит к изменению уровня некоторых микроРНК и последующему ремоделированию кардиомиоцитов в поврежденной области. Так, при инфаркте миокарда увеличивается уровень miR-15. Использование антимикроРНК к miR-15 успешно снижает уровень микроРНК-15 в сердечной ткани мышей, а также уменьшает зону инфаркта и препятствует ремоделированию кардиомиоцитов в ответ на ишемическое повреждение [7].

Одной из причин сердечно-сосудистых заболеваний является высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Одним из возможных путей снижения уровня ЛПНП является повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). miR-33 является ключевым регулятором биогенеза ЛПВП, снижая его уровень в плазме. На зеленых мартышках было показано, что антимикроРНК к miR-33 приводит к значительному и продолжительному увеличению уровня ЛПВП [13].

Заключение

Ген-направленная терапия, основанная на механизме РНК-интерференции, включает 3 основных подхода: внедрение в клетку экзогенной siРНК для подавления экспрессии целевых генов, увеличение экспрессии существующей в клетке полезной микроРНК и применение блокаторов микроРНК с целью подавления экспрессии эндогенных патогенных микроРНК. Основной проблемой терапевтического применения малых РНК-молекул остается адресная доставка препарата. Однако в настоящее время ведется множество работ по преодолению данной проблемы. И хотя на сегодняшний день в клинической практике не применяется ни один препарат, действие которого основано на механизме РНК-интерференции, уже существует большое количество исследований, доказывающих эффективность данного вида терапии *in vivo* на модельных животных. Некоторые препараты уже находятся на разных стадиях клинических испытаний. Все это говорит в пользу того, что ген-направленная терапия, основанная на механизме РНК-интерференции, является перспективным направлением в разработке лекарственных препаратов для терапии большого количества различных заболеваний, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Care A., Catalucci D., Felicetti F. et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 1, N 5. – P. 613–618.
2. Caruso P., Dempsie Y., Stevens H.C. et al. A role for miR-145 in pulmonary arterial hypertension: evidence from mouse models and patient samples // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 111, N 3. – P. 290–300.
3. Cheng Y., Liu X., Yang J. et al. MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 105, N 2. – P. 158–166.
4. Elmen J., Lindow M., Silahatoglu A. et al. Antagonism of microRNA-122 in mice by systemically administered LNA-antimiR leads to up-regulation of a large set of predicted target mRNAs in the liver // *Nucleic Acids Res.* – 2008. – Vol. 36, N 4. – P. 1153–1162.
5. Fiedler J., Jazbutyte V., Kirchmaier B.C. et al. MicroRNA-24 regulates vascularity after myocardial infarction // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, N 6. – P. 720–730.
6. Garba A.O., Mousa S.A. Bevasiranib for the treatment of wet, age-related macular degeneration // *Ophthalmol Eye Dis.* – 2010. – Vol. 2. – P. 75–83.
7. Hullinger T.G., Montgomery R.L., Seto A.G. et al. Inhibition of miR-15 protects against cardiac ischemic injury // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 110, N 1. – P. 71–81.
8. Ji R., Cheng Y., Yue J. et al. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of MicroRNA in vascular neointimal lesion formation // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 100, N 11. – P. 1579–1588.
9. Lu Y., Zhang Y., Wang N. et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122, N 23. – P. 2378–2387.
10. Merritt W.M., Bar-Eli M., Sood A.K. The dicey role of Dicer: implications for RNAi therapy // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70, N 7. – P. 2571–1574.
11. Montgomery R.L., Hullinger T.G., Semus H.M. et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, N 14. – P. 1537–1547.
12. Najafi-Shoushtari S.H., Kristo F., Li Y. et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis // *Science.* – 2010. – Vol. 328, N 5985. – P. 1566–1569.
13. Rayner K.J., Esau C.C., Hussain F.N. et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides // *Nature.* – 2011. – Vol. 478, N 7369. – P. 404–407.
14. Ren X.P., Wu J., Wang X. et al. MicroRNA-320 is involved in the regulation of cardiac ischemia/reperfusion injury by targeting heat-shock protein 20 // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, N 17. – P. 2357–2366.
15. Thum T., Gross C., Fiedler J. et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts // *Nature.* – 2008. – Vol. 456, N 7224. – P. 980–984.
16. Aigner A. Delivery systems for the direct application of siRNAs to induce RNA interference (RNAi) in vivo // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2006. – Vol. 2006. – N 4. – P. 71659.
17. Akhtar S., Benter I. Toxicogenomics of non-viral drug delivery systems for RNAi: potential impact on siRNA-mediated gene silencing activity and specificity // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2007. – Vol. 59, N 2–3. – P. 164–182.
18. Amarzguioui M., Holen T., Babaie E., Prydz H. Tolerance for mutations and chemical modifications in a siRNA // *Nucleic Acids Res.* – 2003. – Vol. 31, N 2. – P. 589–595.
19. Bumcrot D., Manoharan M., Kotliansky V., Sah D.W. RNAi therapeutics: a potential new class of pharmaceutical drugs // *Nat. Chem. Biol.* – 2006. – Vol. 2, N 12. – P. 711–719.
20. Chiu Y.L., Rana T.M. siRNA function in RNAi: a chemical modification analysis // *RNA.* – 2003. – Vol. 9, N 9. – P. 1034–1048.
21. Chu Y., Yue X., Younger S.T. et al. Involvement of argonaute proteins in gene silencing and activation by RNAs complementary to a non-coding transcript at the progesterone receptor promoter // *Nucleic Acids Res.* – 2010. – Vol. 38, N 21. – P. 7736–7748.
22. Condorelli G., Latronico M.V., Cavarretta E. microRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, N 21. – P. 2177–2187.
23. Elmen J., Thonberg H., Ljungberg K. et al. Locked nucleic acid (LNA) mediated improvements in siRNA stability and functionality // *Nucleic Acids Res.* – 2005. – Vol. 33, N 1. – P. 439–447.
24. Eulalio A., Mano M., Dal Ferro M. et al. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration // *Nature.* – 2012. – Vol. 492, N 7429. – P. 376–381.
25. Fire A., Xu S., Montgomery M.K. et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* // *Nature.* – 1998. – Vol. 391, N 6669. – P. 806–811.
26. Glebova K., Reznik O.N., Reznik A.O. et al. siRNA technology in kidney transplantation: current status and future potential // *BioDrugs.* – 2014. – Vol. 28, N 4. – P. 345–361.
27. Hernandez-Alejandro R., Zhang X., Croome K.P. et al. Reduction of liver ischemia reperfusion injury by silencing of TNF-alpha gene with shRNA // *J. Surg. Res.* – 2012. – Vol. 176, N 2. – P. 614–620.
28. Imamura R., Isaka Y., Sandoval R.M. et al. Intravital two-photon microscopy assessment of renal protection efficacy of siRNA for p53 in experimental rat kidney transplantation models // *Cell Transplant.* – 2010. – Vol. 19, N 12. – P. 1659–1670.
29. Kim E.J., Shim G., Kim K. et al. Hyaluronic acid complexed to biodegradable poly L-arginine for targeted

- delivery of siRNAs // *J. Gene Med.* – 2009. – Vol. 11, N 9. – P. 791–803.
30. Lovren F., Pan Y., Quan A. et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126, N 11. – Suppl. 1. – P. S81–90.
 31. Luo L., Lu J., Li W.C. et al. RNA interference targeting RelB attenuates liver ischemia/reperfusion injury // *J. Surg. Res.* – 2012. – Vol. 178, N 2. – P. 898–906.
 32. Meister G., Landthaler M., Patkaniowska A. et al. Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs // *Mol. Cell.* – 2004. – Vol. 15, N 2. – P. 185–197.
 33. Miyagishi M., Hayashi M., Taira K. Comparison of the suppressive effects of antisense oligonucleotides and siRNAs directed against the same targets in mammalian cells // *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* – 2003. – Vol. 13, N 1. – P. 1–7.
 34. Molitoris B.A., Dagher P.C., Sandoval R.M. et al. siRNA targeted to p53 attenuates ischemic and cisplatin-induced acute kidney injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, N 8. – P. 1754–1764.
 35. Pharmaceuticals A. Acuity Pharmaceuticals Reports Positive Initial Phase II Results For Bevasiranib (Cand5) In Wet AMD – medicalnewstoday, 2006. URL: <http://www.medicalnewstoday.com/releases/44387.php>.
 36. Pharmaceuticals Q. I5NP for Prophylaxis of Delayed Graft Function in Kidney Transplantation – clinicaltrials.gov, 2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00802347>.
 37. Pillai R.S., Bhattacharyya S.N., Artus C.G. et al. Inhibition of translational initiation by Let-7 MicroRNA in human cells // *Science.* – 2005. – Vol. 309, N 5740. – P. 1573–1576.
 38. Sirna Therapeutics I. Sirna Therapeutics Reports Final Results From Phase 1 Study On Its RNAi-Based Therapeutic For Age-Related Macular Degeneration – medicalnewstoday, 2006. URL: <http://www.medicalnewstoday.com/releases/49334.php>.
 39. Suckau L., Fechner H., Chemaly E. et al. Long-term cardiac-targeted RNA interference for the treatment of heart failure restores cardiac function and reduces pathological hypertrophy // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, N 9. – P. 1241–1252.
 40. Ting A.H., Schuebel K.E., Herman J.G., Baylin S.B. Short double-stranded RNA induces transcriptional gene silencing in human cancer cells in the absence of DNA methylation // *Nat. Genet.* – 2005. – Vol. 37, N 8. – P. 906–910.
 41. Wassenegger M. The role of the RNAi machinery in heterochromatin formation // *Cell.* – 2005. – Vol. 122, N 1. – P. 13–16.
 42. Weinberg M.S., Villeneuve L.M., Ehsani A. et al. The antisense strand of small interfering RNAs directs histone methylation and transcriptional gene silencing in human cells // *RNA.* – 2006. – Vol. 12, N 2. – P. 256–262.
 43. Zamecnik P.C., Stephenson M.L. Inhibition of Rous sarcoma virus replication and cell transformation by a specific oligodeoxynucleotide // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 1978. – Vol. 75, N 1. – P. 280–284.
 44. Zhang X., Liu Y., Zhang G. et al. Synergic silencing of costimulatory molecules prevents cardiac allograft rejection // *J. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 12. – P. 142.
 45. Zheng X., Lian D., Wong A. et al. Novel small interfering RNA-containing solution protecting donor organs in heart transplantation // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, N 12. – P. 1099–1107.
 46. Марахонов А.В., Баранова А.В., Скоблов М.Ю. РНК интерференция: фундаментальные и прикладные аспекты // *Мед. генетика.* – 2008. – № 10 (76). – С. 44–56.
 47. Глебова К.В., Марахонов А.В., Баранова А.В., Скоблов М.Ю. Невирусные системы доставки siРНК // *Молекул. биол.* – 2012. – Т. 46. № 3. – С. 387–401.
 48. Глебова К.В., Марахонов А.В., Баранова А.В., Скоблов М.Ю. Терапевтические siРНК и невирусные системы их доставки // *Молекул. биол.* – 2012. – Т. 46. № 3. – С. 371–386.
 49. Скоблов М.Ю. Перспективы технологий антисмысловой терапии // *Молекул. биол.* – 2009. – Т. 43. № 6. – С. 1–15.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ В ПОДБОРЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Заклязьминская Елена Валерьевна –
доктор медицинских наук,
профессор, заведующая
лабораторией медицинской
генетики ФГБНУ «Российский
научный центр хирургии
им. акад. Б.В. Петровского»
(Москва)
E-mail: zhelene@mail.ru

М.Е. Поляк, Ю.А. Рогожина, В.А. Румянцева, Л.И. Ризун,
Е.В. Заклязьминская, С.Л. Дземешкевич

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

Статья подготовлена
по докладу, представленному
на Национальном конгрессе
кардиологов (сентябрь 2014 г.,
Казань, Россия)

Ключевые слова:

фармакогенетика,
CYP2C9, *VKOR1*, варфарин,
протезирование клапанов

Варфарин является стандартом антикоагулянтной терапии при протезировании клапанов сердца, однако широкий спектр побочных действий и непредсказуемость терапевтического эффекта ограничивает его применение на практике. Согласно опубликованным ранее исследованиям, различные виды осложнений (тромбозы и кровотечения) развиваются примерно у 30% пациентов, длительно принимающих варфарин. Фармакогенетическое тестирование при своевременном выполнении позволяет выявить пациентов, нуждающихся в индивидуальном подборе дозы варфарина, и, следовательно, снизить процент осложнений. Мы рассматриваем 2 стратегии дозирования варфарина на примере пациентки (61 год), которой в 2014 г. было выполнено протезирование аортального и митрального клапанов.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 20–25.

Pharmacogenetics in anticoagulation dosage adjustment

CORRESPONDENCE

Zaklyazminskaya Elena V. –
MD, Professor, Head of Medical
Genetics Laboratory, Petrovsky
National Research Centre
of Surgery (Moscow)
E-mail: zhelene@mail.ru

M.E. Polyak, Yu.A. Rogozhina, V.A. Romyantseva, L.I. Rizun, E.V. Zaklyazminskaya, S.L. Dzemeshevich

Petrovsky National Research Surgery Center, Moscow

Keywords:
pharmacogenetics, *CYP2C9*,
VKOR1, warfarin, heart valve
replacement

Warfarin nowadays is the standard of anticoagulation therapy for patients with prosthetic heart valves, but the clinical usage of warfarin is limited due to large spectrum of side effects and unpredictable therapeutic effect. According to published data, all types of complications (bleeding and thrombosis) occur in almost 30%

of patients receiving warfarin at a regular base. Pharmacogenetic testing, when timely performed, can reveal the patients requiring individual dose adjustment and thus reduce the percentage of complications. In our study we compare to strategies of dose adjustment in female 61 y.o. patient with prosthetic aortic and mitral valves.

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 4. – P. 20–25.

Профилактика тромботических осложнений после протезирования клапанов сердца должна планироваться с учетом многих факторов: типа клапанного протеза (механический или биологический), места протезирования (митральный или аортальный), объема хирургического вмешательства (открытая хирургия или транскатерная имплантация аортального клапана), а также индивидуальных особенностей пациентов, в том числе генетических особенностей активности фермен-

тов, обеспечивающих метаболизм антикоагулянтов и антиагрегантов.

Существующие европейские и американские рекомендации в целом согласуются в вопросах назначения антикоагулянтной терапии. Для пациентов с протезированными клапанами варфарин является «золотым стандартом» терапии [10]. При этом показания к антиагрегантной терапии разнятся. Комбинация с малыми дозами аспирина общепринята в американских протоколах, тогда

как в европейских руководствах такое сочетание используется с большей осторожностью [1, 3]. В случае замены клапана на биологический протез антикоагулянтная терапия должна продолжаться не менее 3 мес. При наличии факторов риска тромботических осложнений рассматривают вопрос о прологировании антикоагулянтной терапии. При использовании механического протеза антикоагулянтная терапия назначается пожизненно [5].

В первых протоколах антикоагулянтной терапии после клапанных операций рекомендованный уровень международного нормализованного отношения (МНО) составлял 4,5–6, однако позднее было показано, что уменьшение дозы варфарина при целевом МНО 2,5–3 приводит к снижению риска кровотечений без увеличения риска тромбозов. Тем не менее частота осложнений при применении не прямых антикоагулянтов остается высокой. Так, по сообщению Gorter и соавт., частота кровотечений у пациентов, принимающих антикоагулянты после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), достигает 26%, причем у 4,2% пациентов развиваются «большие», или фатальные, кровотечения. По данным рандомизированных исследований [1], риск тромботических осложнений у пациентов с протезированными клапанами, получающих варфарин с целевым МНО 2,5–3, составляет 1–2%.

Такие особенности варфарина, как узкое терапевтическое окно, зависимость от варфариновой диеты, необходимость частого контроля МНО и коррекции дозировок, и, как следствие, возможная непредсказуемость терапевтического эффекта вносят существенные риски в применение варфарина в клинической практике [2].

Вклад генетических особенностей ферментов метаболизма варфарина определяет более 50% межличностной вариативности ответа на препарат [9]. В настоящее время варфарин входит в перечень из 142 препаратов, для которых FDA (Food and Drugs Administration) рекомендовало включить информацию об особенностях метаболизма и фармакогенетическом тестировании в инструкцию к препарату [8].

Для облегчения клинического использования результатов фармакогенетических тестов разработано несколько программ, рассчитывающих оптимальную дозу варфарина с учетом клинических, антропометрических и генетических особенностей пациентов. Наиболее широко используется открытый интернет-ресурс WarfarinDosing, разработанный в Washington University, St. Louis, позволяющий не только рассчитать разовую нагрузочную дозировку варфарина, но и вести динамический мониторинг соотношения дозировка/МНО [9].

Существует несколько стратегий дозирования варфарина: применение фиксированных дозировок, эмпирический подбор дозы в процессе клинического наблюдения за пациентом и мониторинга МНО, подбор дозировки с учетом результатов фармакогенетического тестирования. Фармакогенетическое тестирование чувствительности к варфарину применяется в клинической практике для учета вклада генетических особенностей метаболизма пациента, т.е. немодифицируемых факторов в оптимальную профилактику тромбозов, связанных с протезированием клапанов.

Целью настоящей работы является обсуждение эмпирического и фармакогенетического подходов к подбору дозы варфарина на примере больной, перенесшей протезирование аортального и митрального клапанов.

Клиническое наблюдение

Больная С., 61 год, поступила в отделение хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского в 2014 г. с жалобами на быструю утомляемость и одышку при небольших физических нагрузках, подъемы артериального давления до 210/140 мм рт.ст., синкопальные состояния на фоне резких перепадов атмосферного давления. В 2010 г. у пациентки был диагностирован врожденный порок сердца – двустворчатый аортальный клапан. С ноября 2013 г. пациентка отмечала ухудшение состояния, появление одышки в положении лежа.

Обследование и лечение было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации с получением письменного информированного согласия. Клиническое обследование включало электрокардиографию (ЭКГ), трансторакальную и чреспищеводную ЭхоКГ, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) сердца, холтеровское мониторирование, рентгеноскопию с обследованием грудной клетки (ОГК), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, ультразвуковую диагностику (УЗДГ) брахиоцефальных артерий и артерий верхних конечностей.

ДНК из венозной крови выделяли стандартными методами. Генетическое исследование включало фармакогенетическое тестирование по протоколу, одобренному FDA и ориентированному на использование ресурса WarfarinDosing при подборе дозировки варфарина [8]. Методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим электрофорезом в акриламидном и агарозном гелях определялось носительство аллелей с.-1639G>A в гене *VKORC1*, с.2084+45G>C в гене *GGCX*, в гене *CYP2C9* – полиморфизмов

Таблица 1. Результаты генетического исследования чувствительности к варфарину для пациентки С. Обозначения полиморфных аллелей генов *CYP2C9*, *CYP4F2*, *GGCX*, *VKORC1* представлены в том виде, в котором они применяются при расчете дозы варфарина с использованием программы WarfarinDosing

Полиморфизм	Результат	Влияние на метаболизм варфарина
<i>VKORC1</i>	G/G	Устойчивость к действию варфарина
<i>CYP4F2</i>	C/C	Нормальный метаболизм
<i>GGCX</i>	C/G	Снижение скорости метаболизма варфарина
<i>CYP2C9</i> *2	C/C	Нормальный метаболизм
<i>CYP2C9</i> *3	A/C	Снижение активности <i>CYP2C9</i> [9, 12]
<i>CYP2C9</i> *5	C/C	Нормальный метаболизм
<i>CYP2C9</i> *6	A/A	Нормальный метаболизм

*CYP2C9**2 и *CYP2C9**3. Мы не анализировали носительство полиморфизмов *CYP2C9**5 и *CYP2C9**6, поскольку они не встречаются в европейской популяции. Дозу варфарина рассчитывали с помощью ресурса WarfarinDosing.org. Также определялось носительство частых генетических факторов тромбоза *F2* (g.20120G>A), *FV* (Leiden).

По результатам обследования был установлен основной диагноз: комбинированный аортальный порок с преобладанием стеноза, гипертрофия миокарда левого желудочка с обструкцией выносящего тракта, кальциноз аортального клапана III степени, относительная митральная недостаточность II–III степени, трикуспидальная недостаточность II степени, легочная гипертензия II степени. Сопутствующие заболевания: хронический атрофический гастрит вне обострения и хроническая болезнь почек с нарушением азотовыделительной функции.

Пациентке была выполнена расширенная миоэктомия гипертрофированной межжелудочковой перегородки и папиллярных мышц левого желудочка. Также было проведено универсальное хордосохраняющее протезирование митрального клапана протезом Optiform № 27 Carbomedics и протезирование аортального клапана биологическим протезом Optiform № 21 Carbomedics. Послеоперационный период осложнился умеренными явлениями дыхательной недостаточности и синусовой брадикардией на фоне исходной пароксизмальной формы мерцательной аритмии, что потребовало установки временного электрокардиостимулятора (ЭКС).

В послеоперационном периоде пациентке был назначен варфарин. Терапевтическая доза варфарина подбиралась эмпирически: стартовая доза составила 5 мг/сут, максимальная доза – 7,5 мг/сут. Однако после 10 дней приема варфарина целевой уровень МНО достигнут не был, в связи с этим больная была переведена на аценокумарол на 11-е сутки после операции.

На 15-е сутки после операции отмечено появление и прогрессирование одышки при небольших

физических нагрузках и пастозность нижних конечностей. По результатам проведенной чреспищеводной ЭхоКГ выявлена дисфункция митрального протеза с тромбозом левого предсердия. В связи с дисфункцией протеза митрального клапана пациентке выполнено репротезирование митрального клапана биологическим протезом Mitroflow № 25. Послеоперационный период протекал с явлениями дисциркуляторной энцефалопатии, нарушениями проводимости сердца, что потребовало подключения временного ЭКС в режиме VVI, нарушениями ритма сердца по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий.

Одновременно выполнено фармакогенетическое тестирование для уточнения особенностей метаболизма варфарина.

По результатам фармакогенетического тестирования установлена сниженная чувствительность к варфарину (табл. 1). Было установлено, что больная является медленным метаболизатором, устойчивым к действию варфарина. Пациентка выписана под динамическое наблюдение кардиолога по месту жительства на 14-е сутки после повторной операции с достигнутым МНО 2,35 при приеме синкумара в дозировке 2 мг/сут.

Обсуждение

Мы проанализировали динамику МНО у пациентки при различных дозах варфарина и приеме аценокумарола (рис. 1). При дозах варфарина 5–7,5 мг/сут МНО существенно не менялось; после перехода на аценокумарол (синкумар) наблюдался скачок МНО с последующей стабилизацией. Полиморфизм с.-1639G>A в гене *VKORC1* в гомозиготном состоянии ассоциирован с более высокими дозами варфарина, однако замедленный метаболизм варфарина не позволяет длительно применять высокие дозировки.

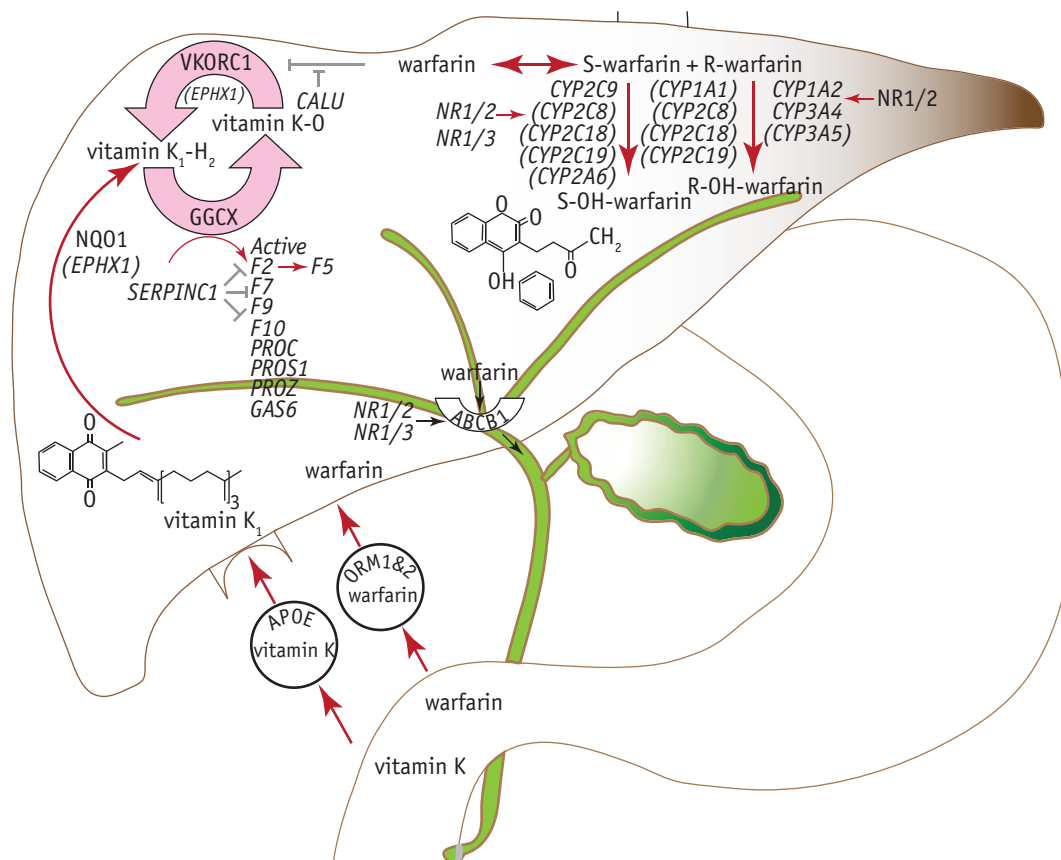
Кроме того, был проведен ретроспективный пересчет дозы варфарина с помощью ресурса WarfarinDosing.org (табл. 2). Дозы для быстрого набора МНО (2–2,5) оказались довольно высокими,

Влияние генетических факторов на активность ферментов биотрансформации в большей степени



По оси абсцисс указаны даты измерения МНО, по оси ординат – уровень МНО. 21 июля пациентка переведена на синкумар (аценокумарол)

Доза	Расчетное МНО 2	Расчетное МНО 2,5
Нагрузочная доза	4,9 мг/сут	5,4 мг/сут
Терапевтическая доза	3,3 мг/сут	3,6 мг/сут
Доза для быстрого набора МНО	7 мг/сут 1–2 дня	8 мг/сут 1–2 дня



23

изучено для *CYP2C9*. Полиморфизм генов, продукты которых участвуют в метаболизме R-энантиомеров, изучен недостаточно. Между тем R-энантиомеры непрямого антикоагулянта могут влиять на антикоагулянтный эффект препарата, активность S-энантиомера которого снижена из-за наличия генетических вариантов в гене *CYP2C9*. У пациентов с полиморфизмами гена *CYP2C9*, снижающими эффективность фермента, могут наблюдаться замедление метаболизма непрямого антикоагулянта и накопление субстрата.

Аценокумарол также представляет собой смесь R- и S-энантиомеров. R-энантиомер обладает большей антикоагулянтной активностью, но меньшим временем полувыведения, в связи с чем антикоагулянтный эффект аценокумарола также связывают с S-энантиомером [12].

Фармакогенетическое тестирование пациентки С. было выполнено ретроспективно, после развития тромбоза, и его результаты во многом объяснили первоначальные трудности с набором и поддержанием целевого МНО. К сожалению, ретроспективное фармакогенетическое тестирование является частой практикой, несмотря на то что FDA рекомендует его выполнение до первого приема варфарина и подбор дозы с учетом особенностей метаболизма. В лаборатории медицинской генетики за 2010–2014 гг. нами было выполнено фармакогенетическое тестирование для 244 пациентов. Более 80% тестов были назначены ретроспективно, по факту развития у больных, принимавших варфарин, осложнений (тромбоз/кровотечение) или по поводу трудностей с достижением целевого МНО.

Важно помнить, что фармакогенетическое тестирование не может заменить или отменить регулярный контроль МНО. Для большинства пациентов (около 60–70%) средние дозировки, назначаемые эмпирически, не будут существенно отличаться от расчетных. Однако для людей, имеющих особенности метаболизма варфарина, оптимальные дозы могут сильно отличаться от средневзвешенных.

В случае пациентки С. фармакогенетическая и клиническая стратегии подбора дозы варфарина оказались различными. Клинический подход предполагал постепенное наращивание дозы, тогда как по результатам фармакогенетического тестирования была предложена стратегия нагрузки варфарином с последующим снижением дозировки. Кроме того, полиморфизм *c.1075A>C* в гене *CYP2C9*3* позволял предположить снижение эффективности

метаболизма S-энантиомеров непрямого антикоагулянта. Оптимальной стратегией в случае пациентки С. было применение высоких доз в первые 1–2 дня приема с целью быстрого набора МНО и последующее снижение доз.

В приведенном клиническом случае мы продемонстрировали частый подход к фармакогенетическому тестированию: тестирование выполняется после развития осложнений при назначении стандартных доз варфарина.

Однако основное назначение фармакогенетического тестирования – предупредить развитие осложнений, а не выявить возможные причины уже развившихся побочных реакций. Исследования, сравнивающие эффективность различных стратегий дозирования варфарина, показывают противоречивые результаты, поэтому, несмотря на известность и доступность, место фармакогенетического тестирования в клинической практике окончательно не определено.

Основным аргументом против обязательного фармакогенетического тестирования всех пациентов перед назначением варфарина были экономические соображения [11]. Однако сейчас себестоимость тестирования сравнительно низкая, а методы ДНК-диагностики позволяют выполнить исследование в короткие сроки (3–4 дней). Даже при условии выполнения лишних 60–70% исследований стоимость фармакогенетического тестирования ниже, чем затраты на лечение осложнений у пациентов с неучтенными особенностями метаболизма.

Заключение

Фармакогенетическое тестирование при своевременном выполнении позволяет заблаговременно выявить пациентов, нуждающихся в индивидуальном подборе дозы варфарина или в замене препарата. Поскольку варфарин является препаратом выбора для пациентов с протезированными клапанами сердца, мы считаем, что таким пациентам необходимо выполнять фармакогенетический тест до начала антикоагулянтной терапии. Для пациентов с генетически детерминированной низкой скоростью биотрансформации варфарина препараты аценокумарола могут быть альтернативой в качестве антикоагулянтной терапии.

Литература

1. Iung B., Rodes-Cabau J. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement:

certainties and uncertainties // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 2942–2949.

2. Warfarin pharmacogenomic trials: is there a future for pharmacogenetic-guided dosing? // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Vol. 15, N 6. – P. 719–722.
3. *Butchart E.G.* Antithrombotic management in patients with prosthetic valves: a comparison of American and European guidelines // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 430–436.
4. Executive Summary // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.537.
5. *Ugur Bal et al.* The effects of a low international normalized ratio on thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical mitral valve replacement // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 9. – P. 79.
6. Long-term occurrence of death and cardiovascular events in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: comparison between arterial and cardiac source of the index event // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2008 Aug. – Vol. 79, N 8. – P. 895–899.
7. *Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al.* Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, N 2. – P. 230–268.
8. Food and Drugs Administration, Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>
9. <http://www.warfarindosing.org>
10. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease
11. *Wadelius M., Pirmohamed M.* Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges // *Pharmacogenomics J.* – 2007 Apr. – Vol. 7, N 2. – P. 99–111.
12. *Сычев Д.А., Антонов И.М., Загребин С.В. и др.* Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии // *РФК*. – 2007. – № 2. – С. 59–66.

НАШ ОПЫТ ИЗОЛИРОВАННОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Павлов Алексей Валерьевич –
врач сердечно-сосудистый
хирург ФГБУ «Федеральный центр
сердечно-сосудистой хирургии»
Минздрава России (Астрахань)
E-mail: doc-pavlov@yandex.ru

А.В. Павлов, И.И. Чернов, Р.А. Уртаев, Д.А. Кондратьев, Д.В. Рубан,
С.Т. Байсугуров, Д.Г. Тарасов

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань

Статья подготовлена
по докладу, представленному
на Национальном конгрессе
кардиологов (сентябрь 2014 г.,
Казань, Россия)

Ключевые слова:

протезирование
аортального клапана,
механический протез,
биологический протез

Более 50 лет протезирование аортального клапана является наиболее эффективным методом хирургического лечения с низкими показателями летальности и осложнений, позволяющим увеличить продолжительность и качество жизни больных. С апреля 2009 г. по сентябрь 2014 г. в нашем центре было выполнено 353 изолированных протезирования аортального клапана, из них 194 (55%) биопротезирования (1-я группа) и в 159 (45%) случаях использовались механические протезы (2-я группа). В 1-й группе в раннем послеоперационном периоде возникли следующие осложнения: тромбоз протеза – 1 (0,5%), тампонада сердца – 1 (0,5%), геморрагический инсульт – 1 (0,5%). Летальность – 2 (1%) пациента. Во 2-й группе: острая почечная недостаточность – 1 (0,6%), тампонада сердца – 4 (2,5%), мезентериальный тромбоз – 1 (0,6%), АВ-блокада III ст. – 1 (0,6%), коронароспазм – 1 (0,6%), острое нарушение мозгового кровообращения – 3 (1,9%), полиорганная недостаточность – 1 (0,6%), летальность – 4 (2,5%) пациента. Наше исследование показало эффективность хирургического лечения патологии аортального клапана. В группах больных с механическим и биологическим протезированием результаты соизмеримы. Ряд осложнений при механическом протезировании возник из-за неадекватного приема варфарина и отсутствия контроля международного нормализованного отношения. Выбор протеза аортального клапана – сложная задача. Необходимо максимально доступно донести информацию больным обо всех преимуществах и недостатках различных видов протезов и совместно выбрать нужный.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 26–30.

Our experience of aortic valve replacement

A.V. Pavlov, I.I. Chernov, R.A. Urtaev, D.A. Kondratiev, D.V. Ruban, S.T. Baysugurov, D.G. Tarasov

Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Astrakhan

CORRESPONDENCE

Pavlov Alexey V. – Doctor
Cardiovascular Surgeon of Federal
Center Cardiovascular Surgery
(Astrakhan)
E-mail: doc-pavlov@yandex.ru

Over 50 years of aortic valve replacement is the most effective method of surgical treatment, with low rates of mortality and morbidity, which allows to increase the length and quality of life of patients. From April 2009 to September 2014 in our center were performed 353 isolated aortic valve replacement, of which 194 (55%) bioprosthesis (group 1) and 159 (45%) patients using mechanical prosthesis (group 2). In the first group in the early postoperative period following complications occurred: thrombosis of the prosthesis – 1 (0.5%), cardiac tamponade – 1 (0.5%), hemorrhagic stroke – 1 (0.5%). Mortality was 2 (1%). In the second group: acute renal failure – 1 (0.6%), cardiac tamponade –

4 (2.5%), mesenteric thrombosis – 1 (0.6%), coronary artery spasm – 1 (0.6%), stroke – 3 (1.9%), multiple organ failure – 1 (0.6%), mortality – 4 (2.5%). Our study showed the effectiveness of surgical treatment of aortic valve disease. In patients with mechanical and biological prosthetic results are comparable. A number of complications with mechanical prosthetic arisen due to inadequate warfarin INR and lack of control. Selection of aortic valve prosthesis difficult task. Must be as accessible as possible to inform patients about all the advantages and disadvantages of different types of prostheses and together make a selection.

Keywords:

aortic valve replacement,
bioprosthesis, mechanical
prosthesis

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 4. – P. 26–30.

Протезирование аортального клапана – одно из самых распространенных кардиохирургических вмешательств. Для выполнения данной операции наиболее часто используются биологические или механические протезы. Каждый вид протеза имеет свои положительные и отрицательные качества. Риск развития структурных изменений биологических клапанов увеличивается со временем и уменьшается с увеличением возраста больного. В противоположность этому больные, которым было выполнено протезирование аортального клапана механическим протезом, нуждаются в пожизненном приеме непрямых антикоагулянтов, на фоне которых риск развития кровотечений с увеличением возраста больных повышается.

Операция протезирования аортального клапана берет свое начало до эры использования искусственного кровообращения в кардиохирургии. В 1952 г. Charles Hufnagel (профессор экспериментальной хирургии, Вашингтон) впервые имплантировал шариковый протез в нисходящий отдел аорты. Более 200 протезов были использованы при аортальной недостаточности, некоторые из них функционировали свыше 30 лет [1, 11].

После внедрения аппарата искусственного кровообращения и появления возможности выполнять вмешательства на открытом сердце Harken и Birtwell разработали шариковый протез, который был впервые имплантирован в 1960 г. [1, 10] Starr и соавт. выполнили имплантацию шарикового протеза в ортотопическую позицию в 1963 г. Данная конструкция протеза обеспечивала его нормальную функциональность до 40 лет [16]. Несмотря на прогресс в лечении патологии аортального клапана, использование шариковых протезов сопровождалось рядом гемодинамических проблем (маленькая площадь эффективного отверстия, большой размер, турбулентный поток) и тромбоэмболическими осложнениями (гемолиз и тромбоз). Применение данных протезов требовало интенсивного использования антикоагулянтной терапии [7]. Для решения данных проблем был разработан протез, где шариковая конструкция была заменена диском. В 1968 г. впервые был использован моностворчатый протез меньшей массы, который позволял увеличить площадь эффективного отверстия и обеспечить более физиологичный кровотока за счет увеличения угла открытия створки протеза [6]. Самыми популярными протезами были Bjork-Shiley и Medtronic Hall. Основные проблемы при использовании данных протезов – поломка механизма, держащего диск, эмболии, неосевой поток, приводящий к турбулентному кровотоку и, как следствие, гемолизу [14].

В 1977 г. был разработан механический протез III поколения – компания St. Jude Medical (SJM) выпустила двустворчатый карбоновый протез [6, 8].

В последующем модифицируя его, удалось достигнуть приемлемых результатов, обеспечивающих низкие величины частоты тромбоэмболических осложнений, транспротезного градиента и частоты возникновения гемолиза [5, 8, 17]. Двустворчатая конструкция протеза аортального клапана используется в моделях большинства современных производителей: ATS Medical Prosthesis, Sulzer CarboMedics и Sorin, Мединж и др. С момента разработки двустворчатого аортального клапана в мире было выполнено более 2,1 млн имплантаций [5, 17].

Параллельно с развитием механических протезов аортального клапана совершенствовалась конструкция биопротезов. Murrey в 1956 г. впервые разработал метод имплантации гомогенного аортального клапана в нисходящий отдел аорты, а спустя 6 лет Kerwin и соавт. выполнили данную операцию [13]. Первая ортотопическая имплантация гомогенного аортального клапана была проведена в 1962 г. Barratt-Boyes [2]. Sening внедрил способ протезирования аортального клапана с использованием биологического материала f. lata [12, 15]. Для производства гетерогенных клапанов использовались непосредственно клапаны и различные биологические материалы от животных. Наибольшее распространение получили свиные биологические и бычьи перикардиальные клапаны. При производстве свиных клапанов сначала удаляли жировую клетчатку, аортальную ткань и миокард перегородки, далее удаляли антигенные факторы (клетки клапана) и стабилизировали клапанную ткань. Первоначально для достижения этих целей использовали формальдегид, впоследствии стали применять глутаральдегид, так как он способен к двухсторонней стабилизации молекул коллагена [17]. Впервые имплантацию свиного протеза аортального клапана выполнил Binet в 1965 г. [3]. Метод фиксации биологических тканей с использованием глутаральдегида был разработан Carpentier и соавт. в 1967 г. [4]. За последние 40 лет данная методика претерпела ряд изменений, которые увеличивают продолжительность функционирования биопротезов.

Бесклеточные аортальные и митральные ксено-биопротезы впервые в мире были разработаны и внедрены в клиническую практику отечественными хирургами [18].

Для оценки эффективности использования биологических и механических протезов был проведен ряд мультицентровых рандомизированных исследований, которые выявили, что продолжительность жизни у больных с механическими и биологическими протезами сравнима. Частота встречаемости эмболических осложнений и инфекционного эндокардита одинакова, но частота встречаемости геморрагических осложнений значительно выше у больных с механическими клапанами, причем дан-

ный показатель возрастает с увеличением возраста больных. В свою очередь частота реопераций вследствие структурных изменений протеза аортального клапана значительно выше при использовании биопротезов, но частота встречаемости данного осложнения значительно ниже у возрастных больных [9]. Полученные данные оправдывают использование биологических протезов у лиц старше 65 лет. Вопрос выбора протеза аортального клапана нужно обсуждать с каждым больным, подбирая оптимальный вариант с учетом всех индивидуальных факторов риска.

Цель данного исследования – сравнительный анализ эффективности использования биологических и механических протезов при патологии аортального клапана.

Материал и методы

С апреля 2009 г. по сентябрь 2014 г. в нашем центре было выполнено 353 изолированных протезирования аортального клапана, из них 194 (55%) биопротезирования (1-я группа), в 159 (45%) случаях использовались механические протезы (2-я группа).

В 1-й группе прооперировано 92 (47,4%) женщины и 102 (52,6%) мужчины, средний возраст – $64,2 \pm 6,8$ лет, у большинства больных клиника сердечной недостаточности соответствовала 3 функциональному классу (ФК) по классификации NYHA. По данным эхокардиоскопии (ЭхоКС), средняя фракция выброса (ФВ) – $56,7 \pm 8,1\%$, средний конечный систолический объем (КСО) – $56,0 \pm 8,1$ мл, средний конечный диастолический объем (КДО) – $130,0 \pm 51,7$ мл.

Во 2-й группе было 65 (41%) женщин, 94 (59%) мужчины, средний возраст $54,7 \pm 7,1$ лет, у большинства больных сердечная недостаточность, как и в 1-й группе, соответствовала 3 ФК по NYHA. По данным ЭхоКС: средняя ФВ – $52,8 \pm 7,2\%$, средний КСО – $63,5 \pm 32,1$ мл, средний КДО – $135,7 \pm 48,4$ мл (табл. 1).

Таблица 1. Клинические и гендерные показатели пациентов, входивших в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст	$64 \pm 6,8$	$54,7 \pm 7,1$
Женщины	92 (48%)	65 (41%)
Мужчины	102 (52%)	94 (59%)
Сердечная недостаточность (NYHA)		
ХСН ФК I	4 (2%)	0
ХСН ФК II	44 (22,7%)	95 (59,7%)
ХСН ФК III	135 (69,6%)	63 (39,6%)
ХСН ФК IV	0	1 (0,6%)
ФВ ср.	$56,7 \pm 8,1$	$52,8 \pm 7,2\%$
КДО ср.	$130 \pm 51,7$	$135,7 \pm 48,4$
КСО ср.	$56,0 \pm 8,1$	$63,5 \pm 32,1$

Примечание. Расшифровку аббревиатур см. в тексте.

В 1-й группе среднее время искусственного кровообращения (ИК) составило $100,4 \pm 35,3$ мин, среднее время ишемии миокарда (ИМ) – $73,5 \pm 23,5$ мин. У большинства больных использовались биологические протезы Biomedica. Аортоанулопластика по Mapouguian и по Nicks выполнена 4 (2%) пациентам, миоэктомия – 2 (1%), окутывание восходящего отдела аорты – 2 (1%).

Во 2-й группе среднее время ИК – $120,3 \pm 44,7$ мин, среднее время – ИМ $76,9 \pm 25,3$ мин. Наиболее часто использовались протезы «МедИнж», Carbomedics, On-X, ATS.

Результаты

В 1-й группе в раннем послеоперационном периоде возникли следующие осложнения: тромбоз протеза – 1 (0,5%), тампонада сердца – 1 (0,5%), геморрагический инсульт – 1 (0,5%). Летальность – 2 (1%) пациента.

Во 2-й группе: острая почечная недостаточность – 1 (0,6%), тампонада сердца – 4 (2,5%), мезентериальный тромбоз – 1 (0,6%), АВ-блокада III ст. – 1 (0,6%), коронароспазм – 1 (0,6%), острое нарушение мозгового кровообращения – 3 (1,9%), полиорганная недостаточность – 1 (0,6%), летальность – 4 (2,5%) пациента (табл. 2).

В 1-й группе отдаленные результаты были прослежены у 98 человек. У большинства больных отмечались субъективное улучшение самочувствия, снижение класса сердечной недостаточности. По данным ЭхоКС: средняя ФВ – $57,4 \pm 5,6\%$ (исходно $56,7 \pm 8,1\%$), снижение объемных показателей левого желудочка (ЛЖ): средний КСО – $47,4 \pm 21,2$ мл ($56,0 \pm 8,1$ мл) ($p < 0,001$), средний КДО – $108,8 \pm 32,9$ мл ($130,0 \pm 51,7$ мл) ($p < 0,001$).

Во 2-й группе также у 98 человек были проанализированы отдаленные результаты. Тромбоз протеза развился у 4 человек: в 3 наблюдениях использовали механический протез «Карбоникс», в 1 – «Мединж». Парапротезная фистула развилась у 1 пациента, протезный эндокардит – у 1 пациента, острый инфаркт миокарда – у 1 пациента. По данным ЭхоКС, средняя ФВ – $64 \pm 4,3\%$ ($52,8 \pm 7,2\%$), также выявлено уменьшение объемных показателей ЛЖ: средний КДО – $125,4 \pm 24,5$ мл ($135,7 \pm 48,4$ мл) ($p < 0,001$), средний КСО – $57,6 \pm 16,7$ мл ($63,5 \pm 32,1$ мл) ($p < 0,001$) (табл. 3).

Обсуждение и выводы

Более 50 лет протезирование аортального клапана является наиболее эффективным методом хирургического лечения с низкими показателями летальности и осложнений, позволяющими увеличить продолжительность и качество жизни

Таблица 2. Осложнения, возникшие в раннем послеоперационном периоде

Показатель	1-я группа	2-я группа
Летальность	2 (1%)	4 (2,5%)
Тромбоз протеза	1 (0,5%)	0
Тампонада сердца	1 (0,5%)	4 (2,5%)
Геморрагический инсульт	1 (0,5%)	0
Ишемический инсульт	0	3 (1,9%)
Мезентериальный тромбоз	0	1 (0,6%)
АВ-блокада III ст.	0	1 (0,6%)
Коронароспазм	0	1 (0,6%)
Полиорганная недостаточность	0	1 (0,6%)

Таблица 3. Отдаленные результаты после протезирования

Показатель	1-я группа	2-я группа
<i>Сердечная недостаточность (НУНА)</i>		
ФК I	14 (14,2%)	29 (29,6%)
ФК II	71 (72,5%)	60 (61,2%)
ФК III	13 (13,3%)	9 (9,2%)
ФВ ср.	57,4±5,6 (56,7±8,1%)	64±4,3 (52,8±7,2%)
КДО ср.	108,8±32,9 (130,0±51,7) ($p<0,001$)	125,4±24,5 (135,7±48,4) ($p<0,001$)
КСО ср.	47,4±21,2 (56,0±8,1) ($p<0,001$)	57,6±16,7 (63,5±32,1) ($p<0,001$)
Тромбоз протеза	0	4 (4,08%)
Парапротезная фистула	0	1 (1,02%)
Протезный эндокардит	0	1 (1,02%)
Инфаркт миокарда	0	1 (1,02%)

больных. Существует 2 вида протезов аортального клапана, причем каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. При использовании механических клапанов возникает необходимость приема непрямы антикоагулянтов (варфарин) и постоянного контроля международного нормализованного отношения (МНО). На фоне использования варфарина возрастает риск возникновения кровотечений, геморрагических инсультов, причем с увеличением возраста больных частота данных осложнений повышается. При использовании биопротезов необходимость в приеме варфарина отпадает, но с течением времени у данного вида протезов возникают структурные изменения, приводящие к их дисфункции. Данное осложнение развивается быстрее и чаще у более молодых пациентов, а следовательно, биопротезирование аортального клапана целесообразнее выполнять у более пожилых больных. Также необходимо учитывать, что существует груп-

па больных, ведущих активный образ жизни и не желающих принимать непрямы антикоагулянты. У беременных женщин и у лиц с непереносимостью непрямы антикоагулянтов более оправданно биопротезирование.

Наше исследование показало эффективность хирургического лечения патологии аортального клапана. В группах больных с механическим и биологическим протезированием ближайшие и отдаленные результаты соизмеримы. Ряд осложнений в отдаленном периоде при механическом протезировании возник из-за неадекватного приема варфарина и отсутствия контроля МНО. Клинически и по данным ЭХО КС отмечается положительная динамика в обеих группах.

Выбор протеза аортального клапана – сложная задача. Необходимо максимально доступно донести информацию больным обо всех преимуществах и недостатках различных видов протезов и совместно выбрать оптимальный.

Литература

1. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У., Алекси-Месишкивили В.В. Болезни аортального клапана. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. – С. 10–23.
2. Barratt-Boyes B.G. Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis // Thorax. – 1964. – Vol. 19. – P. 129–131.
3. Binet J., Duran C., Carpentier A., Langlois J. Heterologous aortic valve transplantation // Lancet. – 1965. – Vol. 286. – P. 1275.
4. Carpentier A., Lemaigre G., Robert L. et al. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1969. – Vol. 58. – P. 467–483.

5. *Chambers J., Roxburgh J., Blauth C. et al.* A randomized comparison of the MCRI On-X and Carbomedics Top Hat bileaflet mechanical replacement aortic valves: early postoperative hemodynamic function and clinical events // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 130. – P. 759–764.
6. *Emery R., Emery A., Knutsen A. et al.* Aortic valve replacement with a mechanical cardiac valve prosthesis // *Cardiac Surgery in the Adult.* – 3rd ed. / Cohn L. – N.Y.; Chicago; San Francisco: McGraw Hill Medical, 2008. – P. 841–854.
7. *Ezekowitz M.* Anticoagulation management of valve replacement patients // *J. Heart Valve Dis.* – 2002. – Vol. 11, suppl. 1. – P. S56–S60.
8. *Gott V., Alejo D., Cameron D.* Mechanical heart valves: 50 years of evolution // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 76. – P. S2230–S2239.
9. *Hammermeister K., Gulshan K. Sethi, William G. Henderson et al.* Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Final report of the Veterans Affairs randomized trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36, N 4. – P. 1052–1058.
10. *Harken D.E., Taylor W.J., Lefemine A.A. et al.* Aortic valve replacement with a caged ball valve // *Am. J. Cardiol.* – 1962. – Vol. 9, N 2. – P. 292–299.
11. *Hufnagel C.A., Harvey W.P.* Surgical correction of aortic insufficiency // *Bull. Georgetown Univ. Med. Center.* – 1953. – Vol. 6. – P. 60–61.
12. *Ionescu M., Ross D.* Heart-valve replacement with autologous fascia lata // *Lancet.* – 1969. – Vol. 2. – P. 335–338.
13. *Murray G.* Homologous aortic valve segment transplant as surgical treatment for aortic and mitral insufficiency // *Angiology.* – 1956. – Vol. 7. – P. 466–471.
14. *Oxenham H., Bloomfield P., Wheatley D. et al.* Twenty-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses // *Heart.* – 2003. – Vol. 89. – P. 715.
15. *Senning A.* Fascia lata replacement of aortic valves // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1967. – Vol. 54. – P. 465–470.
16. *Starr A., Edwards W., McCord M. et al.* Aortic replacement // *Circulation.* – 1963. – Vol. 27. – P. 779.
17. *Walther T., Falk V., Tiggers R. et al.* Comparison of On-X and SJM HP bileaflet aortic valves // *J. Heart Valve Dis.* – 2000. – Vol. 9. – P. 403–407.
18. *Dzemeshevich S.L., Konstantinov B.A., Gromova G.V. et al.* The mitral valve replacement by the new type bioprostheses (features of design and long-term results) // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 35, N 6 (Suppl 1). – P. 189.

ГИБРИДНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ГРУДНОЙ АОРТЫ

Э.Р. Чарчян¹, С.А. Абугов^{1,2}, А.Б. Степаненко¹, М.В. Пурецкий^{1,2},
Р.С. Поляков^{1,2}, З.Р. Хачатрян¹

¹ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Хачатрян Зара Рубеновна –
сотрудник отделения хирургии
аорты и ее ветвей ФГБНУ
«Российский научный
центр хирургии
им. акад. Б.В. Петровского»
(Москва)
E-mail: khachapuryan@gmail.com

Несмотря на стремительное развитие хирургической техники, методов защиты головного мозга и внутренних органов, а также мониторинга состояния пациента, хирургическое лечение патологии грудной аорты по-прежнему связано с высокой периоперационной летальностью. В статье представлен опыт гибридного лечения 64 пациентов с патологией грудной аорты и тяжелыми сопутствующими заболеваниями с января 2009 г. по сентябрь 2014 г. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения с целью оценки эффективности применения гибридного метода у больных высокого хирургического риска. Всего за указанный период были проведены следующие вмешательства: переключение подключичной артерии в 24 (37,5%) случаях, субтотальный дебринг – в 12 (18,6%) и тотальный дебринг – в 18 (28,1%) случаях. Операция «замороженный хобот слона» проведена 10 (15,6%) больным, из них в 3 случаях выполнены повторные операции после протезирования восходящего отдела аорты на первом этапе. Ближайшие результаты оценивали за госпитальный период, который у данных больных варьировал от 8 до 30 сут. Отдаленные результаты оценивались через 12 мес после вмешательства. У 3,1% больных развился эндолик II типа ввиду заполнения ложного канала через нетромбированные межреберные артерии (через 1 нед подтекание отсутствовало). Эндолик III типа развился у 1 (1,56%) больного в связи с дефектом стент-графта, что потребовало постановки дополнительного стент-графта. У 1 пациента развился преходящий парапарез с полным восстановлением через 6 ч после постановки спинального дренажа и эвакуации ликвора, еще у 1 больного во время процедуры стентирования развились симптомы транзиторной ишемической атаки, которые полностью исчезли в течение 3 ч после вмешательства. Госпитальная летальность составила 4,7% (3 пациента). Однолетняя выживаемость у выписанных больных составила 100%. Проходимость переключенных ветвей дуги аорты через 1 год после вмешательства равна 100%.

Таким образом, гибридный метод лечения патологии грудной аорты является альтернативой традиционному хирургическому лечению и методом выбора у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. При этом он уменьшает объем хирургической травмы и сокращает время и трудоемкость операции.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 31–36.

Статья подготовлена
по докладу, представленному
на XXIX Международной
конференции Российского
общества ангиологов и сосудистых
хирургов (июнь 2014 г., Рязань,
Россия)

Ключевые слова:

гибридные операции,
грудной отдел аорты,
«замороженный хобот
слона», дебринг

Hybrid method in treatment of thoracic aortic disease

E.R. Charchyan¹, S.A. Abugov^{1,2}, A.B. Stepanenko¹, M.V. Puretsky^{1,2}, R.S. Polyakov^{1,2},
Z.R. Khachatryan¹

¹ Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

CORRESPONDENCE

Khachatryan Zara R. – Researcher
of Department of Surgery Aorta
and Its Branches, Petrovsky
National Research Center of Surgery
(Moscow)
E-mail: khachapuryan@gmail.com

Despite rapid development of surgical technique, methods of cerebral and visceral organs' protection and patient condition monitoring, surgical treatment of thoracic aortic pathology is still associated with high perioperative mortality. In the article we report the results of hybrid treatment of 64 patients with aneurysms and dissections of thoracic aorta and severe comorbidity (January 2009 – September 2014). Retrospective analysis has been performed in order to evaluate the efficacy of hybrid method of treatment in patients with high surgical risk. During the previously mentioned period there were performed the following interventions: left subclavian artery debranching with following stenting of thoracic aorta was performed in 24 (37,5%) cases, subtotal debranching and total debranching – in 12 (18,6%) and 18 (28,1%) cases respectively. Borst procedure followed by stenting of descending thoracic aorta was performed in 10 (15,6%) patients. The short-term results were evaluated during the hospital stay of the patients, which varied from 8 to 30 days. The long-term results were estimated in 12 months after the intervention.

Keywords:

hybrid procedures, thoracic aorta, frozen elephant trunk, debranching

In 3,1% of cases endoleak type II was detected (because of false lumen filling from the intercostal arteries, 1 week later there was no endoleak observed). In 1 (1,56%) patient there was III type endoleak detected on the control aortography, probably caused by stent-graft defect, which was eliminated after additional stent-graft placement. Transient paraparesis developed in 1 patient with total elimination of the symptoms after spinal drainage implantation and spinal fluid evacuation. In one case transient ischemic attack during aortic stenting was observed – the symptoms totally disappeared in 3 hours after the procedure. In-hospital mortality after hybrid treatment was 3,34%. 1-year survival in discharged patients was 100%. There was no bypass occlusion or stenosis detected during 1 year after the hybrid reconstruction (100% bypass patency).

Thus, hybrid method of treatment may be considered as an alternative to traditional surgical procedures and is the method of choice in patients with severe comorbidity. Hybrid method decreases the surgical trauma and facilitates the surgical technique.

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 4. – P. 31–36.

Несмотря на стремительное развитие хирургической техники, методов защиты головного мозга и внутренних органов, а также мониторинга состояния пациента, хирургическое лечение патологии грудной аорты по-прежнему связано с высокой периоперационной летальностью. Согласно литературным данным, наиболее высокий риск осложнений и летальности связан с наличием у пациента тяжелой сопутствующей патологии, кардиохирургическими вмешательствами или острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, а также возрастом старше 75 лет [1–3]. С внедрением гибридной методики у больных высокого хирургического риска появилась альтернатива лечения, сопоставимая по результатам с открытыми вмешательствами.

В статье представлен опыт использования гибридных технологий в лечении 64 пациентов с патологией грудной аорты с января 2009 г. по сентябрь 2014 г. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения для оценки эффективности применения гибридного метода у больных высокого хирургического риска.

Материал и методы

С января 2009 г. по сентябрь 2014 г. в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» проведено лечение 64 пациентов с патологией грудной аорты с использованием гибридных технологий. Операции проведены 33 (51,6%) пациентам с расслоением и 31 (48,4%) больному с аневризмой аорты. Средний возраст больных составил 61±8 года. Гибридная методика применялась для лечения больных с тяжелой сопутствующей патологией: проведено лечение 14 (21,9%) больных с хронической почечной недостаточностью, 31 (48,4%) пациента с сахарным диабетом, 41 (64,1%) больного с хронической обструктивной болезнью легких, а также 21 (32,8%) пациента с ишемической болезнью сердца. Гипертоническая болезнь была у 53 (82,8%) пролеченных больных (табл. 1). При этом истинные гибридные вмешательства (открытый этап и стентирование в течение суток) проведены в 34 случаях, этапные (в течение 2 нед) – в 21 случае и отсроченные (в течение 6 мес) – у 9 больных.

Таблица 1. Сопутствующая патология у пациентов, которым проведено гибридное лечение

Сопутствующая патология	Число пациентов	%
Хроническая почечная недостаточность	14	21,9
Сахарный диабет	31	48,4
Хроническая обструктивная болезнь легких	41	64,1
Ишемическая болезнь сердца	21	32,8
Гипертоническая болезнь	53	82,8

Техника хирургических вмешательств, применяемых в нашем центре

Переключение ветвей дуги аорты (дебранчинг) – метод заключается в протезировании или шунтировании ветвей дуги аорты с целью их переключения и освобождения необходимого участка аорты для дальнейшего стентирования. Частичный (субтотальный) дебранчинг предполагает переключение левой подключичной артерии и/или левой общей сонной артерии. Данный метод позволяет провести имплантацию стент-графта в зону посадки Z1 и Z2 (по классификации Mitchell [4]). Метод тотального дебранчинга заключается в переключении также брахиоцефального ствола, что позволяет произвести стентирование в зону Z0.

Подключично-сонный анастомоз: надключичным доступом производится мобилизация левых общей сонной и подключичной артерий. Последняя перевязывается в первом сегменте и пересекается с прошиванием культи артерии. Далее формируется анастомоз между левой подключичной и левой общей сонной артериями по типу «конец в бок».

Подключично-сонное шунтирование: аналогичным образом производится доступ к левой общей сонной и левой подключичной артериям. Формируется анастомоз по типу «конец в бок» между протезом и левой подключичной артерией, далее протез проводится под яремной веной и возвратным нервом к общей сонной артерии, где формируется анастомоз «конец в бок». При этом проксимальный сегмент левой подключичной артерии перевязывается. При невозможности ее перевязки (при недоступности артерии ввиду распространения аневризмы или обширной гематомы) производится эмболизация ее устья (при помощи окклюдера Amplatzer).

Сонно-сонное шунтирование: стандартным доступом на шее слева и справа выделяются общие сонные артерии. Формируется анастомоз по типу «конец в бок» между правой общей сонной артерией и протезом, далее протез проводится к левой общей сонной артерии (проксимально артерия перевязывается) и формируется анастомоз между протезом и левой общей сонной артерией по типу «конец в бок».

Тотальный дебранчинг производился через срединную стернотомию (или, редко, мини-стернотомию). При этом были использованы как бифуркационные протезы (в 3 случаях), так и протезы, сформированные интраоперационно перед основным этапом вмешательства (диаметром 12×8×8 мм). Таким образом, сначала формировали проксимальный анастомоз с восходящей аортой, далее поочередно накладывали анастомозы с брахиоцефальными ветвями (начиная с левой подключичной,

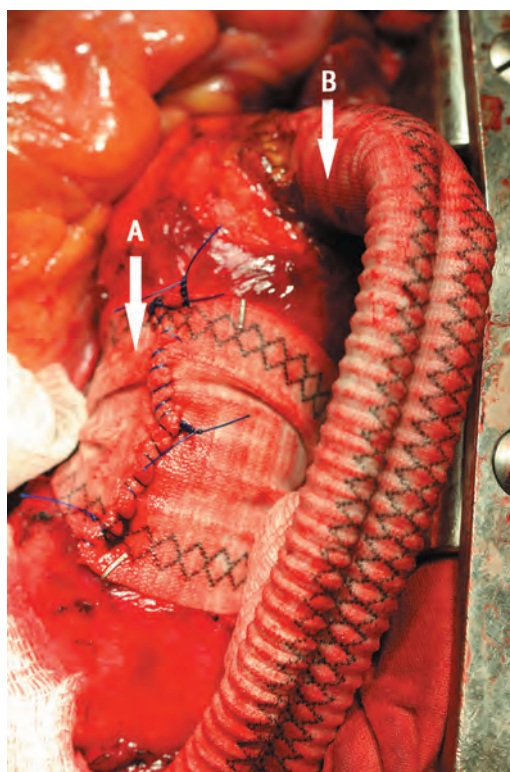
далее с левой общей сонной артерией и наконец с брахиоцефальным стволом).

Важно отметить, что в тех случаях, когда диаметр восходящей аорты (при отсутствии показаний к ее протезированию) превышал 40 мм, мы проводили ее ремоделирование путем формирования экзопротеза (см. рисунок).

Операция «замороженный хобот слона» (frozen elephant trunk – FET) является модифицированным вариантом операции H. Borst. В отличие от классической операции «хобот слона» протезирование восходящего отдела аорты и ее дуги с низведением свободного конца протеза в просвет нисходящей грудной аорты сочетается со стентированием нисходящей грудной аорты. Это позволяет снизить госпитальную летальность (10,2% при классической операции H. Borst и 6,4% при FET) [5]. Также можно использовать специальные гибридные протезы, проксимальная часть которых представлена линейным сосудистым протезом, а дистальная часть – стент-графтом (Thoraflex Hybrid, Vascutek, Scotland; E-vita Open Plus, JOTEC GmbH, Germany).

Таким образом, мы применяли методику операции «замороженный хобот слона» в 3 вариантах:

1) Операция H. Borst (с имплантацией брахиоцефальных ветвей в протез аорты на единой площадке либо с поочередным протезированием ветвей дуги аорты) с дальнейшей транспортировкой больного в рентгенэндоваскулярную операционную, где стентировалась нисходящая грудная аорта.



Тотальный дебранчинг с применением бифуркационного протеза. Экзопротезирование восходящего отдела аорты: А – экзопротез восходящей аорты; В – бифуркационный протез, имплантированный в нативную аорту, бранши протеза анастомозированы с левой общей сонной артерией и брахиоцефальным стволом

2) Интраоперационная установка гибридного протеза через открытую дугу аорты с дальнейшим раскрытием и фиксацией стента в нисходящей грудной аорте.

3) Установка в рентгенэндоваскулярной операционной интродьюсера и катетера для проведения стента в общую бедренную артерию. Далее больной переводится в кардиохирургическую операционную, где во время циркуляторного ареста стент-графт выводится в дугу аорты и под визуальным контролем его раскрывают и фиксируют.

Таким образом, всего за указанный период были проведены следующие вмешательства: переключение подключичной артерии в 24 (37,5%) случаях, субтотальный дебринг – в 12 (18,6%) и тотальный дебринг – в 18 (28,1%) случаях. У 2 больных тотальный дебринг проведен в сочетании с реваскуляризацией миокарда в бассейне пораженных артерий. Операция «замороженный хобот слона» проведена 10 (15,6%) больным, из них 3 случая – повторные операции после протезирования восходящего отдела аорты на первом этапе.

Результаты

Ближайшие результаты оценивали за госпитальный период, который варьировал у данных больных от 8 до 30 сут. Отдаленные результаты оценивались через 12 мес после вмешательства. Больным проводили мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с контрастированием всей аорты в госпитальном периоде (не ранее чем через 5–7 сут после вмешательства), а также им рекомендовалось проведение повторной МСКТ аорты через 3, 6 и 12 мес после операции (табл. 2).

У 2 (3,1%) пациентов по данным контрольной аортографии выявлен эндолик II типа ввиду заполнения ложного канала через нетромбировавшиеся межреберные артерии. При повторной МСКТ грудной аорты через 1 мес подтекание отсутствовало. Эндолик III типа развился у 1 (1,6%) больного после протезирования восходящего от-

дела и дуги аорты, субтотального дебринга и стентирования грудной аорты в связи с дефектом стент-графта, что потребовало постановки дополнительного стент-графта. Еще у 1 больного во время процедуры стентирования развились симптомы транзиторной ишемической атаки, которые полностью исчезли в течение 3 ч после вмешательства. У 1 пациента на 7-е сутки после операции Н. Borst и стентирования развился преходящий парапарез с полным восстановлением через 6 ч после постановки спинального дренажа и эвакуации ликвора. У 1 больной (с лучевой терапией по поводу рака молочной железы в анамнезе) после тотального дебринга развилась дегисценция грудины – заживление раны после рестернотомии. Лимфорей из доступа к левой подключичной артерии после частичного дебринга возникла у 1 больного.

Госпитальная летальность при гибридных вмешательствах составила 4,7% (3 пациента). 1 больной умер на 9-е сутки после субтотального дебринга и последующего стентирования грудной аорты в результате ретроградного расслоения восходящей аорты и ее разрыва. У 2 пациентов смерть наступила в результате прогрессирующей полиорганной недостаточности: у первого больного после тотального дебринга и стентирования дуги и нисходящей аорты, которое выполнялось в экстренном порядке у больного с аортотрахеальным свищем и профузным кровотечением, у второй пациентки – после повторной операции репротезирования восходящего отдела и дуги аорты по методике Н. Borst и стентирования нисходящей грудной аорты). Однолетняя выживаемость у выписанных больных составила 100%. Проходимость переключенных ветвей дуги аорты через 1 год после вмешательства равна 100%.

Обсуждение

Гибридные вмешательства являются перспективным направлением современной сердечно-сосудистой хирургии в целом и хирургии патологии аорты в частности.

Таблица 2. Частота осложнений у больных, которым было проведено гибридное лечение патологии грудной аорты в РНЦХ

Осложнение	Число пациентов	%
Госпитальная летальность	3	4,7
после субтотального дебринга	1/12	8,3
после тотального дебринга	1/18	5,56
после «замороженного хобота слона»	1/10	10
Эндолики	3	6,25
Транзиторная ишемическая атака	1	1,56
Инсульт	0	0
Преходящий парапарез	1	1,56
Дегисценция грудины	1	1,56
Лимфорей из надключичного доступа	1	1,56

По данным Marullo и соавт., в серии исследований пациентов с расслоением аорты I типа по DeBakey, которым была проведена процедура протезирования восходящего отдела и дуги аорты с дебрингом и последующим эндоваскулярным лечением, госпитальная летальность составила 4,2%, при этом 2-летняя выживаемость достигла 92,1±7,9%, а тромбоз ложного канала наблюдался в 95,6% случаев [6]. При сравнении результатов использования метода «замороженного хобота слона» и процедуры дебринга с последующим стентированием дуги и нисходящей аорты Lee и соавт. получили следующие данные: в обеих группах частота развития осложнений была схожа, 30-дневная летальность после первого этапа составила 13,5% в группе дебринга и 9,5% после процедуры FET, после второго этапа – 3,7 и 12,5% соответственно. Однолетняя выживаемость составила 71,6% после дебринга с последующим стентированием и 73,1% после FET [7]. Согласно данным Bavaria и соавт., суммарная 3-летняя выживаемость после гибридного лечения составляет 87% после гибридных операций II типа и 55% после операций I типа (гибридные операции III типа не были включены в исследование) [8].

Однако, несмотря на очевидные достоинства данного метода лечения, существует ряд вопросов, которые требуют пристального внимания хирургов. Частота осложнений при различных видах гибридных вмешательств на грудной аорте представлена в табл. 3. Одним из них являются эндолики. Известно, что эндолик может привести к росту диаметра ложного канала, миграции стент-графта, ретроградному расслоению аорты, а также к ее разрыву.

Согласно данным Tsagakis и соавт., при использовании гибридного протеза E-vita Open Plus эндолики развились в 9,7% случаев (эндолик Ia типа у 1 больного и Ib – у 3), что в последующем потребовало проведения эндоваскулярного (у 3 пациентов) и хирургического (у 1 пациента) лечения [9]. Также опасным осложнением является ишемия спинного мозга, факторами риска ее развития являются возраст пациента (старше 75 лет) [10], имплантация дистального участка стент-графта ниже Th₇ позвонка [11], наличие веретенообразной аневризмы [12] и хирургические вмешательства в брюшной полости в анамнезе [11]. Другим грозным осложнением является инсульт, который может развиваться как в результате эмболии, так и вследствие ишемии, при этом известно, что переключение левой подключичной артерии перед эндоваскулярным этапом лечения позволяет снизить частоту развития инсульта заднего мозгового бассейна (ишемического генеза) с 5,5 до 1,2% [13]. Для реваскуляризации левой подключичной артерии (ПКА) используются методы, изначально разработанные для лечения ее стеноза или окклюзии: транспозиция левой ПКА ОСА и общесонно-подключичное шунтирование, причем проксимальный сегмент левой ПКА дополнительно прошивается и перевязывается с целью предотвращения эндолика II типа. Еще одной проблемой гибридной хирургии аорты является проходимость переключенных брахиоцефальных ветвей. По данным различных авторов, частота развития окклюзии ветвей после дебринга составляет 1,9–4% [14, 15].

Наш опыт подтверждает, что гибридные операции по результатам сопоставимы с традиционным

Таблица 3. Частота осложнений при различных видах гибридных вмешательств на грудной аорте (литературные данные)

Автор	Год	Количество пациентов	Госпитальная летальность	Инсульт	Ишемия спинного мозга	Эндолики
<i>Гибридные операции I и II типа по Bavaria</i>						
Chan	2009	16	0	3 (18,75%)	0	3 (18,75%)
Kurimoto	2009	104	8 (7,7%)	5 (4,9%)	3 (2,9%)	0
Kotelis	2009	88	17 (19%)	3 (3,4%)	1 (1,1%)	23 (26%)
Canaud	2009	34	7 (20,4%)	3 (6,8%)	2 (4,5%)	7 (15,9%)
Hughes	2009	28	0	0	1 (3,6%)	5 (17,8%)
Da Rocha	2009	32	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0	0
Younes	2010	35	2 (5,7%)	8 (23%)	0	0
Xydas	2010	9	1 (11%)	0	0	0
Donas	2010	20	3 (15%)	3 (15%)	0	0
Bavaria	2013	36	3 (8%)	3 (8%)	7 (20%)	0
<i>Гибридные операции III типа по Bavaria</i>						
di Bartolomeo	2009	34	2 (6%)	0	3 (8,8%)	6 (17,6%)
Uchida	2009	58	1 (1,7%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)	1/50 (2%)
Uchida	2009	65	3 (4,6%)	0	0	1 (1,53%)
Sun	2009	107	5 (4,67%)	3 (2,8%)	3 (2,8%)	0
Tsagakis	2009	41	3 (7%)	5 (12%)	0	4 (9,7%)
Pochettino	2009	36	5 (14%)	1 (3%)	3 (8%)	0
Shimamura	2009	69	5 (7,2%)	4 (5,8%)	2 (2,9%)	6 (8,6%)

хирургическим лечением патологии грудной аорты. Транзиторная ишемическая атака развилась у 1 из 64 больных (1,56%), частота развития инсультов составила 0% (в то время как при протезировании дуги аорты частота инсультов достигает 4,4%, а при протезировании нисходящей грудной аорты – 4%) [16, 17]. Преходящий парализованный развился у 1,56% больных. При этом при протезировании нисходящей грудной аорты парализованный возникают в 3% случаев [17], а при протезировании дуги аорты частота развития ишемического повреждения спинного мозга составляет 3,4% [18]. Подтекание было выявлено у 3 (6,25%) пациентов: эндолик II типа у 2 больных и III типа у 1 пациента. По литературным данным, частота развития эндоликов варьирует от 2 до 26% [19].

Литература

1. Ergin M.A., Galla J., Lansman S.L. et al. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta: determinants of stroke and early mortality // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1994. – Vol. 107. – P. 788–799.
2. Estrera A., Miller C., Porat E. et al. Staged repair of extensive aortic aneurysms // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74. – P. S1803–1805.
3. Svensson L.G., Crawford E.S., Hess K.R. et al. Deep hypothermia with circulatory arrest. Determinants of stroke and early mortality in 656 patients // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1993. – Vol. 106. – P. 19–31.
4. Mitchell R.S., Ishimaru S., Ehrlich M.P. et al. First International Summit on Thoracic Aortic Endografting: roundtable on thoracic aortic dissection as an indication for endografting // J. Endovasc. Ther. – 2002. – Vol. 9. – P. II98–105.
5. Ius F., Hagl C., Haverich A. et al. Elephant trunk procedure 27 years after Borst: what remains and what is new? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2011. – Vol. 40. – P. 1–11.
6. Marullo A.G., Bichi S., Pennetta R.A. et al. Hybrid aortic arch debranching with staged endovascular completion in DeBakey type I aortic dissection // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 90, N 6. – P. 1847–1853.
7. Lee C.W., Beaver T.M., Klodell C.T. Jr et al. Arch debranching versus elephant trunk procedures for hybrid repair of thoracic aortic pathologies // Ann. Thorac. Surg. – 2011. – Vol. 91, N 2. – P. 465–471.
8. Vallabhajosyula P., Szeto W., Bavaria J. et al. Type I and Type II hybrid aortic arch replacement: postoperative and mid-term outcome analysis // Ann. Cardiothorac. Surg. – 2013. – Vol. 2, N 3. – P. 280–287.
9. Tsagakis K., Kamler M., Kuehl H. et al. Avoidance of proximal endoleak using a hybrid stent graft in arch replacement and descending aorta stenting // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 88. – P. 773–780.
10. Miyairi T., Kotsuka Y., Ezure M. et al. Open stent-grafting for aortic arch aneurysm is associated with in-

creased risk of paraplegia // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74. – P. 83–89.

Заключение

Гибридный метод лечения патологии грудной аорты является альтернативой традиционному хирургическому лечению и методом выбора у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. При этом он уменьшает объем хирургической травмы и сокращает время и трудоемкость операции.

11. Flores J., Kuniyama T., Shiya N. et al. Extensive deployment of the stented elephant trunk is associated with an increased risk of spinal cord injury // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006. – Vol. 131. – P. 336–342.
12. Usui A., Fujimoto K., Ishiguchi T. et al. Cerebrospinal dysfunction after endovascular stent-grafting via a median sternotomy: the frozen elephant trunk procedure // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74. – P. S1821–1824.
13. Fezzor R.J., Martin T.D., Hess P.J. et al. Risk factors for perioperative stroke during thoracic endovascular aortic repairs (TEVAR) // J. Endovasc. Ther. – 2007. – Vol. 14. – P. 568–573.
14. Geisbusch P., Kotelis D., Muller-Eschner M. et al. Complications after aortic arch hybrid repair // J. Vasc. Surg. – 2011. – Vol. 53. – P. 935–941.
15. De Rango P., Cao P., Ferrer C. et al. Aortic arch debranching and thoracic endovascular repair // J. Vasc. Surg. – 2014. – Vol. 59. – P. 107–114.
16. Okada K., Omura A., Kano H. et al. Recent advancements of total aortic arch replacement // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2012. – Vol. 144. – P. 139–145.
17. Белов Ю.В., Чарчян Э.Р. Хирургическое лечение дистальных расслоений аорты // Ангиол. и сосуд. хир. – 2010. – № 4. – С. 155–164.
18. Kulik A., Castner C.F., Kouchoukos N.T. Outcomes after total aortic arch replacement with right axillary artery cannulation and a pre-sewn multibranched graft // Ann. Thorac. Surg. – 2011. – Vol. 92, N 3. – P. 889–897.
19. Ius F., Hagl C., Haverich A. et al. Elephant trunk procedure 27 years after Borst: what remains and what is new? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2011. – Vol. 40. – P. 1–12.
20. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Мкртчян А.Н. и др. Аневризма дуги аорты с распространением на ее перешеек: существует ли оптимальный подход к тактике хирургического лечения и технике операции? // Кардиология и серд.-сосуд. хир. – 2010. – № 4. – С. 36–40.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАЦИИ СОННО-ПОДКЛЮЧИЧНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕРВОГО СЕГМЕНТА ПОДКЛЮЧИЧНОЙ АРТЕРИИ

А.В. Гавриленко^{1,2}, В.А. Иванов³, А.В. Ку克林¹, Н.Н. Аль-Юсеф²

¹ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

³ ФГКУ «Третий ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Центр эндоваскулярной хирургии, Москва

Материал и методы. В исследование вошли 110 больных со стенозами первой порции подключичной артерии (ПКА). 1-ю группу составили 55 (50%) больных, которым было выполнено сонно-подключичное шунтирование. Степень стеноза варьировала от 65 до 95% ($p>0,05$), окклюзия ПКА отмечена у 28 пациентов ($p<0,05$), постоянный стил-синдром наблюдался у 39 пациентов ($p>0,05$). Сопутствующая кардиальная патология наблюдалась у 30 (55%) больных, инсульт в анамнезе – у 1 (2%) пациента. 2-я группа – 55 (50%) больных, которым были выполнены эндоваскулярные вмешательства. Степень стеноза варьировала от 65 до 95%, окклюзия ПКА отмечена у 8 пациентов. Постоянный стил-синдром наблюдался у 36 пациентов, сопутствующая кардиальная патология – у 28 (51%) больных, инсульт в анамнезе – у 8 (15%) пациентов ($p<0,05$).

Результаты. В 1-й группе через 6 мес после операции из 41 наблюдения тромбоз шунта выявлен у 2 пациентов. Через 2 года из 36 наблюдений тромбоз выявлен у 7 пациентов. Через 5 лет из 19 наблюдений тромбоз выявлен у 6. Более чем через 5 лет из 11 наблюдений тромбоз выявлен у 6. Во 2-й группе через 6 мес после операции из 46 наблюдений стент перестал функционировать у 8 пациентов. Через 2 года из 41 наблюдения у 21 пациента отмечен тромбоз. Через 5 лет из 20 наблюдений тромбоз выявлен у 16. Из 7 наблюдений более чем через 5 лет стент перестал функционировать у 6.

Заключение. В отдаленном послеоперационном периоде операция сонно-подключичного шунтирования оказалась эффективнее.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 37–41.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Аль-Юсеф Надим Наср – соискатель кафедры сердечно-сосудистой хирургии № 1 им. акад. Б.В. Петровского Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
E-mail: nadeem@yandex.ru

Статья подготовлена по докладу, представленному на XXIX Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (июнь 2014 г., Рязань, Россия)

Ключевые слова:

подключичная артерия, стил-синдром, сонно-подключичное шунтирование, стентирование подключичной артерии, отдаленные результаты

Comparative evaluation of the results of carotid-subclavian bypass and endovascular therapy for lesions in the first segment of the subclavian artery

A.V. Gavrilenko^{1,2}, V.A. Ivanov³, A.V. Kuklin¹, N.N. Al-Yousef²

¹ Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ The Third Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky of Russian Ministry of Defense, Center for Endovascular Surgery, Moscow

CORRESPONDENCE

Al-Yousef Nadim Nasr – Competitor of the Department of Cardio Vascular Surgery # 1 named after Acad. B.V. Petrovsky of Institute Professional Education of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
E-mail: nadeem@yandex.ru

Materials and methods. The study included 110 patients with the first segment of the subclavian artery stenosis. The first group consisted of 55 (50%) patients who underwent carotid-subclavian bypass. The degree of stenosis ranged from 65 to 95% ($p>0.05$), 28 patients with subclavian artery occlusion ($p<0.05$), 39 patients with permanent steal syndrome ($p>0.05$), 30 (55%) patients with concomitant cardiac pathology, 1 (2%) patient with a history of stroke. The second group included 55 (50%) patients who underwent endovascular intervention. The degree of stenosis ranged from 65 to 95%, 8 patients with subclavian artery occlusion, 36 patients with permanent steal syndrome, 28 (51%) patients with concomitant cardiac pathology, 8 (15%) patients with a history of stroke ($p<0.05$).

Keywords:

subclavian artery, steal syndrome, carotid-subclavian bypass, subclavian artery stenting, long-term postoperative results

Results. In the first group shunt thrombosis was detected in 2 patients out of 41 observations 6 months after the surgery. After 2 years shunt thrombosis was detected in 7 patients out of 36 observations. After 5 years shunt thrombosis was detected in 6 patients out of 19 observations. In more than 5 years shunt thrombosis was detected in 6 patients out of 11 observations. In the second group stent ceased to function in 8 patients out of 46 observations 6 months after the surgery. After 2 years thrombosis was detected in 21 patients out of 41 observations. After 5 years thrombosis was detected in 16 patients out of 20 observations. In more than 5 years stent ceased to function in 6 patients out of 7 observations.

Conclusion. In the late postoperative period carotid-subclavian bypass has proved to be more effective.

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 4. – P. 37–41.

Профилактика и лечение острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) является важнейшей медико-социальной проблемой и имеет большое социально-экономическое значение [1, 2]. В настоящее время в России инсульт ежегодно развивается у 450 000 человек, из них примерно 35% умирают в остром периоде заболевания, при этом частота ишемического инсульта составляет до 80–85%. Заболеваемость инсультом составляет 2,5–3,0 случая на 1000 населения в год [3].

Для профилактики ишемического инсульта операция сонно-подключичного шунтирования применяется с 1966 г. [4], а стентирование подключичной артерии – с середины 1980-х гг. [6–11].

Симптомный стеноз проксимального сегмента подключичной артерии (ПКА) – намного более редкое патологическое состояние, чем стеноз внутренней сонной артерии (ВСА). Реваскуляризирующие операции по поводу стенозов ПКА составляют лишь 4,6% от количества каротидных эндартерэктомий (КЭЭ) [5, 12]. До настоящего времени в литературе нет данных о наличии проспективных рандомизированных исследований, в которых сравнивались бы эффективность и отдаленные результаты разных методов лечения проксимальных поражений ПКА, и не решен вопрос об оптимальном лечении таких поражений. Первоначально симптомные поражения ПКА, сопровождаемые вертебробазилярной недостаточностью и/или ишемией верхней конечности, лечили путем открытых реконструктивных вмешательств. Однако трансторакальные вмешательства сопровождались высокой частотой ос-

ложнений и летальности [13]. В связи с этим были разработаны и получили широкое распространение экстраторакальные операции – подключично-сонная транспозиция (ПСТ), сонно-подключичное шунтирование (СПШ). ПСТ, описанная J.C. Parrot в 1964 г., – это оптимальная операция с отдаленной проходимостью анастомоза 90–100% [12]. Тем не менее из-за анатомических особенностей залегания ПКА все реконструктивные операции по поводу проксимальных поражений последней являются тяжелыми и технически сложными [14]. В связи с этим все более популярными в лечении стенооокклюзирующих поражений проксимального сегмента ПКА становятся эндоваскулярные методы (транслуминальная баллонная ангиопластика со стентированием или без него), впервые описанные в 1980 г. [15]. Несмотря на 30-летний опыт эндоваскулярных вмешательств при поражениях ПКА, до настоящего времени нет исследований, доказывающих преимущество стентирования перед баллонной ангиопластикой [10–15]. В 1989 г. С. Farina и соавт. опубликовали работу, в которой сравнивали результаты баллонной ангиопластики (БАП) без стентирования с СПШ [19]. Через 3 года после БАП проходимость составила 54% (21 наблюдение), после СПШ – 87% (15 наблюдений). Практически аналогичные результаты были получены в 2007 г. А.Ф. Aburahma и соавт. [18]. По данным литературы, проходимость шунтов и анастомозов после открытых реконструкций по поводу поражений проксимального сегмента подключичной артерии варьирует от 80 до 100% [10–12]. По данным K. Linné и соавт., сравнивавших результаты открытых опе-

раций (34 больных) с результатами стентирования проксимального сегмента ПКА (40 больных, из них 62,5% с окклюзиями ПКА) в 2008 г., 5-летняя проходимость успешной операции стентирования ПКА составила 95%. В 12 (30%) случаях не удалось провести реканализацию окклюзии, и больным была произведена операция СПШ, в 2 случаях наблюдали тромбоз стента в течение первого месяца после вмешательства. За время наблюдения (52,6 мес) нарушения проходимости после СПШ не наблюдалось [20]. Авторы делают вывод, что при стенозе ПКА следует отдавать предпочтение эндоваскулярному лечению, а при окклюзиях проводить открытую реконструкцию – операцию ПСТ. По данным других исследований, первичная проходимость после БАП стенозов ПКА варьирует от 80 до 100%, в то время как БАП при окклюзиях – 20–50% [16, 17]. С введением в практику стентирования ПКА [9] проходимость после реваскуляризации проксимальных окклюзий ПКА возросла до 70–100% [10]. J.P. de Vries и соавт. в 2005 г. описали 5-летнюю первичную проходимость после БАП со стентированием или без него, которая составила 89% [10]. По данным мультицентрового исследования, проведенного в Японии, 5-летняя проходимость после стентирования проксимального сегмента ПКА у 320 больных с симптомными поражениями составила 99% [16]. Стентирование ПКА необходимо в случаях эндоваскулярного лечения окклюзий ПКА, диссекций, выраженных резидуальных стенозов после БАП. Однако некоторые авторы рекомендуют проводить первичное стентирование во всех случаях для достижения лучшей проходимости и снижения количества повторных вмешательств [16, 17].

В данный момент не существует определенного алгоритма ведения пациентов с поражением ПКА.

В своей работе мы изучали результаты лечения вертебробазилярной недостаточности, обусловленной поражением ПКА, а также сравнивали эндоваскулярные методы лечения с классической операцией СПШ.

Материал и методы

В исследование вошли 110 пациентов (87 мужчин и 23 женщины, средний возраст 57 лет) с поражением ПКА.

1-я группа пациентов была набрана в отделении хирургии сосудов РНЦХ им. Б.В. Петровского, 2-я группа – в Центре эндоваскулярной хирургии Третьего ЦВКГ им. А.А. Вишневского.

В 1-ю группу вошли 55 пациентов, которым была выполнена операция СПШ синтетическим протезом.

Во 2-й группе 55 пациентам было выполнено стентирование ПКА.

Всем пациентам 1-й группы до операции было выполнено УЗДС артерий дуги аорты, 14 из них также была выполнена МР-ангиография. Всем пациентам 2-й группы была выполнена ангиография.

Средний возраст больных в обеих группах различался недостоверно. В 1-й группе больных количество окклюзий выше, чем у больных 2-й группы. Сопутствующая кардиальная патология у больных в обеих группах приблизительно одинакова. Во 2-й группе количество ОНМК в анамнезе преобладает.

Успех той или иной операции определялся:

- 1) контрольным исследованием (УЗДС или ангиография);
- 2) устранением симптомов вертебробазилярной недостаточности;
- 3) определением пульса на стороне поражения;
- 4) устранением градиента АД.

Сроки обследования больных:

• 6 мес после операции:

1-я группа – 41 больной, 2-я группа – 46 больных;

• 2 года после операции:

1-я группа – 36 больных, 2 группа – 41 больной;

• 5 лет после операции:

1-я группа – 19 больных, 2 группа – 20 больных;

• более 5 лет после операции:

1-я группа – 11 больных, 2 группа – 7.

Количество оцененных случаев в разные сроки после операции представлено на рис. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов по группам

Параметр	1-я группа (n=55) (шунтирование)	2-я группа (n=55) (стентирование)	p
Мужской пол	44 (80%)	43 (78%)	>0,05
Возраст	56 (38–72)	60 (44–78)	>0,05
Сопутствующая кардиальная патология	30 (54,5%)	27 (49%)	>0,05
Инсульт в анамнезе	1 (1,8%)	8 (14,5%)	<0,05
Окклюзия	28 (51%)	8 (14,5%)	<0,05
Стеноз	27 (49%)	47 (85,5%)	>0,05
Постоянный стил-синдром	36 (65%)	39 (71%)	>0,05
Промежуточный стил-синдром	19 (35%)	16 (29%)	>0,05
Поражение слева	49 (89%)	47 (85,5%)	>0,05
Поражение справа	6 (11%)	8 (14,5%)	>0,05

Рис. 1.

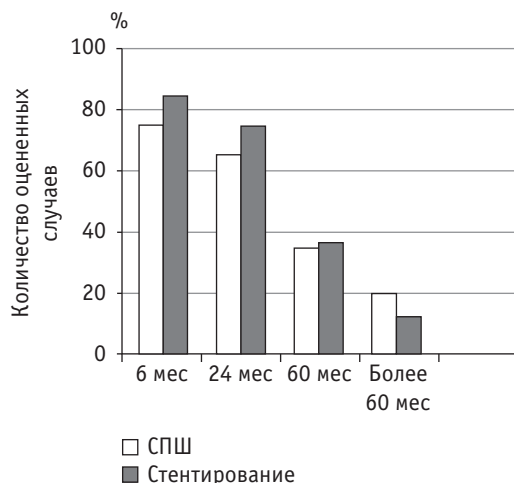
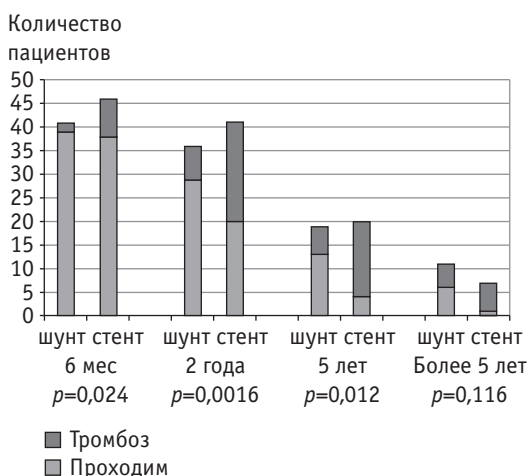


Рис. 2. Количество функционирующих стентов и шунтов на разных сроках после операции



Анализ результатов

Технический успех выполнения операции в обеих группах составил 100%. В госпитальном периоде в 1-й группе наблюдались 4 случая осложнений: 2 острых инфаркта миокарда (у пациентов с ишемической болезнью III ст.), ателектаз легкого и паралич диафрагмального нерва. Во 2-й группе наблюдались 2 случая осложнений – дистальная эмболия и ложная аневризма бедренной артерии. Все осложнения были устранены в послеоперационном периоде. Летальных исходов и инсультов не наблюдалось ни в одной из групп. Эффект операции в 1-й и во 2-й группах был достигнут в 100% случаев.

Литература

1. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М: Медицина, 1997. – С. 11–15.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журн. неврол. и психиатр. (приложение «Инсульт»). – 2003. – № 8. – С. 4–9.

Через 6 мес после операции у 2 пациентов 1-й группы был обнаружен тромбоз шунта, у обоих пациентов в анамнезе была мерцательная аритмия. Во 2-й группе из 46 пациентов стент перестал функционировать у 8 пациентов, у 6 из них до операции было окклюзия подключичной артерии.

Через 2 года после операции из 36 пациентов 1-й группы шунт функционировал у 29, во 2-й группе ретромбоз наблюдался у 21 пациента.

Через 5 лет после операции тромбоз шунта наблюдалась у 6 пациентов из 19 наблюдаемых 1-й группы, во 2-й группе из 20 наблюдений стент функционировал у 4 пациентов.

Более чем через 5 лет после операции есть данные о проходимости шунта у 6 из 11 наблюдаемых пациентов 1-й группы, в то время как из 7 наблюдаемых пациентов 2-й группы стент функционировал только у 1. Количество функционирующих стентов и шунтов на разных сроках после операции представлено на рис. 2.

Таким образом, отдаленные результаты лечения стеноза первого сегмента подключичной артерии оказались лучше у пациентов 1-й группы.

Таблица 2. Данные о продолжительности операции и госпитализации

Параметр	Операция	
	сонно-подключичное шунтирование	стентирование подключичной артерии
Койко-день	15±3	8±2
Продолжительность	2 ч±32 мин	40 ч±12 мин

Продолжительность эндоваскулярной операции является большим преимуществом для больных с высоким риском проведения длительной анестезии. Но, как выяснилось, при окклюзии ПКА, когда необходима реканализация перед стентированием, эффект от эндоваскулярной операции сохранился в течение более чем 6 мес всего у 25% больных.

В заключение можно сказать, что обе операции эффективны и относительно безопасны при лечении стеноза ПКА. При окклюзии ПКА следует отдавать предпочтение СПШ, при тяжелой сопутствующей патологии – стентированию ПКА.

3. Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. – М., 2009. – С. 288.

4. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. – М.: Медицина, 1979. – С. 84–98.

5. Гавриленко А.В., Иванов В.А., Кузлин А.В. Непосредственные результаты операции сонно-подключичного шунтирования и эндоваскулярных методов лечения

при стенозе первого сегмента подключичной артерии // Анналы хирургии. – 2014. – № 2. – С. 24–28.

6. Hebrang A., Maskovic J., Tomac B. Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian arteries: long-term results in 52 patients // AJR Am. J. Roentgenol. – 1991. – Vol. 156. – P. 1091–1094.

7. Motarjeme A. Percutaneous transluminal angioplasty of supra-aortic vessels // Endovasc. Surg. – 1996. – Vol. 3. – P. 171–181.

8. Henry M., Amor M., Henry I. et al. Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian arteries // Endovasc. Surg. – 1999. – Vol. 6. – P. 33–41.

9. Rodriguez-Lopez J., Werner A., Martinez R. et al. Stenting for atherosclerotic occlusive disease of the subclavian artery // Ann. Vasc. Surg. – 1999. – Vol. 13. – P. 254–260.

10. De Vries J.P., Jager L.C., van den Berg J.C. et al. Durability of percutaneous transluminal angioplasty for obstructive lesions of proximal subclavian artery: long-term results // Vasc. Surg. – 2005. – Vol. 41. – P. 19–23.

11. Woo E.Y., Fairman R.M., Velazquez O.C. et al. Endovascular therapy of symptomatic innominate-subclavian arterial occlusive lesions // Vasc. Endovasc. Surg. – 2006. – Vol. 40. – P. 27–33.

12. Sterpetti A.V., Schultz R.D., Farina C., Feldhaus R.J. Subclavian artery revascularization: a comparison between carotid subclavian artery bypass and subclavian-carotid transposition // Surgery. – 1989. – Vol. 106. – P. 624–631.

13. Crawford E.S., De Bakey M.E., Morris G.C., Howell J.F. Surgical treatment of occlusion of the innominate, common carotid, and subclavian arteries: a 10 year experience // Surgery. – 1969. – Vol. 65. – P. 17–31.

14. Domenig C., Linni K., Mader N. et al. Subclavian to carotid artery transposition: medial versus lateral approach // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2008. – Vol. 35. – P. 551–557.

15. Bachman D.M., Kim R.M. Transluminal dilatation for subclavian steal syndrome // AJR Am. J. Roentgenol. – 1980. – Vol. 135. – P. 995–996.

16. Motarjeme A., Keifer J.W., Zuska A.J., Nabani P. Percutaneous transluminal angioplasty for treatment of subclavian steal // Radiology. – 1985. – Vol. 155. – P. 611–613.

17. Selby J.B., Matsumoto A.H., Tegtmeyer C.J. et al. Balloon angioplasty above the aortic arch: intermediate and long term results // AJR Am. J. Roentgenol. – 1993. – Vol. 160. – P. 631–635.

18. Aburahma A.F., Robinson P.A. et al. Brachiocephalic revascularization: a comparison between carotid-subclavian artery bypass and axillo-axillary artery bypass // Surgery. – 1992. – Vol. 112, N 1. – P. 84–91.

19. Farina C., Mingoli A., Schultz R.D. et al. Percutaneous transluminal angioplasty versus surgery for subclavian artery occlusive disease // Am. J. Surg. – 1989. – Vol. 158. – P. 511–514.

20. Linni K., Ugurluoglu A., Mader N. et al. Endovascular management versus surgery for proximal subclavian artery lesions // Ann. Vasc. Surg. – 2008. – Vol. 22, N 6. – P. 769–775.

ВЛИЯНИЕ СОХРАНЕННЫХ НЕРВОВ КАРОТИДНОГО СИНУСА НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ И ЦЕНТРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СОННЫХ АРТЕРИЯХ

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Борсук Денис Александрович –
кандидат медицинских наук,
исполнительный директор
Евро-Азиатской ассоциации
ангиологов и сосудистых
хирургов (кафедра хирургии
факультета дополнительного
профессионального образования
ГБОУ ВПО «Южно-Уральский
государственный медицинский
университет» Минздрава России)
(Челябинск)
E-mail: borsuk-angio@mail.ru

Статья подготовлена
по докладу, представленному
на XXIX Международной
конференции Российского
общества ангиологов и сосудистых
хирургов (июнь 2014 г., Рязань,
Россия)

Ключевые слова:

каротидная
эндартэктомия, нервы
каротидного синуса,
артериальная гипертензия,
ритмокардиография

А.А. Фокин, Д.А. Борсук

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Актуальность. Одним из доминантных факторов риска развития после операций на сонных артериях таких осложнений, как острый инфаркт миокарда, гиперперфузионный синдром и его последствия, послеоперационные гематомы является колебание центральной гемодинамики, особенно со склонностью к артериальной гипертензии.

Цель работы: оценить степень влияния повреждения нервов каротидного синуса при скелетизации бифуркации общей сонной артерии на развитие артериальной гипертензии после каротидных реконструкций и сопоставить клинические данные с результатами нейрофизиологического исследования – ритмокардиографии.

Материал и методы. Ретроспективному анализу подвергнуты истории болезни 310 пациентов. Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 177 пациентов, у которых при выделении ВСА нервы каротидного синуса пересекались. Во 2-ю группу вошли 133 пациента, у которых нервы каротидного синуса были сохранены. Второй частью исследования стала проспективная оценка периферической вегетативной регуляции у 13 пациентов 1-й и у 17 больных 2-й группы с помощью высокоточного анализа вариабельности сердечного ритма.

Результаты. В 1-й послеоперационный день во 2-й группе, где нервы каротидного синуса были сохранены, все показатели артериального давления (систолическое, диастолическое, пульсовое), а также частота сердечных сокращений были значительно ниже, чем в 1-й группе ($p < 0,05$) с тенденцией к восстановлению к 3-му дню. Это привело к снижению количества осложнений в послеоперационном периоде. У пациентов с сохраненными нервами каротидного синуса при ритмокардиографии отмечена более низкая активность симпатической и более высокая активность парасимпатической системы.

Заключение. Выполнение гломус-сохраняющих операций на сонных артериях снижает риск развития послеоперационной артериальной гипертензии и количество осложнений раннего послеоперационного периода.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 42–46.

The influence of preserved carotid sinus nerves on vegetation regulation and central hemodynamic after carotid reconstructions

A.A. Fokin, D.A. Borsuk

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

CORRESPONDENCE

Borsuk Denis A. – MD, Executive
Director of the Euro-Asian
Association of Angiology and
Vascular Surgery (Department
of Surgery, Faculty of Additional
Professional Education, South
Ural State Medical University)
(Chelyabinsk)

Relevance. One of the most important risk factor after carotid reconstructions of acute myocardial infarction, hyperperfusion syndrome, postoperative hematomas is arterial hypertension.

Aim: to investigate the influence of carotid sinus nerves damage on postoperative arterial hypertension after carotid reconstructions and to compare clinical results with data of rhythmocardiography.

Material and methods: the retrospective analyze of treatment of 310 patients have done. The patients were divided into two groups. The first group included 177 patients with intersected carotid sinus nerves. The second group included 133 patients with preserved carotid sinus nerves. The second part of our study was a prospective evaluation of peripheral autonomic regulation of 13 patients from first group and 17 patients from

second group by high-precision analysis of heart rate variability.

Results. On the first postoperative day in the group where the carotid sinus nerves were kept all the blood pressure (systolic, diastolic, pulse pressure), and heart rate were significantly lower than in the other group ($p < 0.05$), with a tendency to restore on the 3rd day. This reduced number of postoperative complications. In patients with preserved carotid sinus nerves by rhythmocardiography marked lower sympathetic activity and higher activity of the parasympathetic system.

Conclusion. The implementation of glomus-preserving operations on the carotid arteries reduces the risk of postoperative hypertension and complications of early postoperative period.

Keywords:

carotid endarterectomy, carotid sinus nerves, hypertension, rhythmocardiography

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 4. – P. 42–46.

Хирургическое лечение гемодинамически значимых стенозов внутренних сонных артерий (ВСА) доказало свою эффективность в ряде крупных международных исследований. Несмотря на различные тенденции в смене ориентиров в лечении пациентов с каротидной патологией за последние годы, каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) остается наиболее обоснованным и надежным методом профилактики ишемического инсульта как у симптомных, так и у асимптомных пациентов [1]. На сегодняшний день неврологические осложнения из-за дефекта оперативного пособия встречаются достаточно редко. В противоположность этому реальную угрозу представляют такие осложнения, как острый инфаркт миокарда, гиперперфузионный синдром, послеоперационные гематомы с вторичной нейропатией черепно-мозговых нервов, с которыми может столкнуться любой хирург независимо от уровня оперативной техники. Ведущим фактором риска развития вышеперечисленных осложнений является колебания центральной гемодинамики, особенно со склонностью к артериальной гипертензии, которая встречается в 19–64% случаев после КЭАЭ [2, 3].

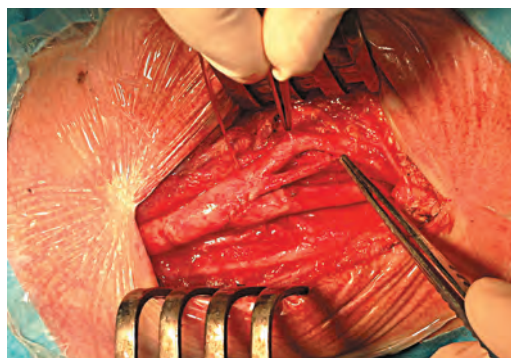
В последнее время был опубликован ряд работ, свидетельствующих о том, что сохранение нервов каротидного синуса при реконструкциях бифуркации сонных артерий способствует более гладкому течению послеоперационного периода, в первую очередь за счет более управляемого артериального давления [4, 5]. Логичным объяснением этого является более низкое адренергическое влияние на регуляцию сосудистого тонуса у этих пациентов [6].

Цель данной работы – изучить гемодинамические особенности и периферическую вегетатив-

ную дисрегуляцию в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных на сонных артериях, в зависимости от сохранения или повреждения нервов каротидного синуса.

Материал и методы

Ретроспективному анализу подвергнуты истории болезни 310 пациентов, оперированных на сонных артериях с 2010 по 2013 г. Применялись эверсионная и классическая техника КЭАЭ. Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 177 пациентов, у которых при выделении была полностью скелетизирована бифуркация общей сонной артерии с пересечением нервов каротидного синуса. 2-ю группу составили 133 пациента, у которых нервы каротидного синуса были сохранены. При классической КЭАЭ это не представляет особого труда. При эверсионной технике этого можно достичь тщательным отделением нервов от артерий и пересечением ВСА чуть выше места каротидного гломуса, после чего КЭАЭ выполняется стандартно (см. рисунок). Группы были сопостави-



Эверсионная каротидная эндартерэктомия с сохранением нервов каротидного синуса

мы по возрасту, полу, исходному неврологическому статусу, исходной артериальной гипертензии, сопутствующей патологии, применению временного внутрисосудистого шунта, времени пережатия ВСА, контрлатеральному значимому поражению сонных артерий ($p>0,05$).

Из исследования GALA мы знаем, что после наркоза артериальная гипертензия встречается чаще, чем после регионарной анестезии [7]. Поэтому мы уделяли особое внимание сопоставимости групп по данному критерию. В условиях регионарной анестезии шейного сплетения выполнено 63 (35,6%) операции у больных 1-й и 44 (33%) операции у пациентов 2-й группы. В условиях наркоза выполнено 114 (64,4%) и 89 (67%) реконструкций соответственно ($p=0,8$).

В обеих группах в 1-й и на 3-й послеоперационные дни оценивали следующие показатели гемодинамики: среднее систолическое артериальное давление (АД), среднее диастолическое АД, среднее АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), пульсовое АД.

Второй частью исследования стала проспективная оценка периферической вегетативной регуляции у 13 пациентов 1-й и у 17 больных 2-й группы. Данная оценка возможна с помощью высокоточного анализа вариабельности сердечного ритма, ассоциирующегося с автономной регуляцией пейсмекерной активности синоатриального узла сердца [8, 9]. В нашей клинике такое исследование осуществляется практическим применением метода ритмокардиографии высокого разрешения в лаборатории нейрокардиологии. Ритмокардиография – это неинвазивное электрофизиологическое исследование сердца, включающее регистрацию и графическое отображение 200 и более следующих друг за другом кардиоциклов

(R–R интервалов) в одном из отведений. Вегетативная регуляция оценивалась предоперационно, на 1-е и на 4-е сутки после операции.

Исследуемые выборки были проверены на предмет нормальности распределений (критерий χ^2 Пирсона). Отсутствие нормальности распределений и малый объем выборок ($n=13$, $n=17$) не позволяют использовать параметрические методы статистического анализа, поэтому для сравнения этих групп использовались непараметрические методы.

Результаты

В ближайшем послеоперационном периоде мы не обнаружили статистически значимых различий между группами по отдельно взятым осложнениям (табл. 1). Однако по общему количеству осложнений (транзиторные ишемические атаки + инсульт + острый инфаркт миокарда) достигнута статистически значимая разница – 8 (4,5%) и 3 (2,3%) пациента в 1-й и во 2-й группе соответственно ($p<0,05$).

В 1-й послеоперационный день у пациентов с сохраненными нервами каротидного синуса все показатели АД (систолическое, диастолическое, среднее), а также ЧСС были значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы (табл. 2).

На 3-й послеоперационный день у больных с пересеченными нервами каротидного гломуса сохранялось более высокое систолическое артериальное давление (в среднем на 15,5 мм рт.ст.) ($p<0,03$), также была зарегистрирована более высокая ЧСС – $71\pm6,4$ у пациентов 1-й и $63\pm5,2$ у пациентов 2-й группы ($p<0,05$). Остальные параметры гемодинамики к 3-му послеоперационному дню стали сопоставимы между группами.

Таблица 1. Послеоперационные осложнения в исследуемых группах

Осложнение	1-я группа	2-я группа	p
Транзиторные ишемические атаки	2 (1,1%)	1 (0,8%)	0,96
Ишемический инсульт	3 (1,7%)	1 (0,8%)	0,81
Острый инфаркт миокарда	3 (1,7%)	1 (0,8%)	0,81
Тромбоз ВСА	1 (0,6%)	0 (0%)	0,87
Преходящие изменения на ЭКГ	14 (7,9%)	8 (6%)	0,85
Летальность	2 (1,1%)	1 (0,8%)	0,96

Таблица 2. До- и послеоперационные параметры в 1-е сутки после каротидной эндартерэктомии

Параметр	1-я группа (177 пациентов)		2-я группа 2 (133 пациента)		p
	предоперационно	в 1-е послеоперационные сутки	предоперационно	в 1-е послеоперационные сутки	
Среднее систолическое АД, мм рт.ст.	$131\pm14,1$	$151\pm16,8$	$140\pm14,2$	$133\pm13,5$	$<0,001$
Среднее диастолическое АД, мм рт.ст.	$86\pm7,3$	$89\pm10,1$	$85\pm6,4$	$79\pm5,1$	$<0,005$
Среднее АД, мм рт.ст.	96	99	101	88	$<0,005$
ЧСС, уд./мин	$68\pm6,1$	$70\pm4,2$	$72\pm4,6$	$64\pm5,1$	$<0,05$
Пульсовое АД, мм рт.ст.	$45\pm9,3$	$60\pm13,6$	$54\pm9,4$	$52\pm11,2$	$<0,005$

Как было упомянуто выше, логичным объяснением более управляемого АД у пациентов 2-й группы является более низкое адренергическое влияние на регуляцию сосудистого тонуса. Для оценки состояния вегетативной регуляции у 13 пациентов 1-й и у 17 пациентов 2-й группы мы применили технологию анализа вариабельности сердечного ритма с использованием метода ритмокардиографии в динамике вегетативных нагрузочных проб в сочетании визуально-логического, автокорреляционного и спектрального анализов.

У пациентов без сохранения нервов каротидного синуса в 1-е сутки после операции зарегистрировано более заметное снижение парасимпатического влияния на ритм как в покое, так и после выполнения стандартной нагрузочной пробы, дозированной по ЧСС 120 уд/мин, без существенного восстановления на 4-е сутки. Такая же тенденция была отмечена при анализе показателей, коррелирующих с выбросом нейротрансмиттеров парасимпатических рецепторов в синаптическую щель.

Динамика показателей, отражающих напряжение механизмов компенсации парасимпатического влияния на регуляцию ритма (частота квантов) у пациентов 1-й группы значительно снижалась в 1-й день после операции с последующим неполным восстановлением к 3-му дню. Что касается показателей, отражающих состояние механизмов компенсации симпатического влияния на регуляцию ритма, наблюдалось их повышение в 1-й послеоперационный день и последующее снижение к 3-му дню. В целом можно отметить более медленное восстановление показателей вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов с полностью скелетизированной бифуркацией общей сонной артерии.

В то же время у пациентов с сохраненными нервами каротидного синуса динамика показателей парасимпатической активности отражала тенденцию к более раннему восстановлению функций вегетативной регуляции, а симпатическая активность в 1-й и 3-й послеоперационные дни оставалась невысокой.

Обсуждение

На современном этапе осложнения после операций на сонных артериях встречаются не так часто, но их последствия остаются катастрофическими. Одной из важнейших нерешенных проблем послеоперационного периода является стойкая артериальная гипертензия, значительно увеличивающая риск развития неблагоприятных исходов. В качестве одной из ведущих причин теоретически рассматривается изменение барорецепторной активности. Барорецепторы каротидного синуса

определяют изменения АД за счет растяжения сосудистой стенки. Растяжение каротидного синуса в ответ на повышение АД обычно вызывает рефлекторную брадикардию и снижение АД. Удаление кальцинированной бляшки из артериальной стенки меняет ее податливость от фиксированного ригидного состояния до более эластичного. Последующее влияние на эндартерэктомизированный сосуд системного АД может приводить к гиперреактивному ответу и гипотензии вследствие брадикардии. В нашем исследовании случаев неуправляемой гипотензии с развитием неврологических или кардиальных осложнений не было. В то же время были отмечены статистически достоверно более высокие показатели АД в группе пациентов с пересеченными нервами каротидного синуса. Также у этих пациентов получены результаты, свидетельствующие о более высокой активности симпатической и более низкой активности парасимпатической системы в обеспечении компенсации вегетативных дисрегуляций, а также более позднее восстановление всех показателей вариабельности сердечного ритма, отражающих состояние вегетативной регуляции.

Существуют разные теории развития артериальной гипертензии после КЭАЭ. Так, например, еще в 1989 г. Ahn и соавт. предположили интракраниальную причину, так как обнаружили в крови яремной вены после операций на сонных артериях повышенное содержание норадреналина и ренина [10]. Но, несмотря на это, результаты нашего исследования и ряда работ других авторов [4–6], говорят о том, что сохранение нервов каротидного синуса обоснованно и что оно способствует профилактике стойкой послеоперационной артериальной гипертензии.

Выводы

1. Имеются различия в показателях послеоперационной гемодинамики при сохранении и ликвидации нервов каротидного синуса.
2. Сохранение нервов каротидного синуса при операциях на сонных артериях снижает риск послеоперационной гипертензии и развития послеоперационных осложнений.
3. У пациентов с сохраненными нервами каротидного синуса получены результаты, свидетельствующие о более низкой активности симпатической и более высокой активности парасимпатической системы в обеспечении компенсации вегетативных дисрегуляций, а также более раннее восстановление всех показателей вариабельности сердечного ритма, отражающих состояние вегетативной регуляции.
4. Данное направление требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Покровский А.В., Белоярцев Д.Ф., Адырхаев З.А. Влияет ли способ каротидной реконструкции на непосредственные результаты вмешательства? // *Ангиол. и сосуд. хир.* – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 81–91.
2. Lesar C.J., Sprouse L.R., Harris W.B. Permissive hypertension during awake eversion carotid endarterectomy: a physiologic approach for cerebral protection // *J. Am. Coll. Surg.* – 2014. – Vol. 218, N 4. – P. 760–766.
3. Timmers H.J., Buskens F.G., Wieling W. Long-term effects of unilateral carotid endarterectomy on arterial baroreflex function // *Clin. Auton. Res.* – 2004. – Vol. 14, N 2. – P. 72–79.
4. Анцупов К.А., Лаврентьев А.В., Виноградов О.А. Особенности техники гломус-сберегающей эверсионной каротидной эндартерэктомии // *Ангиол. и сосуд. хир.* – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 119–123.
5. Demirel S., Macek L., Bruijnen H. Eversion carotid endarterectomy is associated with decreased baroreceptor sensitivity compared to the conventional technique // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 44, N 1. – P. 1–8.
6. Mehta M., Rahmani O., Dietzek A.M. et al. Eversion technique increases the risk for post-carotid endarterectomy hypertension // *J. Vasc. Surg.* – 2001. – Vol. 34, N 5. – P. 839–845.
7. Lewis S.C., Warlow C.P., Bodenham A.R. et al. GALA Trial Collaborative Group. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial // *Lancet.* – 2008. – Vol. 20, N 372(9656). – P. 2132–2142.
8. Lakusic N., Slivnjak V., Baborski F. et al. Heart rate variability after off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery // *Cardiol. Res. Pract.* – 2009. – P. 295–376.
9. Alici G., Ozkan B., Acar G. et al. Evaluation of autonomic functions by heart rate variability after stenting in patients with carotid artery stenosis // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2013. – Vol. 18. – P. 126–129.
10. Ahn S.S., Marcus D.R., Moore W.S. Post-carotid endarterectomy hypertension: association with elevated cranial norepinephrine // *J. Vasc. Surg.* – 1989. – Vol. 9, N 2. – P. 351–60.

ИШЕМИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ КАРОТИДНОМ СТЕНТИРОВАНИИ

Р.Б. Медведев, С.И. Скрылев, М.М. Танащян, М.В. Кротенкова, А.Ю. Кощеев, В.Л. Щипакин, Т.П. Евдокимова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Каротидная ангиопластика со стентированием является надежным и эффективным способом первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта у больных со стенозирующими поражениями внутренней сонной артерии. Однако проведение подобных операций сопряжено с риском развития периоперационных нарушений мозгового кровообращения в связи с артерио-артериальной эмболией в артерии мозга и вазоспазмом. В статье анализируются результаты стентирования внутренних сонных артерий у 64 симптомных и асимптомных пациентов с атеросклеротическими поражениями от 70% и выше. Острые очаги ишемии в головном мозге после стентирования, по данным магнитно-резонансной томографии в режиме диффузионно-взвешенного изображения, выявлены в 40% наблюдениях, при этом только у 6% пациентов они клинически проявлялись очаговой неврологической симптоматикой. Выявлена прямая корреляционная зависимость между количеством, размером инфарктов в головном мозге и появлением неврологической симптоматики. Интраоперационное мониторирование кровотока в средней мозговой артерии во время стентирования позволяет прогнозировать появление острых очагов ишемии в головном мозге, уточнить генез периоперационного инсульта, а также оценить клиническую значимость вазоспазма и материальной микроэмболии. Полученные данные должны акцентировать внимание неврологов и ангиохирургов на активном послеоперационном наблюдении подвергшихся каротидному стентированию пациентов с целью адекватной персонализированной нейропротекторной коррекции, в том числе превентивной.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 47–52.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Скрылев Сергей Иванович –
руководитель группы сосудистой
и эндоваскулярной хирургии
ФГБНУ «Научный центр
неврологии» (Москва)
E-mail: sergey_skrylev@mail.ru

Статья подготовлена
по докладу, представленному
на XXIX Международной
конференции Российского общества
ангиологов и сосудистых хирургов
(июнь 2014 г., Рязань, Россия)

Ключевые слова:

каротидная ангиопластика
со стентированием,
острые очаги ишемии
мозга, диффузионно-
взвешенная магнитно-
резонансная томография,
периоперационный инсульт,
интраоперационное
мониторирование мозгового
кровотока

Ischemic brain injury during carotid artery stenting

R.B. Medvedev, S.I. Skrylev, M.M. Tanashyan, M.V. Krotenkova, A.Yu. Koshcheyev, V.L. Shchipakin, T.P. Yevdokimova

Scientific Center of Neurology, Moscow

Carotid angioplasty with stenting is a safe and effective way of primary and secondary prevention of ischemic stroke in patients with stenotic lesions of the internal carotid artery. However, the performance of such procedures is associated with the risk of perioperative cerebrovascular events due to arterio-arterial embolism in the cerebral artery and vasospasm. The article analyzes the results of stenting of the internal carotid arteries in 64 symptomatic and asymptomatic patients with atherosclerotic lesions of >70%. Acute ischemic brain lesions after stenting, according to diffusion-weighted MRI, were revealed in 40% of cases, while only in 6% of patients they manifested themselves clinically by focal

neurological symptoms. A direct correlation between the number and size of brain infarcts and the occurrence of neurological symptoms was found. Intraoperative monitoring of middle cerebral artery blood flow during stent placement allows us to predict the appearance of acute ischemic foci in the brain, to clarify the genesis of perioperative stroke, as well as to evaluate the clinical relevance of vasospasm and microembolic signals. The findings should focus the attention of neurologists and angiologists on an active postoperative monitoring of patients who have undergone carotid stenting with the aim of adequate personalized neuroprotective therapy, including preventive strategies.

CORRESPONDENCE

Skrylev Sergey I. – Head
of Vascular and Endovascular
Surgery Department of Research
Center of Neurology (Moscow)
E-mail: sergey_skrylev@mail.ru

Keywords:

carotid angioplasty with
stenting, acute cerebral
ischemia, diffusion-
weighted magnetic
resonance imaging,
perioperative stroke,
intraoperative monitoring
of cerebral blood flow

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 4. – P. 47–52.

Достижения современной ангиохирургии и ангионеврологии четко определили значение реконструктивных сосудистых операций на брахиоцефальных артериях в профилактике и лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения [1]. Широко применяемые в ангиохирургической практике каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) и каротидная ангиопластика со стентированием (КАС) являются основными методами устранения стенозирующих поражений внутренних сонных артерий (ВСА).

Проспективные рандомизированные мультицентровые исследования продемонстрировали безопасность и долговременную эффективность КЭЭ у симптомных и асимптомных пациентов по сравнению с консервативной терапией [2–4]. Внедренная спустя полвека в клиническую практику транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием ВСА при определенных условиях может быть достойной альтернативой КЭЭ. Рентгенэндоваскулярная хирургия сонных артерий получила высокую оценку благодаря малоинвазивности, относительной простоте выполнения и коротким срокам пребывания больных в стационаре [5]. Вместе с тем результаты мультицентровых исследований показали, что, несмотря на кажущуюся техническую простоту, КАС по сравнению с КЭЭ, имеет больший риск периоперационных инсультов [6, 7], который подтверждается высокой частотой (до 50% случаев) новых очагов ишемических повреждений вещества головного мозга [8]. Использование различных устройств противоземболической защиты головного мозга позволило в значительной степени улучшить результаты КАС, однако проблема остается актуальной до настоящего времени [9].

Цели работы – оценить риск возникновения периоперационных острых очагов ишемии (ООИ) головного мозга при проведении КАС и уточнить возможности интраоперационного транскраниального доплеровского мониторинга для идентификации этого осложнения.

Материал и методы

В исследование были включены 64 пациента (средний возраст 63 ± 7 лет) с выявленными при ультразвуковом дуплексном сканировании атеросклеротическими стенозами ВСА от 70% и выше, которым выполнено КАС. Подавляющее число пациентов (81%) составили лица мужского пола. В 1-ю группу, асимптомную, вошли 48 (75%) больных со стенозами ВСА без клинических проявлений ишемии головного мозга. Во 2-ю группу, симптомную, – 16 (25%) больных, которые ранее перенесли преходящие нарушения мозгового кровообращения (ТИА) или ишемический инсульт.

При анализе сопутствующей патологии в 97% наблюдений была диагностирована артериальная гипертония, в равном числе случаев – сахарный диабет и гиперлипидемия (30% и 31% соответственно). Оклюзия противоположной ВСА была выявлена в 5 (8%) случаях.

Всем пациентам в предоперационном периоде было проведено стандартное клиничко-лабораторное исследование, включающее определение основных биохимических и реологических показателей крови, дуплексное сканирование магистральных артерий головы с оценкой степени стеноза ВСА и описанием структуры атеросклеротической бляшки. Первичный осмотр больных и оценка неврологического статуса на всех этапах лечения проводились неврологом.

Операция КАС выполнялась под местной анестезией по стандартной методике чрескожным бедренным доступом по Сельдингеру на ангиографической установке «Innova-3100» фирмы «General Electric» (США).

В качестве систем противоземболической защиты головного мозга использовались ловушки фильтрующего типа Emboshield NAV6, Embolic Protection System, Filter Wire, Angioguard RX с диаметрами от 5 до 7 мм (фирмы-производители «Abbott», «Cordis» и «Boston Scientific», США). При субтотальных стенозах ВСА (от 90% и выше) использовали систему проксимальной противоземболической защиты окклюзионного типа «Moma» («Invatec», Италия).

После установки противоземболической защиты мозга по проводнику в зону стеноза ВСА проводили систему имплантации саморасширяющегося стента. В качестве последних использовали нитиновые стенты Abbott Vascular RX Acculink, Invatec Cristall Oideale и Cordis Preciserx диаметрами 6–9×40 и 7–10×40 мм.

Во время операции КАС проводили мониторинг кровотока по средней мозговой артерии (СМА) (на дуплексном сканере «Aspen», Siemens). Исследовали ипсилатеральный и проксимальный сегменты СМА на глубине между 45 и 65 мм. Основными критериями оценки состояния кровотока в СМА были исходные значения систолической линейной скорости кровотока (ЛСК) и индекса периферического сопротивления (ИПС), а также изменение этих показателей в течение следующих этапов стентирования: проведение системы противоземболической защиты головного мозга через зону стеноза и ее раскрытие, доставка, позиционирование и раскрытие стента, баллонная дилатация. Основными критериями оценки эмболической ситуации на этапах вмешательства были наличие, количество и вид микроэмболических сигналов (МЭС) на спектре доплеровского сдвига частот в исследуемой артерии.

Всем пациентам через 24 ч после стентирования проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга на томографе Magnetom Symphony (Siemens) с величиной магнитной индукции 1,5 Тл. Ввиду преобладания очагов малых размеров поражение оценивали на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) с коэффициентом диффузионного взвешивания $b=1000$ [10].

Неврологическое обследование с учетом оценки дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) (J. Biller et al., 1990; T. Brott et al., 1989) проводили в течение первых 24 ч до и после операции. После проведенного эндоваскулярного вмешательства все пациенты получали двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел в дозе 100 мг и 75 мг в сутки соответственно), статины, а также симптоматическую терапию (по показаниям).

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов сравнения выборок (*U*-критерий Манна–Уитни, парный критерий Вилкоксона, парный критерий Стьюдента), анализа таблиц сопряженности (точный критерий Фишера) и корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена). Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде: «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение». Использовался статистический пакет SPSS (версия 10.0.5).

Результаты

Сравнительный анализ клинических симптомов до и после операции в подавляющем числе наблюдений не выявил каких-либо существенных изменений. Вместе с тем у 26 (40,6%) из 64 пациентов после КАС при отсутствии отрицательной неврологической динамики при проведении магнитно-резонансной томографии в режиме ДВИ (МРТ-ДВИ) выявлены острые очаги ишемии головного мозга. Из числа пациентов с выявленными после стентирования ООИ в 20 случаях это исходно асимптомные больные и только в 6 случаях больные, в анамнезе которых имели место нарушения мозгового кровообращения стойкого или преходящего характера, т.е. симптомные больные.

У 4 (6%) больных из 64 пациентов развился периперационный инсульт, проявившийся в виде чувствительных и двигательных нарушений. Оценка неврологического дефицита у этих больных по шкале NIHSS составила 6 баллов. Причинами периперационного инсульта были в 2 случаях вазоспазм и в 2 случаях микроэмболия. У первых 2 пациентов с симптомным стенозом ВСА в анамнезе на этапе проведения, позиционирования и раскрытия стента и в момент баллонной дилатации зарегистрировано развитие вазоспазма,

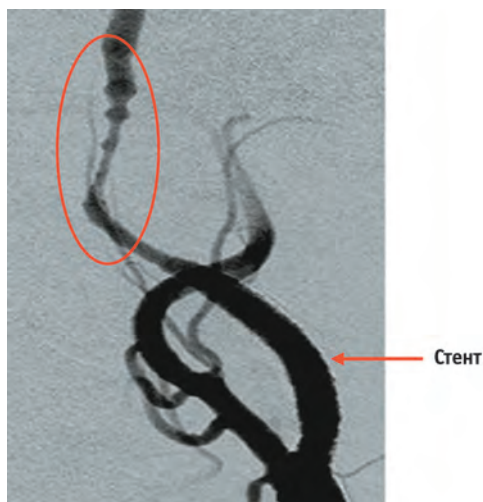


Рис. 1. Вазоспазм по данным рентгеноконтрастной ангиографии

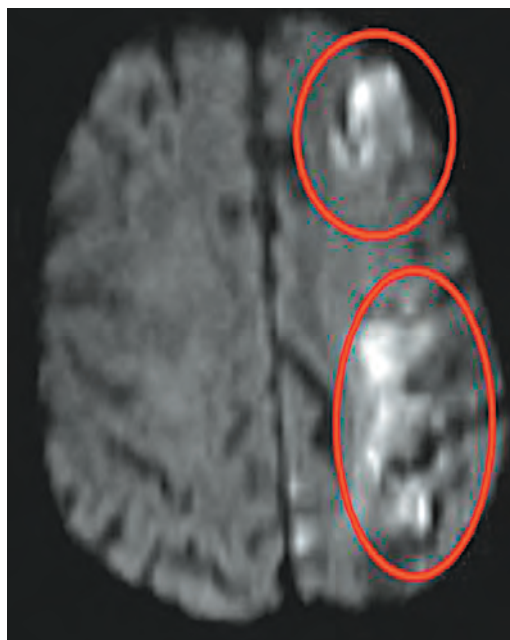
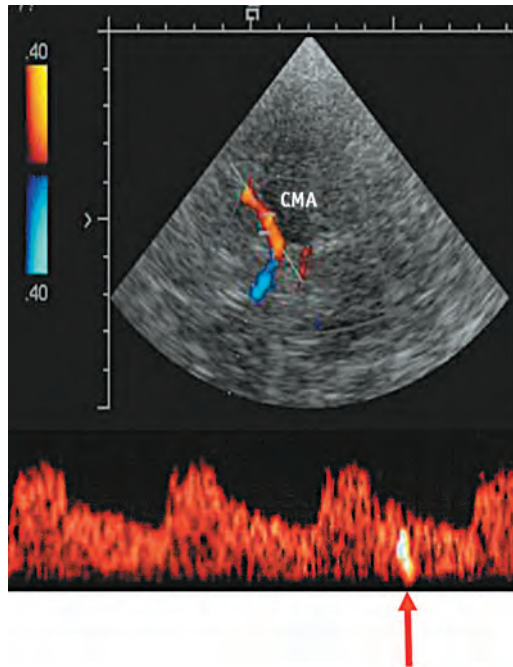


Рис. 2. Изображение острых очагов ишемии в корковом и подкорковом веществе лобной, теменной и височной извилинах головного мозга

который был подтвержден данными ангиографии (рис. 1). По данным МРТ-ДВИ через 24 ч после стентирования у обоих больных в субкортикальных отделах лобно-теменной и височной извилин на стороне вмешательства выявлены множественные (общее количество до 26) очаги повышенной интенсивности МР-сигнала размером от 5 до 21 мм (рис. 2).

У других двух пациентов с асимптомными стенозами ВСА клиника острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) развивалась в момент баллонной дилатации, при этом во время интраоперационного мониторинга были зарегистрированы материальные эмболы, а количество сигналов достигало 10 (рис. 3). При проведении МРТ-ДВИ после КАС у данных больных в сером веществе лобной, теменной, височной и затылочной извилин на стороне вмешательства были обнаружены много-

Рис. 3. Изображение материального микроэмболического сигнала



численные (до 25) очаги повышенной интенсивности МР-сигнала размером до 15 мм. Данных о наличии гиперперфузионного синдрома не отмечено ни в одном наблюдении.

Анализ гемодинамической и эмболической ситуации в СМА у пациентов без острой очаговой неврологической симптоматики, но с выявленными очагами ишемии (немыми) в головном мозге по данным МРТ-ДВИ представлен в табл. 1.

Установлено, что ни в одном наблюдении в системе стентированной ВСА не выявлено признаков вазоспазма. Воздушные МЭС регистрировали в 100% наблюдений, а у 15 (23,4%) больных отмечены материальные МЭС. Следует отметить, что в большем числе случаев ($n=9$) материальные МЭС были зарегистрированы на этапе проведения проводника и установки системы противоэмболической защиты головного мозга. Применение внутри-

сосудистых фильтров-ловушек при стентировании сонных артерий значительно уменьшает риск развития интраоперационных эмболических осложнений и имеет важную роль в улучшении результатов стентирования.

Одним из существенных осложнений КАС являются нарушения церебральной гемодинамики именно во время проведения эндоваскулярных вмешательств. Интраоперационный мониторинг помогает выявлять изменения кровотока в ходе операции в режиме реального времени, позволяя предотвратить развитие ишемических осложнений. В результате сопоставления гемодинамической ситуации по данным ультразвукового исследования на этапах эндоваскулярного вмешательства с результатами МРТ-ДВИ головного мозга выявлено, что у 54 (84,4%) пациентов в момент баллонной дилатации зарегистрировано кратковременное гемодинамически значимое ($p=0,04$) снижение ЛСК в СМА более чем на 50% от исходного уровня. При этом ООИ при проведении МРТ-ДВИ головного мозга выявлены лишь в 26 наблюдениях, а в остальных 38 случаях они не обнаружены.

При анализе эмболической ситуации у пациентов с ООИ в большем количестве случаев (70%) были зарегистрированы материальные МЭС, что позволяет предположить материальную микроэмболию как доминирующую причину ОНМК у пациентов с гемодинамически значимыми поражениями ВСА.

Согласно результатам МРТ-ДВИ, у 26 пациентов с ООИ мозга выявлено, что у больных с немymi очагами их размеры не превышали 7 мм. У пациентов с периоперационным инсультом ($n=4$) отмечено большее количество (не менее 10) и размеры (не менее 15 мм) очагов ишемии ($n=0,05$), что, вероятно, послужило причиной клинического проявления инсульта (табл. 2).

Таблица 1. Гемодинамическая и эмболическая ситуация в средней мозговой артерии у пациентов с немymi очагами ишемии в головном мозге

Этап вмешательства	Микроэмболические сигналы (МЭС)		Вазоспазм
	воздушные МЭС	материальные + воздушные МЭС	
Проведение противоэмболической системы защиты головного мозга ($n=64$)	55	9	Нет
Проведение, позиционирование и раскрытие стента ($n=63$)	60	3	Нет
Баллонная дилатация ($n=61$)	58	3	Нет

Таблица 2. Взаимосвязь клинического состояния больных с результатами МРТ-ДВИ головного мозга

Данные МРТ-ДВИ	Клинически бессимптомное течение ($n=22$)	Периоперационный инсульт ($n=4$)
Количество ООИ	От 1 до 4	От 10 до 29
Размеры ООИ, мм	От 1 до 7	От 15 до 21

Примечание. ООИ – острые очаги ишемии.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможном ишемическом повреждении вещества мозга при проведении КАС как у симптомных, так и у асимптомных больных. В ранее проведенных исследованиях было показано, что у пациентов после КАС появление ООИ мозга (по результатам МРТ-ДВИ) регистрировались в 3 раза чаще, чем после КЭЭ [11–18].

В нашем исследовании периоперационный период КАС сопровождался возникновением ООИ головного мозга в 40% случаев, из них у 6% пациентов ООИ сопровождалась клиническими проявлениями ОНМК. Из 26 пациентов с выявленными ООИ в 22 (84%) наблюдениях очаги ишемии имели клинически асимптомное (немое) течение. Следует отметить, что из общего числа материальных эмболических сигналов, зарегистрированных во время стентирования, большая часть была выявлена на этапе проведения проводника и установки системы противоземболической защиты головного мозга. Это согласуется с исследованиями, которые показывают, что эмболия может случиться на любом этапе процедуры стентирования, в том числе во время проведения церебрального устройства защиты, особенно в извитых сосудах и через область стеноза [19]. Церебральная эмболия возможна также вследствие поврежденного эндотелия и ангиографии до начала основных этапов вмешательства [20]. Атероматозный субстрат и поверхностные тромбы на покрышке атеросклеротических бляшек, унесенные током крови при поисковых движениях проводника, являются причиной единичной или множественной микроэмболии, которая может манифестировать инсульт при повреждении достаточно большого объема мозговой ткани. В проведенном нами исследовании на основании статистического анализа данных интраоперационного мониторингирования кровотока в СМА с результатами МРТ-ДВИ выявлено, что материальные МЭС и вазоспазм являются прогностическими факторами риска развития ООИ в головном мозге. Чувствительность данных факторов составляет 65 и 75% соответственно. Прогностическая ценность положительного результата интраоперационного мониторингирования кровотока в выявлении ООИ составила 95%.

Соотношение объема повреждения вещества головного мозга по данным МРТ-ДВИ с клиническим состоянием показало, что у пациентов с диагностированным периоперационным инсультом отмечено большее количество (не менее 10) и размеры (не менее 15 мм) очагов ишемии ($p=0,05$). Вероятно, это связано с тем, что у пациентов с клиниче-

ским проявлением инсульта в структуре атеросклеротических бляшек преобладал гипозоногенный компонент. Данная гипотеза подтверждается гистологическим исследованием симптомных бляшек [21, 22] и согласуется с результатами, приведенными в современной литературе [23–26].

Развитие новых немых очагов в веществе мозга после хирургического вмешательства способствует прогрессированию имеющейся хронической цереброваскулярной патологии и нарастанию когнитивных нарушений. Полученные в настоящее время данные о динамике когнитивных функций после вмешательств на сонных артериях довольно противоречивы. Наряду с позитивным влиянием восстановления церебральной перфузии обсуждается риск преходящего или стойкого ухудшения высших психических функций, обусловленный гемодинамической нестабильностью и церебральной микроэмболией при КАС [27, 28]. Влияние этих изменений на динамику когнитивных функций в отдаленные сроки нуждается в уточнении, так как в перспективе оно может изменить подход к выбору метода хирургической коррекции и тактики ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Необходимо отметить, что неинвазивная ультразвуковая диагностика является единственным методом исследования гемодинамических и эмболических событий в артериях мозга, прогнозирования развития структурных изменений головного мозга и уточнения генеза периоперационных очагов неврологических нарушений.

Обнаруженный факт регистрации в большом количестве материальных эмболов во время установки системы противоземболической защиты головного мозга должен сосредоточить усилия специалистов на увеличении безопасности процедуры стентирования, а интраоперационный мониторинг в сочетании с МРТ-ДВИ головного мозга может рассматриваться как метод тестирования относительной безопасности и дизайна новых стентов, а также устройств защиты головного мозга от эмболии.

Заключение

Полученные данные, не умаляя значения операции КАС, должны акцентировать внимание ангиохирургов и неврологов на активном мониторинге состояния пациентов, подвергшихся этому вмешательству, в том числе с проведением МРТ-ДВИ головного мозга в раннем и отдаленном послеоперационном периодах с целью уточнения необходимости дополнительной персонифицированной нейропротекторной коррекции.

Литература

1. Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. – М.: Медпресс-информ, 2008. – С. 248.
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения цереброваскулярной патологии (сообщение первое) // Анн. клин. и эксперимент. неврол. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 4–11.
3. Покровский А.В. Клиническая ангиология. Руководство для врачей. – М.: Медицина. 2004. – Т. 1. – 808 с.
4. Тимина И.Е. Оценка результатов каротидной эндартерэктомии по данным ультразвуковых методов исследования // Ультразвук. и функционал. диагност. – 2004. – № 3. – С. 135–142.
5. Скворцова В.И., Шамалов Н.А. Современные подходы к ведению больных со стенозами сонных артерий // Неврология. – 2008. – № 8. – С. 11–13.
6. Кунцевич Г.И., Танащян М.М., Скрылев С.И. и др. Интраоперационное мониторирование мозгового кровотока и состояние вещества головного мозга при открытых и эндоваскулярных вмешательствах в каротидной системе // Ангиол. и сосуд. хир. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 43–48.
7. Bonati L.H., Jongen L.M., Haller S. et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS) // Lancet Neurol. – 2010. – Vol. 9. – P. 353–362.
8. Ackerstaff R.G., Suttrop M.J., van den Berg J.C. et al. Prediction of early cerebral outcome by transcranial Doppler monitoring in carotid bifurcation angioplasty and stenting // J. Vasc. Surg. – 2005. – Vol. 41. – P. 618–624.
9. Choi Y., Saqqur M., Asil T. et al. A combined power m-mode and single gate transcranial Doppler ultrasound microemboli signal criteria for improving emboli detection and reliability // J. Neuroimaging. – 2010. – Vol. 20. – P. 359–367.
10. Кротенкова М.В., Суслин А.С., Танащян М.М. и др. Диффузионно-взвешенная МРТ и МРТ-перфузия в остром периоде ишемического инсульта // Анн. клин. и эксперимент. неврол. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 11–16.
11. Flach H.Z., Ouhlous M., Hendriks J.M. et al. Cerebral ischemia after carotid intervention // J. Endovasc. Ther. – 2004. – Vol. 11. – P. 251–257.
12. Faraglia V., Palombo G., Stella N. et al. Cerebral embolization in patients undergoing protected carotid-artery stenting and carotid surgery // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). – 2007. – Vol. 48. – P. 683–688.
13. Garcia-Sanchez S., Millan-Torne M., Capellades-Font J. et al. Ischemic brain lesions following carotid revascularisation procedures: a comparative study using diffusion weighted magnetic resonance imaging // Rev. Neurol. – 2004. – Vol. 38. – P. 1013–1017.
14. Iihara K., Murao K., Sakai N. et al. Outcome of carotid endarterectomy and stent insertion based on grading of carotid endarterectomy risk: a 7-year prospective study // J. Neurosurg. – 2006. – Vol. 105. – P. 546–554.
15. Lacroix V., Hammer F., Astarci P. et al. Ischemic cerebral lesions after carotid surgery and carotid stenting // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2007. – Vol. 33. – P. 430–435.
16. Poppert H., Wolf O., Theiss W. et al. MRI lesions after invasive therapy of carotid artery stenosis: a risk-modeling analysis // Neurol. Res. – 2006. – Vol. 28. – P. 563–567.
17. Roh H.G., Byun H.S., Ryoo J.W. et al. Prospective analysis of cerebral infarction after carotid endarterectomy and carotid artery stent placement by using diffusion-weighted imaging // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2005. – Vol. 26. – P. 376–384.
18. Skjelland M., Krohg-Sorensen K., Tennoe B. et al. Cerebral microemboli and brain injury during carotid artery endarterectomy and stenting // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 230–234.
19. Baird A.E., Lovblad K.O., Schlaug G. et al. Multiple acute stroke syndrome: marker of embolic disease? // Neurology. – 2000. – Vol. 54. – P. 674–678.
20. Bendszus M., Koltzenburg M., Burger R. et al. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 1594–1597.
21. Гулевская Т.С., Кунцевич Г.И., Танащян М.М. и др. Ультразвуковая и морфологическая характеристика атеросклеротических бляшек, удаленных при каротидной эндартерэктомии // Функционал. диагност. – 2011. – № 4. – С. 3–10.
22. Redgrave J.N., Lovett J.K., Gallagher P.J. et al. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford plaque study // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2320–2328.
23. Свистов Д.В., Кандыба Д.В., Савело А.В. и др. Внутрисосудистые методы профилактики ишемического инсульта: ангиопластика со стентированием сонных артерий при атеросклеротическом стенозе // Consilium Medicum. Неврология. – 2008. – № 1. – С. 41–46.
24. Hill M.D., Brooks W., Mackey A. et al. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST) // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 3054–3061.
25. Skjelland M., Krohg-Sorensen K., Tennoe B. et al. Cerebral microemboli and brain injury during carotid artery endarterectomy and stenting // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 230–234.
26. Schofer J., Arendt M., Tubler T. et al. Late cerebral embolization after emboli-protected carotid artery stenting assessed by sequential diffusion-weighted magnetic resonance imaging // J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Interv. – 2008. – Vol. 1. – P. 571–577.
27. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 1006–1018.
28. Жетишев Р.Р., Михайлова Н.А., Иващенко Р.А. и др. Асимптомные инфаркты головного мозга: факторы риска и когнитивные нарушения // Журн. неврологии и психиатрии. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 3–6.

СТИМУЛЯЦИЯ СПИННОГО МОЗГА В ЛЕЧЕНИИ ЗАПУЩЕННОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

А. Яковлев, С. Орлов, А. Тимченко, А. Парментир

Отделение комплексного лечения болевого синдрома в Фокс Вэлли, Аплтон, Висконсин, США

Цель работы – описание нового подхода к лечению не отвечающих на медикаментозную терапию пациентов с болезнью Паркинсона с применением минимально инвазивной стимуляции спинного мозга (ССМ).

Материал и методы. 75-летний пациент с 10-летней историей болезни Паркинсона и неконтролируемой дискинезией верхних конечностей без осложнений перенес тестовую ССМ посредством чрескожного введения 2 временных 8-контактных электродов (Medtronic Inc., Minneapolis, MN), установленных на уровень C3–C4–C5–C6 для ССМ.

Результаты. После начала пробной спинальной стимуляции у пациента полностью исчезли дискинезия и дистония в руках и ногах, и 2 нед спустя пациенту были имплантированы постоянные электроды и подзаряжаемый генератор. В течение последующего 12-месячного наблюдения пациент показывал устойчивый контроль дискинезии и дистонии.

Заключение. ССМ предлагает альтернативное лечение для пациентов с изнурительными симптомами поздней стадии болезни Паркинсона, решивших не использовать более инвазивные виды хирургического вмешательства.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 53–56.

CORRESPONDENCE

Alexander Yakovlev, Comprehensive Pain Management of the Fox Valley, SC, 820 East Grant Street, Suite 335, Appleton, WI 54911, USA
E-mail: aeyakovlev@yahoo.com

Ключевые слова:

глубокая стимуляция мозга, дискинезия, дистония, электростимуляция, болезнь Паркинсона, стимуляции спинного мозга

Spinal cord stimulation for treatment of advanced Parkinson disease

A. Yakovlev, S. Orlov, A. Timchenko, A. Parmentier

Comprehensive Pain Management of the Fox Valley, Appleton, WI, USA

Aim. This is a report of a novel approach for treating patients with Parkinson disease who have failed to respond satisfactorily to medical therapy utilizing minimally invasive spinal cord stimulation (SCS).

Material and methods. A 75-year old patient with 10-year history of Parkinson disease and intractable dyskinesias in upper extremities underwent an uneventful SCS trial with percutaneous placement of two temporary eight-electrode leads (Medtronic Inc, Minneapolis, MN) placed to the level C3–C4–C5–C6 for SCS.

Results. The patient experienced complete disappearance of dyskinesias and dystonia in both arms and legs after start of SCS trial, the patient was implanted with permanent leads and rechargeable generator two weeks later and reported sustained control of dyskinesias and dystonia at twelve month follow up visit.

Conclusions. SCS offers an alternative treatment option for the patients with debilitating symptoms of advanced Parkinson disease who choose not to use more invasive surgical interventions.

Keywords:

deep brain stimulation, dyskinesia, dystonia, electric stimulation, Parkinson disease, spinal cord stimulation

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 4. – P. 53–56.

Тreatment of Parkinson disease (PD) is aimed at controlling the symptoms and not on curing or preventing progression of this neurological disorder. When PD progresses lifelong symptomatic treatment evolves and unfortunately all symptomatic drugs have the potential to induce side effects.

Levodopa is the most potent anti-PD drug but many patients utilizing this medication experience various problems which can be more disabling than the disease itself when fluctuations in motor performances and abnormal involuntary movements like dyskinesias and dystonia are seen.

In 1817 James Parkinson described the major clinical features of this chronic, progressive disease and he was first to open the surgical or lesional concept of treatment of PD when reported contralateral cessation of tremor following cerebrovascular accident in a patient. In the past one hundred years attempts to lesioning of motor cortex and then subcortical structures were made [1–3]. Development of stereotactic techniques [4] for placing of subcortical lesions relieved tremor in high percentage of treated patients, decrease operative mortality and morbidity. The introduction of deep brain stimulation (DBS) 20 years ago [5] has brought the treatment of PD on the new level by allowing control of major symptoms associated with advanced PD like tremor, rigidity, dyskinesias. DBS is effective, reversible technique with low morbidity in comparison to traditional neuroablative techniques. However, adverse effects of this treatment option include falls, depression, motor dysfunction, headaches, pain, speech disorder and deaths reported after DBS [6]. To this date there are no reports in literature about the effects of SCS on the symptoms related to advance PD.

Methods

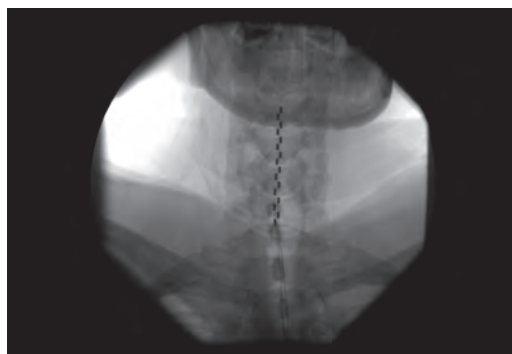
A 75-year-old male patient with a ten-year history of PD presented with intractable dyskinesias in upper extremities and also moderate dystonia and bradykinesia in lower extremities. He was treated in the past by experienced neurologist specialized in movement disorders. All necessary adjustments were made in the dosing, timing and frequency of medications to reduce levodopa related dyskinesias. Upon presentation to our clinic the patient was taken madopar (levodopa 100 mg-beserazide 25 mg) one capsule three times per day and piribedil 50 mg one tablet three times daily. The patient was also involved in the physical and occupational therapy for rehabilitation purpose. His past medical history was unremarkable with the exception of well controlled hypertension and the patient was very active prior to the time when late stage of PD brought intractable

dyskinesias. He encountered extreme difficulty to execute activities of daily living and was not able to drive an automobile. He was offered DBS by neurosurgeon but declined neurosurgical intervention because of concerns about potential complications and sought alternative treatment options for his intractable arm dyskinesias. In our clinic he was offered SCS trial with placement of percutaneous cervical epidural leads and the patient chose to proceed with this less invasive option. No psychological evaluation was performed prior to SCS procedure. This study was approved by IRB to characterize the safety and efficacy of SCS for control of symptoms related to Parkinson disease.

Two 8-electrode standard Octad Leads (Medtronic Inc., Minneapolis, MN) was placed in the epidural space percutaneously through the T3–T4 intervertebral space with final electrodes positioned between C3, C4, C5 and C6 (Fig. 1). The procedure was done with C-arm guidance in an ambulatory surgical center with use local anesthesia only. Both leads were connected to a temporary extension cord and to an external stimulator. During intraoperative testing different stimulation parameters were used with the purpose to achieve control of the dyskinesias in the upper extremities. When parameter settings of amplitude 1,5 volts, pulse width 350 microseconds, and frequency 50 Hz the patient felt parenthesis in both arms but at the same time dyskinesias got worse. All ranges of pulse width and frequency on the level of sensory threshold led to exaggerated dyskinesia. The extent of dyskinesias was becoming worse by increasing amplitude above the sensory threshold level. The amplification of dyskinesias at sensory threshold was minimal with pulse width 210 microseconds and frequency 50 Hz and they were completely aborted at these parameters when we brought the amplitude down to sub-threshold level 0,5 volts. During the two day SCS trial the patients experienced complete disappearance of dyskinesia in upper extremities and dystonia in both arms and legs. Post-stimulation effect lasted for 90 seconds after turning stimulation off. Stimulator parameters programmed for amplitude 0,5 volts, pulse width 210 microseconds, and frequency 20 Hz. The temporary leads were removed after two days of continuous stimulation.

Two weeks later the patient underwent implantation with permanent leads and Restore Ultra rechargeable generator (Medtronic Inc., Minneapolis, MN). Preoperatively we discussed with the patient the options for location of the implanted generator and he chose the left supragluteal area. Each of the two permanent leads were anchored to fibroaponeurotic tissue in the wound created in the upper lumbar area (Fig. 2) with 2-0 nonabsorbable suture of braided polyester (Ethibond) and Titan Anchors (Medtronic Inc., Minneapolis, MN). The leads were tunneled to the left supragluteal area where the subcutaneous

Fig. 1. Cervical epidural placement of two eight-electrode standard Octad Leads (Medtronic Inc., Minneapolis, MN) showing the electrodes in a staggered position at C3–C4–C5–C6



pocket was created for the generator. Leads were then connected to a Restore Ultra rechargeable generator (Fig. 3). The procedures were performed in an ambulatory surgery center with intravenous sedation and local anesthesia administered by the surgeon. The post-operative course was uneventful. The initiation of spinal cord stimulation after implantation started right after the surgery in recovery unit.

Results

No complications were reported during the SCS trial, permanent implantation and post-operative period. The patient was discharged home that day, after education regarding use of external programmer for SCS. The stimulation was conducted continuously, for 24 hours per day. At twelve month follow-up visit the patient had sustained control of dyskinesias and dystonia with permanent SCS.

Electrode polarities were set as follow:

First lead:

0(off) 1(+) 2(-) 3(+) 4(-) 5(+) 6(off) 7(off)

Second lead:

8(off) 9(off) 10(+) 11(-) 12(+) 13(-) 14(+) 15(off)

Stimulator parameters remained the same like during the trial and were programmed for amplitude 0.5 volts, pulse width 210 microseconds, and frequency 20 Hz

Before the SCS trial, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) III motor score was 33 "OFF" medication and was reduced to 12 after implantation of SCS.

Discussion

At present time DBS is regarded as one of the effective surgical options for treatment of PD with documented effect on bradykinesia, dystonia, rigidity, and tremor. The route through which DBS alleviates symptoms associated with PD is still debated and further studies needed to elucidate the mechanism behind this therapy. It is still unclear what stimulation target produces best control of Parkinson's symptoms and attenuate levodopa-induced motor complication of PD. The traditional targets for patients with advanced PD experiencing dyskinesia and dystonia are the subthalamic nucleus (STN) and the globus pallidus internus (Gpi) [7–9]. DBS may lead to modulation of pathologic activity of STN in parkinsonian brain [10, 11] and normalizes deactivation of the premotor area in association with control of resting tremor and rigidity [12].

SCS has been used for various chronic pain conditions over last three decades and multiple studies proved its efficacy in the treatment of intractable,

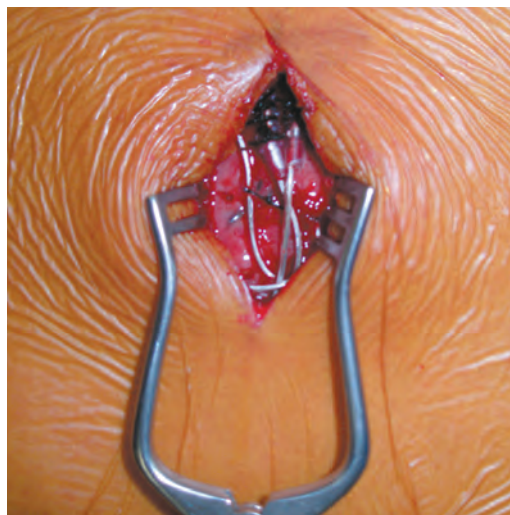


Fig. 2. Two permanent leads anchored to fibroaponeurotic tissue in the wound created in the upper thoracic area



Fig. 3. The subcutaneous pocket created in supragluteal area for Restore Ultra rechargeable generator

chronic pain with a variety of causes [13] with new implications for this technology dynamically evolving. To date there is no published reports about use of SCS for treatment of symptoms of PD. Our data can bring many questions for further investigations and discussion and one of them why SCS aggravated dyskinesias at sensory threshold level and aborted dyskinesias at sub-threshold level.

Conclusion

SCS appears to be an effective option in the treatment of patients with advanced Parkinson disease and may allow patients to achieve better control of the symptoms compared to pharmacological treatment and avoid potential serious complications related to surgical procedures. This technique may be an option for patients who do not respond to best medical therapy or defer surgical treatment including DBS. We need further studies to help elucidate the mechanism behind effect of SCS on control of symptoms related to Parkinson disease and confirm long-term advantages of this promising and minimally invasive treatment. Additional data analysis is needed to evaluate therapeutic benefit of SCS for this patient at long-term follow-up.

Reference

1. Horsley V. Remarks on the surgery of the central nervous system // Br. Med. J. – 1890. – Vol. 2 (1562). – P. 1286–1292.
2. Putnam T. Relief from unilateral paralysis agitans by section of pyramidal tract // Arch. Neurol. – 1938. – Vol. 40. – P. 1049–1050.
3. Browder J. Section of fibers of anterior limb of internal capsule in parkinsonism // Am. J. Surg. 1948. – Vol. 75. – P. 264–268.
4. Spiegel E.A., Wycis H.T., Marks M., Lee A.S. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain // Science. – 1947. – Vol. 106. – P. 349–350.
5. Benabid A.L., Pollak P., Louveau A., Henry S. et al. Combined stereotactic surgery (thalamotomy and stimulation) of VIA thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease // Appl. Neurophysiol. – 1987. – Vol. 50. – P. 344–346.
6. Weaver F.M., Follett K. et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: A randomized controlled trial // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 63–73.
7. Rodriguez-Oroz M.C., Obeso J.A., Lang A.E. et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up // Brain. – 2005. – Vol. 128. – P. 2240–2249.
8. Mazzone P., Brown P., DiLazzaro V. et al. Bilateral implantation in globus pallidus internus and in subthalamic nucleus in Parkinson's disease // Neuromodulation. – 2005. – Vol. 8. – P. 1–6.
9. Arle J.E., Apetauerova D., Brophy S., Shils J.L. Dyskinesia in Parkinson's disease treated by deep brain stimulation once electrode position was revised: case report // Neuromodulation. – 2007. – Vol. 10. – P. 238–243.
10. Lozano A.M., Dostrovsky J., Chen R., Ashby P. Deep brain stimulation vs best medical therapy for Parkinson's disease: disrupting the disruption // Lancet Neurol. – 2002. – Vol. 1. – P. 225–231.
11. Benabid A.L. Deep brain stimulation for Parkinson's disease // Curr. Opin. Neurobiol. – 2003. – Vol. 13. – P. 696–706.
12. Nagaoka T. et al. Changes in glucose metabolism in cerebral cortex and cerebellum correlate with tremor and rigidity control by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study // Neuromodulation. – 2007. – Vol. 10. – P. 206–215.
13. Cameron T. Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review // J. Neurosurg. – 2004. – Vol. 100. – P. 254–267.

ТРАНСХИАТАЛЬНАЯ ЭЗОФАГЭКТОМИЯ С ОДНОМОМЕНТНОЙ ЭЗОФАГОПЛАСТИКОЙ (К 70-ЛЕТИЮ ОПЕРАЦИИ А.Г. САВИНЫХ)

П.М. Богопольский

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Богопольский Павел Майорович – кандидат медицинских наук, директор музея ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)
E-mail: bogopolsky_med@mail.ru

Ключевые слова:

пищевод, резекция, эзофагопластика, трансиатальный доступ

Представлена история разработки выдающимся российским хирургом А.Г. Савиных приоритетной операции при раке и рубцовых стриктурах пищевода – трансиатальной эзофагэктомии с одномоментной заднемедиастинальной эзофагопластикой.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 57–65.

Transhiatal esophagectomy with simultaneous esophagoplasty (to the 70th anniversary of the A.G. Savinykh operation)

P.M. Bogopolsky

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow

CORRESPONDENCE

Bogopolsky Pavel M. – MD, Director of the Museum of Petrovsky National Research Centre of Surgery (Moscow)
E-mail: bogopolsky_med@mail.ru

Keywords:

esophagus, resection, esophagoplasty, transhiatal approach

The history of the development by an outstanding Russian surgeon AG Savinykh of priority operation for cancer and scarring strictures of the esophagus – transhiatal esophagectomy with simultaneous retromediastinal esophagoplasty is presented.

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 4. – P. 57–65.

В 1944 г. выдающийся российский хирург Андрей Григорьевич Савиных¹ опубликовал в журнале «Хирургия» уникальный для того времени опыт 130 радикальных операций при раке кардии и нижнего отдела пищевода [1]. В этой же статье профессор А.Г. Савиных описал выполненную им впервые в мире трансиатальную экстирпацию пищевода при ожоговой рубцовой стриктуре с одномоментной заднемедиастинальной эзофагопластикой тонкой кишкой². Эта прогрессивная

операция, безусловно, стала большим достижением А.Г. Савиных и важным мировым приоритетом российской хирургии пищевода. Сейчас трансиатальная экстирпация пищевода с одномоментной эзофагопластикой широко распространена во всем мире и применяется как при злокачественных, так и при доброкачественных заболеваниях пищевода. Вопрос о том, какова предыстория этой операции и как к ней пришел А.Г. Савиных, и является предметом настоящего исследования.

¹ А.Г. Савиных (1888–1963) родился в Вятской губернии, в 1895 г. переехал с родителями в Тобольск. В 1917 г. окончил медицинский факультет Томского университета, был мобилизован в русскую армию, служил врачом на Кавказском фронте. В 1918 г. вернулся в Тобольск, работал ординатором городской больницы. В 1919 г. поступил в ординатуру при кафедре госпитальной хирургии Томского университета (зав. кафедрой – проф. Н.И. Березнеговский, ученик проф. П.И. Тихова, представителя научной школы В.И. Разумовского). С 1928 г. доцент, с 1930 г. и до конца жизни – заведующий кафедрой госпитальной хирургии Томского мединститута. Доктор медицинских наук, профессор (1938), академик АМН СССР (1944).

² Эта операция была сделана в ноябре 1943 г., но сведения о ней впервые опубликованы в 1944 г. [1].

В проблеме хирургии пищевода существуют 2 основных направления: 1) резекция органа (в основном при раке), которая может сопровождаться восстановлением непрерывности пищеварительной трубки в один или несколько этапов (замещением, пластикой пищевода) и 2) шунтирование (обходная пластика) пищевода при его непроходимости (чаще рубцовой) без удаления нативного органа. Исторически оба этих направления разрабатывались одновременно, но если первое, связанное с попытками радикального хирургического лечения практически обреченных больных, сначала развивалось крайне медленно, то второе гораздо быстрее стало давать успешные результаты.

Период истории хирургии пищевода в России конца XIX – первой половины XX столетий характеризуется разработкой и внедрением в клиническую практику основных методов оперативного лечения рубцовых стриктур, рака, доброкачественных заболеваний, травм пищевода и их последствий. Отечественные ученые сделали очень большой вклад в разработку данной проблемы. По этому поводу С.С. Юдин писал: «Если хирургию пищевода справедливо считать одной из труднейших глав нашей медицинской науки, тем приятнее отметить, что в развитии ее русские хирурги всегда занимали выдающееся место. Именно русским хирургам принадлежит приоритет в отношении либо основной руководящей идеи, открывающей новые пути в хирургии пищевода, либо первого успешного осуществления тех задач, которые назревали уже давно, но практическое решение которых не смогли дать хирурги других стран»³. В этой связи целесообразно начать с основополагающих работ двух российских ученых – И.И. Насилова и В.Д. Добромыслова.

В 1888 г. профессор Военно-медицинской академии (ВМА) Иван Иванович Насилов⁴ в газете «Врач» опубликовал статью «Эзофаготомия и иссечение пищевода внутри груди» [3]. Первым в мире И.И. Насилов разработал на трупах задний внеплевральный доступ к грудному отделу пищевода для выполнения эзофаготомии при инородных телах и резекции пищевода при раке, а также предложил при обнаружении неудалимой опухоли верхнегрудного отдела пищевода выводить в кожную рану его нижний отрезок в виде концевой эзофагостомы. Интересно, что в заключительной части своей работы И.И. Насилов отметил, что в техническом отношении такая операция не представляет больших трудностей. Безусловно, огромная заслуга И.И. Насилова состояла в том, что он первым указал

реальный путь к грудному отделу пищевода. Однако свои анатомические исследования И.И. Насилов выполнил на трупах людей со здоровым пищеводом, поэтому возможность осуществления подобной операции «без больших технических трудностей» у тяжелобольного человека, находящегося в положении лежа на боку, в условиях примитивного масочного наркоза на самостоятельном дыхании вызвала большие сомнения у многих ученых того времени. Это послужило причиной того, что предложенный И.И. Насиловым задний доступ к пищеводу сразу стал предметом целого ряда углубленных анатомических и экспериментальных исследований как в России, так и за рубежом [4].

В самом начале 1900-х гг. ассистент госпитальной хирургической клиники Томского университета Василий Дмитриевич Добромыслов по предложению своего руководителя профессора Э.Г. Салищева впервые в мире в экспериментах на трупах и собаках разработал внутриплевральный доступ к грудному отделу пищевода и доказал его большие преимущества перед доступом И.И. Насилова. Первая работа В.Д. Добромыслова, опубликованная в газете «Врач» в 1900 г., несмотря на свой небольшой объем, содержала очень много ценных сведений. Это касалось не только оригинального лоскутного переднебокового торакотомного доступа к органам заднего средостения, но и методики проведения эндотрахеального наркоза, техники резекции и восстановления пищевода, способов закрытия плевральной полости, борьбы с пневмотораксом и его последствиями [5]. Во второй своей работе, посвященной резекции грудного отдела пищевода (1903), В.Д. Добромыслов представил результаты всех выполненных экспериментов и подробно описал методику искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также разработанный им аппарат для проведения ИВЛ во время трансплевральных операций [6].

В 1907 г. В.Д. Добромыслов опубликовал еще одну малоизвестную работу на немецком языке в журнале «Russische Medicinische Rundschau» [7], в которой описал 3 первые операции пробной торакотомии по поводу рака грудного отдела пищевода, выполненные им совместно с профессором Э.Г. Салищевым в 1900 г. в Томске. К сожалению, все эти операции закончились смертью больных (2 пациента умерли на операционном столе, а 1 – через неделю после операции от гнойного перикардита и плеврита), что, по-видимому, и послужило причиной опубликования В.Д. Добромысловым в своих первых двух работах только экспериментальных данных⁵. Эту статью В.Д. До-

³ Юдин С.С. Восстановительная хирургия при непроходимости пищевода. – М.: Медгиз, 1954. – С. 5 [2].

⁴ И.И. Насилов (1842–1907) – ученик С.П. Коломнина и Н.В. Склифосовского.

⁵ В.Д. Добромыслов в данной статье указал, что профессор Э.Г. Салищев (1851–1901) при своей жизни не давал разрешения на опубликование этих 3 клинических случаев торакотомии при раке пищевода.

бромислова заставила написать опубликованная в 1905 г. работа F. Sauerbruch, в которой тот утверждал, что первую в мире эксплоративную торакотомию при раке пищевода сделал в 1904 г. его учитель I. Mikulizh [8]. Таким образом, первые трансплевральные операции на грудном отделе пищевода по поводу рака были сделаны все-таки в России, а не в Германии.

Что касается шунтирующих операций при непроходимости пищевода, исторически первой появилась кожная эзофагопластика. В 1894 г. швейцарский хирург A. Bircher впервые реализовал высказанную в 1886 г. I. Mikulizh мысль о возможности образования предгрудинного пищевода из кожи. A. Bircher дважды осуществил этот способ в клинике, но оба его больных, страдавших раком пищевода, умерли до окончания пластики. По-настоящему это дело сдвинулось с мертвой точки в 1906 г., когда профессор Лозаннского университета Cesar Roux доказал возможность создания предгрудинного искусственного пищевода целиком из тощей кишки, – он успешно произвел первый этап эзофагопластики 11-летнему мальчику с послеожоговой рубцовой стриктурой пищевода, отложив формирование эзофагоэюноанастомоза на шее на второй этап. Идея выкроить длинный изоперистальтический сегмент тощей кишки на питающей ножке для проведения его под кожей груди на шею и соединения с пищеводом родилась у С. Roux непосредственно во время операции, которую он первоначально планировал ограничить формированием гастростомы по Tavel⁶ для обеспечения питания истощенного больного. Необходимо отметить, что соединить тонкую кишку с пищеводом на шее у этого пациента (после нескольких безуспешных попыток) С. Roux удалось только в 1911 г. [2].

Первую в мире законченную антеторакальную эзофагопластику тонкой кишкой осуществил ученик С. Roux – российский хирург П.А. Герцен в 2 этапа в сентябре-ноябре 1907 г. пациентке с послеожоговой рубцовой стриктурой пищевода в Старо-Екатерининской больнице в Москве. Эта операция для П.А. Герцена была уже не пер-

вой – в том же году он сначала сделал 2 эзофагопластики больным раком грудного отдела пищевода: один из них умер вскоре после операции, а другой выписался из клиники, отказавшись от окончательного этапа пластики, т.е. соединения верхнего конца трансплантата с пищеводом. Все 3 своих наблюдения П.А. Герцен доложил на VII съезде российских хирургов в декабре 1907 г. [9]. Как можно заключить из текста доклада П.А. Герцена, вопрос об удалении пораженного раком пищевода им тогда не рассматривался вовсе⁷.

В конце 1900-х гг. из госпитальной хирургической клиники Московского университета, руководимой профессором П.И. Дьяконовым, вышли 2 замечательных работы. В своей диссертации «Рак пищевода» (1908) ученик П.И. Дьяконова В.Ю. Славянис на основании результатов лечения 134 больных сделал вывод о том, что радикальное удаление раковой опухоли возможно только при малом ее распространении, отсутствии метастазов и удовлетворительном общем состоянии больного (с предварительным наложением гастростомы или же с образованием искусственного пищевода по Ру) [10]. Работа еще одного ученика профессора П.И. Дьяконова – В.П. Вознесенского, также вышедшая в 1908 г., была посвящена дальнейшему исследованию возможности использования доступа И.И. Насилова для операций на грудном отделе пищевода [11]. Важно отметить, что В.П. Вознесенский впервые подробно изучил особенности строения питающих сосудов тонкой кишки в приложении к эзофагопластике. В экспериментах на трупах после отслаивания париетальной плевры и обнажения пищевода по И.И. Насилову В.П. Вознесенский выводил петлю тонкой кишки из брюшной полости в заднее средостение через дополнительный торакотомный трансдиафрагмальный доступ по Ванаху⁸ и анастомозировал ее с верхнегрудным отделом пищевода. Таким образом, В.П. Вознесенский впервые предложил и разработал в эксперименте задмедиастинальную тонкокишечную эзофагопластику⁹. Однако сам В.П. Вознесенский ставил под сомнение возможность применения

⁶ Способ гастростомии по Тавелю (1906) заключался в интерпозиции отрезка тощей кишки на ножке между желудком и брюшной стенкой с выведением орального конца на кожу эпигастральной области.

⁷ Подобный подход к хирургическому лечению больных раком пищевода (паллиативная эзофагопластика) затем неоднократно возобновлялся как в России, так и за рубежом. Так, И.И. Греков в 1913 г. 2 больным раком пищевода сделал эзофагопластику желудочной трубкой по Гальперну–Жиану. Французские хирурги P. Orsoni и A. Toupet в начале 1950-х гг. свои первые операции толстокишечной эзофагопластики сделали пациентам с неудаляемой раковой опухолью пищевода. Ленинградские хирурги В.И. Попов и И.С. Мгалоблишвили в 1950-х гг. при раке пищевода на первом этапе выполняли подкожную эзофагопластику толстой кишкой, а через 2–3 нед – торакотомию. Если опухоль оказывалась неудаляемой, искусственный пищевод позволял избежать наложения гастростомы, являющейся тяжелым моральным бременем для больных.

⁸ Этот доступ был предложен в 1898 г. российским хирургом Р.Х. Ванахом для вскрытия поддиафрагмальных абсцессов.

⁹ Эта работа В.П. Вознесенского не была оформлена в виде диссертации, возможно потому, что была начата незадолго до смерти профессора П.И. Дьяконова, последовавшей в 1908 г. Докторскую диссертацию «Круглая язва двенадцатиперстной кишки» В.П. Вознесенский защитил в 1913 г., когда клиникой госпитальной хирургии Московского университета руководил профессор А.В. Мартынов.

в клинике разработанного им способа из-за его очевидной технической сложности¹⁰.

В том же 1908 г. на VIII съезде российских хирургов С.П. Федоров сообщил о том, что в экспериментах на собаках он успешно выполнял эзофаготомию и ушивание раны пищевода через грудную полость [12]. Основываясь на этих наблюдениях и имея в виду необходимость разработки способа хирургического лечения пациентов с раковыми сужениями пищевода и кардиального отдела желудка, С.П. Федоров осуществил в эксперименте анастомоз грудного отдела пищевода с петлей тонкой кишки. Эту операцию он назвал *gastro-jejunooesophagostomia transdiaphragmatica*. Таким образом, С.П. Федоров первым разработал вполне осуществимый способ шунтирующей внутриплевральной эзофагопластики, который впервые в СССР успешно применили в клинике В.И. Казанский и Б.В. Петровский в 1945–1946 гг. у больных раком пищевода [13, 14].

В декабре 1910 г. на X съезде российских хирургов ученик С.П. Федорова А.П. Алексеев в своем докладе «Очерк современной хирургии пищевода» подытожил накопленный к тому времени мировой опыт. Начиная с 1898 г. он насчитал всего 25 операций на грудном отделе пищевода, из них только 5 были удачными [15]. В прениях по докладу С.П. Федоров одной из главных причин летальности после трансторакальных операций на пищеводе назвал гнойно-септические осложнения, и привел 1 собственный случай продольного рассечения рубцовой стриктуры пищевода трансплевральным доступом, закончившийся смертью больного от гнойного плеврита [16]. Здесь уместно привести слова известного российского хирурга Я.О. Гальперна, который в 1913 г. писал: «Едва ли есть в человеческом теле еще один орган, на котором так мало отразились бы успехи хирургии, как на грудной части пищевода»¹¹. Тем не менее попытки удаления раковых опухолей грудного отдела пищевода продолжались, хотя результаты подобных операций оставляли желать лучшего.

Проблема эзофагопластики в этот период развивалась более успешно. Так, в 1912 г. Я.О. Гальперн предложил собственный способ пластики пищевода, который впоследствии стал одним из основных при раке и рубцовых стриктурах [17]. В экспериментах на трупах и собаках он разработал операцию создания подкожного искусственного пищевода из большой кривизны желудка в виде

антиперистальтической трубки с питанием за счет левой желудочно-сальниковой артерии. При нормальном желудке созданный из него искусственный пищевод без труда выводился на шею. Хорошее кровоснабжение желудочной трубки Я.О. Гальперн доказал, выполнив наливки препаратов ртутной массой с последующей рентгенографией. Когда работа Я.О. Гальперна была закончена, он узнал о статье румынского хирурга J. Jianu, предложившего подобный способ эзофагопластики в том же 1912 г. По этому поводу Я.О. Гальперн писал: «...Я отнюдь не намерен возбуждать спор о первенстве, а хочу только подчеркнуть совпадение выводов в двух независимо друг от друга проведенных работах. Это совпадение, конечно, повышает объективную ценность способа Jianu»¹². Данный способ пластики пищевода в последующем получил название операции Гальперна–Жиану. В 1913–1914 гг. его применил в клинике российский хирург И.И. Греков у 4 больных: у 2 пациентов с раковой опухолью и у 2 – с ожоговой стриктурой пищевода.

Во всем мире сделать законченную тонкокишечную пластику пищевода к 1916 г. удалось только 4 хирургам: П.А. Герцену, голландскому хирургу Ламботту, Цезарю Ру и И.И. Грекову. Все остальные многочисленные попытки были безуспешны. По этому поводу С.С. Юдин в 1954 г. писал: «Понятно, что при таком количестве неудач в руках лучших хирургов Европы тотальную кишечную пластику считали почти нереальной и вместо нее рекомендовали всевозможные комбинированные методы»¹³. Весьма удачный комбинированный метод эзофагопластики предложил в 1908 г. E. Lexer, который, сформировав тонкокишечный трансплантат по способу C. Roux, получил омертвление большей его части. После резекции некротизированного участка образовавшийся короткий кишечный сегмент E. Lexer внизу соединил с желудком, а вверху – с предгрудинной кожной трубкой (т.е. сделал операцию, аналогичную разработанной в эксперименте L. Wullstein в 1904 г.). После этого создание кожных надставок многие стали считать оптимальным путем завершения тонкокишечной эзофагопластики [2].

Первая мировая война 1914–1918 гг., 2 революции 1917 г., иностранная интервенция и Гражданская война в России 1918–1922 гг. послужили причиной того, что в эти годы отечественная хирургия развивалась обособленно, и ее многолетние традиционные

¹⁰ В 1949 г. на заседании Московского хирургического общества в прениях по докладу Б.А. Петрова, посвященного внутриплевральной тонкокишечной пластике пищевода, В.П. Вознесенский сказал о том, что тонкую кишку следует проводить через заднее средостение.

¹¹ Гальперн Я.О. К вопросу о пластике пищевода // Хирургия. – 1913. – Т. 33. – С. 115 [18].

¹² Там же. С. 118–119 [18].

¹³ Юдин С.С. Восстановительная хирургия при непроходимости пищевода. – М.: Медгиз, 1954. – С. 27 [2].

связи с европейской хирургией практически полностью распались. Тем не менее в этот период научная мысль в России не останавливалась, и в начале 1920-х гг. интерес к проблеме хирургии пищевода возобновился с прежней силой. Дело не только в том, что в указанный период при раке пищевода основной операцией была гастростомия, и поэтому изучалась возможность паллиативной пластики пищевода. В России была своя особенность – широкое распространение химических ожогов и, как следствие, рубцовых стриктур пищевода, которые часто требовали выполнения эзофагопластики. Поэтому в 1920–1930-х гг. варианты операций создания искусственного пищевода из кожи, тонкой и толстой кишки, желудка изучали и разрабатывали многие российские ученые (А.Н. Бакулев, Н.А. Богораз, В.Р. Брайцев, Я.О. Гальперн, П.А. Герцен, И.И. Греков, А.В. Григорьев, А.А. Кацман, А.В. Мельников, А.Ю. Озолинг, В.Л. Покотило, С.К. Ризенкамф, А.Г. Соловьев, С.И. Спасокукоцкий, Б.К. Финкельштейн, В.Н. Шамов, И.И. Шищенко, С.С. Юдин).

К концу 1920-х гг. у российских хирургов появилась возможность подведения некоторых итогов и определения перспектив развития хирургии пищевода. Так, в 1926 г. на заседании Московского хирургического общества после доклада А.Г. Соловьева¹⁴ о его первом случае тонкокишечно-кожной эзофагопластики председательствующий профессор П.А. Герцен сказал: «...Прогресс этой операции заключается именно в пластике кишкой, так как наша цель есть интраторакальная пластика, которая невозможна при пластике с помощью кожной трубки»¹⁵. В 1929 г. на XXI Всесоюзном съезде хирургов заместитель председателя съезда профессор В.Л. Покотило¹⁶ сказал: «Эзофагопластика вышла уже из области хирургических курьезов и постепенно переходит в область повседневной хирургии, и наши русские хирурги успешно вносят свою лепту в эту интересную главу хирургии»¹⁷.

В 1934 г. А.Г. Соловьев опубликовал свою первую серию из 8 антеторакальных пластик пищевода по Вульштейну–Лексеру [21]. Большая заслуга А.Г. Соловьева состояла в том, что он тщательно разработал показания к тонкокишечно-кожной эзофагопластике, обсудил значение рентгеноконтрастного и эндоскопического исследований в комплексе обследования больных (в том числе ретроградной эзофагоскопии через гастростому), подробно описал все этапы и наиболее важные технические моменты операции при ожоговых стрик-

турах пищевода. Например, это касалось техники мобилизации тощей кишки, в частности визуализации питающих сосудов в проходящем свете, правил рассечения листков брыжейки, временного пережатия радиальных артерий с целью проверки адекватности кровоснабжения будущего трансплантата, изолированного наложения лигатур на брыжеечные артерии и вены на расстоянии не менее 1,5 см от краевого сосуда для профилактики его тромбоза, обшивания края брыжейки трансплантата длинной кетгутовой нитью и др. При этом А.Г. Соловьев считал необходимым расчленять пластику пищевода на несколько этапов и не спешить с отдельными операциями, а делать интервалы между ними и давать отдых больному. Необходимо отметить, что подобную тактику многоэтапного создания искусственного пищевода многие хирурги считали наиболее оправданной не только в 1930-е гг., но и в последующие два-три десятилетия.

В совершенствовании тонкокишечной эзофагопластики при ожоговых стриктурах пищевода очень большую роль сыграл С.С. Юдин, приступивший к разработке этой проблемы в Институте им. Н.В. Склифосовского в 1928 г. Начав с тотальной кожной эзофагопластики по Бирхеру, С.С. Юдин затем перешел к комбинированной тонкокишечно-кожной пластике по Вульштейну–Лексеру и наконец в середине 1930-х гг. занялся усовершенствованием тотальной антеторакальной пластики пищевода тонкой кишкой по Ру–Герцену¹⁸. В 1941 г. в журнале «Новый хирургический архив» С.С. Юдин опубликовал большую статью, посвященную анализу результатов выполненных им 80 эзофагопластик у пациентов с послеожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода [22]. Необходимо отметить, что подобного опыта в то время не было ни у кого в мире. Считая тонкую кишку идеальным материалом для создания искусственного пищевода, С.С. Юдин критиковал эзофагопластику толстой кишкой и желудком и называл подобные методы бесперспективными. Тем не менее некоторые отечественные ученые в этот период продемонстрировали весьма значительные успехи в разработке желудочной эзофагопластики.

Так, в 1933 г. П.А. Герцен на заседании Московского хирургического общества доложил о случае успешно выполненной им антеторакальной эзофагопластики целым желудком при раке пищевода по модифицированной методике М. Kirshner

¹⁴ А.Г. Соловьев – ученик В.Н. Розанова, работал в московской больнице им. С.П. Боткина.

¹⁵ Герцен П.А. Русское хирургическое общество в Москве. 120-е заседание от 11.10.1926 // Нов. хирургич. архив. – 1926. – Т. 11, Кн. 3. – С. 380 [19].

¹⁶ В.Л. Покотило – ученик П.И. Дьяконова.

¹⁷ Цит. по: *Магазанник Г.Л.* Хирургия. – 1951. – № 3. – С. 54 [20].

¹⁸ Данные получены при изучении операционных журналов Института им. Н.В. Склифосовского за 1928–1940 гг.

(1920). П.А. Герцен пересек желудок по линии, идущей от его дна косо вниз и вправо к верхней трети малой кривизны. Таким образом, участки желудка, наиболее опасные развитием нарушений кровообращения, были исключены из трансплантата. Источниками кровоснабжения образовавшейся широкой изоперистальтической желудочной трубки служили правые желудочная и желудочно-сальниковая артерии. Для удлинения желудочного трансплантата П.А. Герцен мобилизовал двенадцатиперстную кишку по Кохеру и через продольную рану, образовавшуюся после пересечения желудка, сделал один поперечный надрез на трансплантате по направлению к большой кривизне (он считал возможным при необходимости делать несколько таких надрезов). Оставшуюся связанную с пищеводом проксимальную часть желудка П.А. Герцен анастомозировал с петлей тонкой кишки «бок в бок» и этим решил вопрос о дренировании нативного пищевода [23].

В 1934 г. ученик С.И. Спасокукоцкого А.Н. Бакулев сделал подобную операцию пациентке с послеожоговой стриктурой пищевода, произведя пересечение желудка по способу П.А. Герцена, но проксимальную часть желудка он соединил не с тонкой, как П.А. Герцен, а с двенадцатиперстной кишкой анастомозом «конец в бок» тотчас ниже привратника. Через 14 лет, в 1948 г., на заседании Московского хирургического общества А.Н. Бакулев демонстрировал эту пациентку, результат операции у нее был отличным [2].

Большое значение этих операций П.А. Герцена и А.Н. Бакулева состояло в том, что они в сущности открыли новое направление в реконструктивной хирургии пищевода – эзофагопластику широкой изоперистальтической желудочной трубкой, которая начиная с 1970-х гг. стала быстро распространяться по всему миру.

Что касается прямых вмешательств на грудном отделе пищевода, в 1920–1930-х гг. ряд ведущих российских хирургов (П.А. Герцен, А.В. Вишневский, С.И. Спасокукоцкий, К.П. Сапожков, С.С. Юдин и др.) неоднократно предпринимали попытки резекции пищевода по поводу рака, но результаты этих операций были неутешительными. При этом публикаций на данную тему в отечественной литературе в то время почти не встречалось, и связано это было именно с тем, что большинство выполненных операций или заканчивались неудачно, или были эксплоративными, на что в 1933 г. обращал внимание К.П. Сапожков [24]. В то же время немногочисленные опубликованные работы на эту тему большого оптимизма не вселяли. Например, Л.М. Нисневич в 1925 г. привел сведения о том, что в Институте для лечения опухолей¹⁹

с 1921 по 1924 г. лечили 121 больного раком пищевода, из них радикальные вмешательства были сделаны только 6 пациентам, которых оперировал П.А. Герцен, причем все эти операции окончились летальным исходом [25]. В 1932 г. А.В. Вишневский сообщил о том, что начиная с 1924 г. он сделал 4 попытки резекции грудного отдела пищевода по поводу рака доступом И.И. Насилова, но все больные умерли в ближайшем послеоперационном периоде [26].

Большую роль в дальнейшем развитии этого направления сыграло сообщение на XX съезде российских хирургов В.С. Левита, который в 1928 г. осуществил первую в СССР успешную трансабдоминальную резекцию кардиального отдела желудка и брюшного отдела пищевода по поводу рака [27]. Эту операцию В.С. Левит разделил на 2 этапа. Сначала были сделаны низведение пищевода, выделение верхнего отдела желудка с опухолью, перевязка и пересечение левой желудочной артерии, а также подшивание стенки пищевода к краям пищеводного отверстия диафрагмы. Через несколько дней был выполнен второй этап, который заключался в резекции кардиального отдела желудка, наложении эзофагогастроанастомоза и подшивании культи желудка к диафрагме.

Примерно в это же время будущий глава сибирской хирургической школы А.Г. Савиных, работая на кафедре госпитальной хирургии Томского медицинского института, приступил к изучению возможностей усовершенствования техники гастрэктомии и резекции кардии. Первую успешную гастрэктомию А.Г. Савиных выполнил в 1928 г., но несколько последующих операций закончились неудачно из-за несостоятельности эзофагоэюноанастомоза. С 1929 по 1933 г. А.Г. Савиных испробовал различные способы низведения в брюшную полость пищевода и пришел к выводу, что ограниченная хиатотомия не дает возможности адекватно мобилизовать его дистальный отдел, а пропагандируемая многими хирургами фиксация эзофагоэюно- или эзофагогастроанастомоза швами к диафрагме способствует несостоятельности соустья из-за реальной возможности возникновения довольно сильных продольных сокращений мускулатуры пищевода в послеоперационном периоде [28].

Результатом настойчивых исследований А.Г. Савиных стала разработка в 1934 г. оригинального доступа к пищеводу, который заключался в широком сагитальном рассечении пищеводного отверстия диафрагмы кпереди с перевязкой и пересечением диафрагмальной вены (длина разреза мышечной части диафрагмы с переходом на ее сухожильный центр составляла 4–6 см и могла достигать 10 см) и поперечной перерезке

¹⁹ Ныне МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ.

диафрагмальных ножек ближе к позвоночнику (см. рисунок).

Последний прием был предложен А.Г. Савиных не столько для расширения доступа, который и без того был достаточным для манипуляций на дистальном отделе пищевода, сколько для пересечения симпатических нервов, идущих в составе диафрагмальных ножек. По мысли автора, круротомия должна была уравновешивать неблагоприятное влияние на органы пищеварения стволовой ваготомии, которая всегда сопровождает резекцию нижней трети пищевода. В то же время А.Г. Савиных перестал фиксировать пищеводный анастомоз швами к диафрагме, что обеспечивало его свободное перемещение в заднее средостение при продольных сокращениях пищевода [29]. В 1936 г. на I Сибирском съезде врачей А.Г. Савиных сообщил о 14 операциях гастрэктомии и резекции кардии с нижним отделом пищевода по своему способу, при этом в 5 случаях он добился успеха [28].

Продолжая накапливать опыт в хирургии рака кардии и нижнего отдела пищевода, А.Г. Савиных в 1938 г. на XXIV Всесоюзном съезде хирургов доложил уже о 96 операциях по своему способу, из них было 46 радикальных вмешательств при 25 летальных исходах. В то время это было очень большим достижением. Очень важным в работе А.Г. Савиных было и то, что он первым из российских ученых привел отдаленные результаты радикальных операций: 16 пациентов оставались живыми в сроки от 1 года до 3 лет. Закljučая свой доклад, А.Г. Савиных подчеркнул, что накоплено уже достаточно опыта, для того чтобы пессимистическое отношение большинства хирургов к радикальному лечению рака кардии и нижнего отдела пищевода сменилось более оптимистическим, так как существует надежда сделать эту операцию обыденной и с хорошими исходами [29].

Необходимо отметить, что в 1930-х гг. исследования по данной проблеме проводились и в других клиниках нашей страны, но таких благоприятных результатов, как у А.Г. Савиных, никому получить не удалось. Так, В 1930 г. ученик П.А. Герцена А.И. Савицкий начал разработку резекции кардиального отдела желудка при раке. Он так же, как А.Г. Савиных, использовал чрезбрюшинный доступ с широким сагиттальным рассечением пищеводного отверстия диафрагмы, пересечением выше нее стволов блуждающих нервов, мобилизацией и низведением грудного отдела пищевода. Позже А.И. Савицкий отказался от резекции пищевода в пользу иссечения всего его грудного отдела методом туннелирования. После проведения экспериментов на трупах А.И. Савицкий по совету П.А. Герцена ввел важное дополнение в методику этой операции в виде резекции грудинного конца левой ключицы, что облегчало мобилизацию

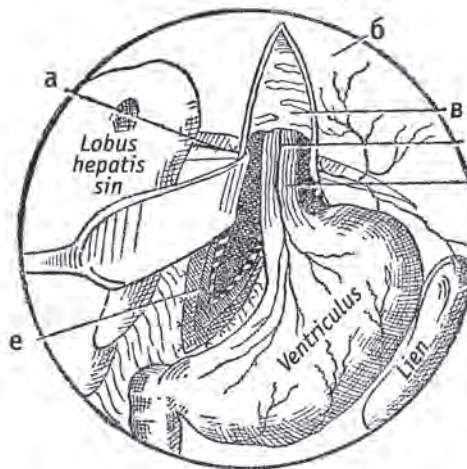


Схема диафрагмокруротомии (рисунок из статьи А.Г. Савиных, 1944)
А – *v. phrenica inf.*;
б – *diaphragma*;
в – *pericardium*; г – *vagus sin.*; д – *oesophagus*
(а, г, д – *mediastinum*);
е – *crurotomia diaphragmatica dex*

пищевода сверху. Этим способом А.И. Савицкий оперировал 7 больных, но успеха не получил: больные умирали либо от перфорации плевры при выделении опухоли, либо от операционного шока [30].

В 1937 г. Н.Ф. Березкин из госпитальной хирургической клиники III Московского мединститута предложил способ резекции кардии и нижней трети пищевода через комбинированный задний внеплевральный доступ, который он назвал медиастинотомией [31]. В сущности Н.Ф. Березкин соединил 2 доступа, которые в 1908 г. В.П. Вознесенский использовал в эксперименте для заднемедиастинальной пластики пищевода, в один общий разрез в виде перевернутой буквы «Г». Н.Ф. Березкин оперировал 3 больных раком кардиального отдела желудка, причем в 2 случаях ему удалось резецировать кардию и нижнюю треть пищевода и наложить эзофагогастроанастомоз. К сожалению, все 3 пациента умерли после операции от плевральных осложнений.

В 1938 г. В.М. Гинковский из Одесского института усовершенствования врачей подытожил в докторской диссертации результаты своих экспериментальных и клинических исследований по хирургическому лечению рака грудного отдела пищевода [32]. С 1928 по 1938 г. В.М. Гинковский оперировал торакотомным межреберным доступом 11 больных, однако у 10 из них опухоль оказалась неудаляемой. Только однажды ему удалось резецировать пищевод с опухолью, но больной умер на следующий день после операции.

Таким образом, проблема радикальных операций при раке грудного отдела пищевода к концу 1930-х гг. все еще оставалась далекой от своего разрешения.

Начавшаяся Великая Отечественная война (ВОВ) 1941–1945 гг. надолго отвлекла внимание многих российских ученых от исследований по данной проблеме. В это время больших успехов

в осуществлении трансплевральных операций на пищеводе достигли американские хирурги E. Churchill, D. Garlock, R. Franklin, I. Lewis, R. Sweet, выполнявшие свои операции под эндотрахеальным наркозом [33]. Тем не менее знаменательной вехой для мировой хирургии пищевода стал 1944 г., когда А.Г. Савиных описал выполненную им впервые в мире транسخиатальную экстирпацию пищевода при ожоговой стриктуре с одномоментной заднемедиастинальной эзофагопластикой тонкой кишкой и анастомозом на шее [1]. В этой статье А.Г. Савиных также указал, что в декабре 1943 г. и феврале 1944 г. он сделал 2 операции экстирпации пищевода при раке его грудного отдела по своему способу и также с одномоментной заднемедиастинальной пластикой тонкой кишкой. К сожалению, оба больных умерли, но А.Г. Савиных отмечал, что при раке эта операция в техническом отношении намного проще, чем при послеожоговых стриктурах, когда мобилизации пищевода препятствует рубцовый процесс в заднем средостении.

Свои операции А.Г. Савиных выполнял с помощью специального набора особо длинных инструментов: расширителей средостения длиной до 28 см, ложек длиной до 47 см, скальпелей, пинцетов и ножниц длиной до 53 см, иглодержателей длиной до 47,5 см [34]. Некоторые из этих необычных инструментов (ножницы, пинцет, медиастинальное зеркало) находятся в экспозиции Научного музея РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Использование описанных инструментов и ряда оригинальных приемов, также как и выдающаяся

оперативная техника позволяли А.Г. Савиных мобилизовать пищевод на всем его протяжении в заднем средостении под контролем глаза, с тщательной перевязкой и пересечением всех сращений и связок. Это давало возможность предупредить кровотечение из пищеводных артерий, ранение плевральных листков, мембранозной части трахеи и грудного лимфатического протока. Таким образом, разработанная А.Г. Савиных методика трансдиафрагмальной экстирпации пищевода значительно отличалась от «слепого» туннелирования пищевода по Денку.

Так, развивая свою идею о возможности осуществления трансдиафрагмального доступа к пищеводу, А.Г. Савиных пришел к замечательному успеху. Важное преимущество разработанной им операции заключалось в ее меньшей травматичности и в то же время большей безопасности по сравнению с трансплевральными резекциями пищевода.

В заключение необходимо отметить, что разработанная А.Г. Савиных оригинальная методика диафрагмокуротомии и экстирпации пищевода транسخиатальным доступом с одномоментной заднемедиастинальной эзофагопластикой является одной из наиболее прогрессивных операций в пищеводной хирургии, в настоящее время она завоевала прочные позиции во всем мире. В нашей стране наибольший опыт подобных вмешательств при раке и доброкачественных стриктурах пищевода (с пластикой желудка и сформированными из него трансплантатами) накопили В.С. Сильвестров и А.Ф. Черноусов [35, 36].

Литература

1. Савиных А.Г. Удаление и восстановление грудного отдела пищевода // Хирургия. – 1944. – № 10. – С. 74–84.
2. Юдин С.С. Восстановительная хирургия при непроходимости пищевода. – М.: Медгиз, 1954. – 272 с.
3. Насилов И.И. Эзофаготомия и иссечение пищевода внутри груди (Oesophagotomia et resectio oesophagi endothoracica) // Врач. – 1888. – Т. 9, № 25. – С. 481–482.
4. Балалыкин Д.А., Богопольский П.М. Развитие хирургии пищевода в России в конце XIX – начале XX века // Вестн. хирургич. гастроэнтерол. – 2011. – № 1. – С. 78–82.
5. Добромислов В.Д. Случай иссечения куска из пищевода, в грудном его отделе, по чрезлегочно-плевральному способу (Предварительное сообщение) // Врач. – 1900. – Т. 21, № 28. – С. 846–849.
6. Добромислов В.Д. К вопросу о резекции пищевода в грудном его отделе по чрезплевральному способу (Экспериментальное исследование) // Рус. хир. архив. – 1903. – Кн. 4. – С. 590–608.
7. Dobromyslow W. Bemerkungen zum Sauerbruch'schen Aufsatz „Chirurgie des Brusttails der Speiseröhre“ // Russische Medic. Rundschau. – 1907. – Bd 12. – S. 715–717.
8. Sauerbruch F. Die Anastomose zwischen Magen und Speiseröhre und die Resektion des Brustabchnittes der Speiseröhre // Zbl. Chir. – 1905. – Bd. 2, N 1. – S. 81–86.
9. Герцен П.А. Случай доброкачественного сужения пищевода, оперированный по видоизмененному способу Ру. VII-й съезд рос. хирургов. С.-Петербург, 19–22 декабря 1907 г. – М., 1908. – С. 210–213.
10. Славянис В.Ю. Рак пищевода: Дис. ... д-ра мед. – М., 1908. – 85 с.
11. Вознесенский В.П. К вопросу об образовании искусственного пищевода // Работы госпитальной хирургической клиники проф. П.И. Дьяконова. – Т. XV. – М., 1908. – С. 3–26.
12. Федоров С.П. VIII съезд рос. хирургов. С.-Петербург, 19–22 декабря 1908. – М., 1909. – С. 142.
13. Казанский В.И. Чресплевральные сечения заднего средостения // Вопросы грудной хирургии: Юбил.

- сб. науч. работ, посвящ. 60-летию Б.Э. Линберг. – М.: Медгиз, 1946. – С. 118–129.
14. Петровский Б.В. Внутривенная резекция пищевода и кардии при раке / Академия мед. наук СССР. Рефераты науч.-исслед. работ за 1946 г. – Вып. 2. – М., 1947. – С. 109–111.
15. Алексеев А.П. Очерк современной хирургии пищевода // X съезд рос. хирургов. С.-Петербург, 19–22 декабря 1910 г. – М., 1911. – С. 126–127.
16. Федоров С.П. X съезд рос. хирургов. С.-Петербург, 19–22 декабря 1910 г. (В прениях). – М., 1911. – С. 127.
17. Гальперн Я.О. К вопросу об эзофагопластике. XII съезд рос. хирургов. – Москва, 19–22 XII 1912 г. – М., 1913. – С. 113–115.
18. Гальперн Я.О. К вопросу о пластике пищевода // Хирургия. – 1913. – Т. 33. – С. 115–120.
19. Герцен П.А. Русское хирургическое общество в Москве. 120-е заседание от 11.X.1926 // Нов. хирургич. архив. – 1926. – Т. 11. – Кн. 3. – С. 380.
20. Магазанник Г.Л. Владимир Леонтьевич Поко-тило // Хирургия. – 1951. – № 3. – С. 52–55.
21. Соловьев А.Г. Материалы по пластике пищевода. – Сб., посвящ. 35-летней врачев., научн. и обществ. деятельности проф. Владимира Николаевича Розанова. – М.; Л.: Медгиз, 1934. – С. 183–207.
22. Юдин С.С. Некоторые впечатления и размышления о 80-ти случаях операций искусственного пищевода // Нов. хирургич. архив. – 1941. – Т. 49. – Кн. 1–2. – С. 121–157.
23. Герцен П.А. Случай антеторакальной пластики пищевода путем перемещения желудка // Нов. хирургич. архив. – 1933. – Т. 28. – Кн. 2, № 3. – С. 264–265.
24. Сапожков К.П. К вопросу о раках пищевода и их хирургическом лечении // Вестн. хирургии. – 1933. – Т. XXX. – Кн. 87, 88, 89. – С. 69–77.
25. Нисневич Л.М. К вопросу о лечении рака пищевода (По данным Института для лечения опухолей 1-го Московского университета) // Новая хирургия. – 1925. – № 6. – С. 801–804.
26. Вишневский А.В. Обнажение грудной части пищевода // Местная анестезия по методу ползучего инфильтрата. – Казань: Татиздат, 1932. – С. 76–78.
27. Левит В.С. К хирургии кардиальной части желудка // XX съезд российских хирургов: Труды. Москва, 26–30 мая 1928 г. – М., 1929. – С. 210–215.
28. Задорожный А.А., Сакс Ф.Ф. Хирург А.Г. Савиных (1888–1963). – Томск, 1996. – 230 с.
29. Савиных А.Г. Радикальное лечение рака кардии и нижнего отдела пищевода // Труды XXIV Всесоюз. съезда хирургов. Харьков, 25–31 октября 1938 г. – М.; Л.: Медгиз, 1939. – С. 516–519.
30. Савицкий А.И. Рак кардии и его оперативное лечение // Хирургия. – 1939. – № 4. – С. 33–49.
31. Березкин Н.Ф. Медиастинолапаротомия как опыт оперативного подхода к кардии и нижнему отрезку пищевода (предварительное сообщение) // Хирургия. – 1937. – № 11. – С. 119–127.
32. Гинковский В.М. Хирургическое лечение рака грудной части пищевода: Дис. ... д-ра мед. наук / Одесский гос. ин-т усоверш. врачей им. М. Горького. – Одесса, 1938. – 441 с.
33. Петровский Б.В. Хирургическое лечение рака пищевода и кардии. – М.: Изд-во АМН СССР, 1950. – 172 с.
34. Задорожный А.А., Байдала П.Г. История формирования госпитальной хирургической клиники в Томске и роль А.Г. Савиных в создании онкологической службы Сибири. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2008. – 264 с.
35. Сильвестров В.С., Макеева Р.П. Эзофагопластика при неопухолевых заболеваниях пищевода // Клин. хир. – 1980. – № 1. – С. 46–48.
36. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода. – М.: Медицина, 2000. – 353 с.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ ЗАДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Шестаков Алексей Леонидович –
доктор медицинских наук,
руководитель I хирургического
отделения (хирургии пищевода
и желудка) ФГБНУ «Российский
научный центр хирургии
им. акад. Б.В. Петровского»
(Москва)
E-mail: 221161@mail.ru

А.Л. Шестаков, Э.Р. Чарчян, О.В. Рыков, Д.В. Базаров, А.Т. Цховребов

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

Ключевые слова:

хирургия органов
средостения,
воспалительная
миофибробластическая
опухоль, эзофагопластика

Опухоли мягких тканей средостения – разнообразная по морфологической структуре группа новообразований с широким спектром дифференцировки. Одной из разновидностей таких опухолей является воспалительная миофибробластическая опухоль. В литературе публикации и клинические примеры случаев успешного лечения больных с воспалительными миофибробластическими опухолями встречаются редко. Приведенный клинический пример лечения больной с рецидивным продолженным ростом опухоли заднего средостения заставляет поставить под сомнение доброкачественный характер опухоли. Данное наблюдение демонстрирует эффективность мультидисциплинарного подхода в условиях высококвалифицированного многопрофильного хирургического стационара в лечении подобных больных.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 66–71.

CORRESPONDENCE

Shestakov Alexey L. –
MD, Head of the I Surgical
Department (Surgery of Esophagus
and Stomach), Petrovsky National
Research Centre of Surgery
(Moscow)
E-mail: 221161@mail.ru

Surgical treatment of recurrent inflammatory myofibroblastic tumor of the posterior mediastinum (clinical observation)

A.L. Shestakov, E.R. Charchyan, O.V. Rykov, D.V. Bazarov, A.T. Tskhovrebov

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow

Keywords:
surgery of mediastinum,
inflammatory
myofibroblastoma,
esophagoplasty

Soft tissue tumors of the mediastinum is varied group of neoplasms with wide range of differentiation. Inflammatory myofibroblastic tumor is one variation of such tumors. In the literature publications and clinical cases of successful treatment of patients with inflammatory myofibroblastic tumors are rare. The clinical example

of a patient with recurrent inflammatory myofibroblastic tumor of posterior mediastinum makes the question of benign nature of this tumor. This observation demonstrates effectiveness of a multidisciplinary approach in the conditions of highly skilled multidisciplinary surgical hospital in the treatment of such patients.

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 4. – P. 66–71.

Опухоли мягких тканей средостения – разнообразная по морфологической структуре группа новообразований с широким спектром дифференцировки. По данным отечественных авторов, их частота составляет 13–25% [1–3], зарубежных – от 1,0 до 11,5% [1, 4]. Существуют примеры

как псевдозлокачественного, так и псевдодоброкачественного строения опухоли. Одной из разновидностей таких опухолей является воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО).

ВМО встречается очень редко, долгое время она считалась доброкачественной опухолью, пред-

ставленной веретеновидными миофибробластами и воспалительными клетками [5–7]. Однако в 1990 г. J. Meis и F. Enzinger [5, 8] привели описание 4 случаев ВМО с инфильтративным ростом и метастазами, которые стали причиной смерти больных. Для этих опухолей был предложен термин «воспалительная фибросаркома», как и множество иных обозначений (плазмноклеточная гранулема, плазмноклеточная псевдоопухоль, воспалительный миофибробластический пролиферат, сальниково-брыжеечная миксоидная гамартома, воспалительная псевдоопухоль, ксантоматозная псевдоопухоль и т.д.). Разнообразие морфологической картины и неопределенность критериев диагностики опухоли привели к появлению собирательного понятия «воспалительная миофибробластическая опухоль» [5].

ВМО может развиваться в любом возрасте, но чаще она встречается у детей и лиц молодого возраста до 20 лет [9, 10]. Наиболее характерные локализации данной опухоли – легкие, брыжейка тонкой кишки, мочевого пузыря и средостение.

Клинически ВМО может протекать разнообразно. С одной стороны, опухоль может медленно расти и никак не проявляться клинически, с другой – характерен быстрый инфильтративный рост в окружающие ткани и отдаленное метастазирование. На начальных этапах развития опухоли клиническая картина может характеризоваться потерей массы тела, лихорадкой, анемией и повышением в крови концентрации белков острой фазы воспаления. В дальнейшем появляются синдромы сдавления тех органов и тканей, в которых она возникла.

В отечественной литературе публикации и клинические примеры случаев успешного лечения больных с ВМО встречаются редко, в связи с этим мы сочли необходимым поделиться своим опытом лечения подобной больной с рецидивным продолженным ростом опухоли.

Клиническое наблюдение

Больная У., 15 лет, поступила в I хирургическое отделение (хирургии пищевода и желудка) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» с диагнозом продолженный рост опухоли средостения с проращением пищевода, состояние после левосторонней пульмонэктомии, резекции перикарда в 2009 г. по поводу воспалительной миофибробластической опухоли левого легкого. Декомпенсированный стеноз пищевода. Кахексия. Дисфункция синусового узла, синусовая брадикардия. Правосторонний диффузный дистальный бронхит I степени. Выраженный S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника.

При поступлении предъявляла жалобы на выраженную слабость, невозможность полноценного питания через рот.

Анамнез заболевания. В октябре 2009 г. больной выполнена переднебоковая торакотомия слева, пульмонэктомия, резекция перикарда по поводу воспалительной миофибробластической опухоли левого легкого. В течение нескольких лет жалоб не было. В начале 2014 г. стала беспокоить дисфагия твердой пищей, которая со временем нарастала, прогрессировало снижение веса. В июле 2014 г. находилась на обследовании в одном из специализированных медицинских центров Москвы, где был поставлен диагноз рецидив воспалительной миофибробластической опухоли с поражением пищевода, декомпенсированный стеноз пищевода. При обследовании выявлено опухолевое образование заднего средостения, циркулярно инфильтрирующее стенку пищевода, протяженностью 8,2 см, распространяющееся на пищеводно-желудочный переход, клетчатку заднего средостения, левую ножку диафрагмы, на $\frac{2}{3}$ охватывающее нисходящий отдел аорты, выраженное супрастенотическое расширение пищевода до 3,3 см. При эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) на уровне 29 см от резцов отмечается проксимальная граница подслизистой опухоли, которая циркулярно охватывает пищевод с образованием воронки и суживает просвет до 3 мм. После комплексного обследования больной было отказано в хирургическом лечении в связи с распространенностью опухолевого процесса. В июле 2014 г. она была госпитализирована в отделение хирургии пищевода и желудка ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в состоянии средней тяжести, с жалобами на выраженную слабость, невозможность питания через рот, снижение веса. Под контролем ЭГДС был установлен назогастральный зонд для энтерального питания. В течение месяца проводилась комплексная инфузионная терапия, энтеральное питание через зонд. На фоне проводимого лечения состояние больной улучшилось, она активизировалась, прибавка в весе за месяц составила около 2 кг.

При обследовании в отделении установлено следующее.

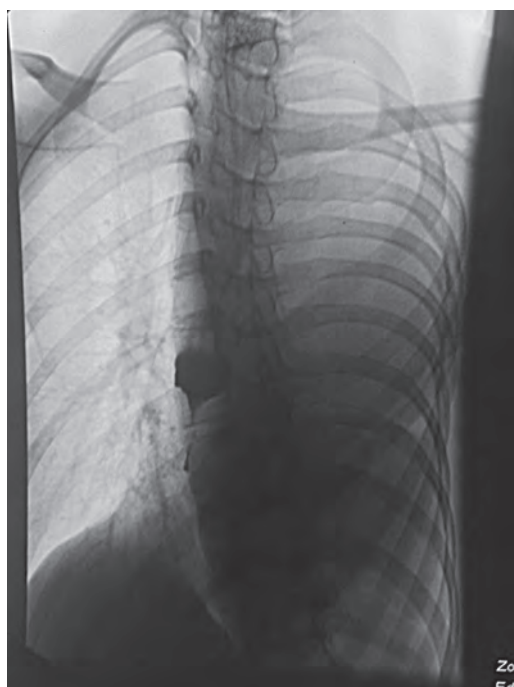
ЭКГ: ритм – синусовая брадикардия. Электрическая ось сердца – горизонтальное положение. Неполная блокада правой ветви пучка Гиса. Изменения миокарда левого желудочка.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: ритм синусовый с эпизодами синусовой аритмии с паузами до 1,7 с на фоне ночной брадиаритмии, признаки неполной блокады правой ветви пучка Гиса и увеличения правого предсердия. Средняя частота сердечных сокращений – 53 уд./мин. Минимальная частота сердечных сокращений – 36 уд./мин. Максимальная частота сердечных сокращений – 141 уд./мин, зарегистрирована в 10:15:34. Желудочковая эктопическая активность включала 2 одиночных мономорфных сокращения – класс по

Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки



Рис. 2. Рентгеноскопия пищевода



Лауну 1. Ритм больного включал 20 ч 54 мин брадикардии. Эпизод наиболее выраженной брадикардии произошел в 03:11:24, его длительность – 29 мин 49 с с минимальной ЧСС 36 уд./мин. Ритм включал 15 мин 32 с тахикардии. Эпизод наиболее выраженной тахикардии зарегистрирован в 10:14:37, длился 1 мин 39 с, максимальная частота сердечных сокращений – 141 уд./мин. Наджелудочковая эктопическая активность состояла из 5 одиночных сокращений. Максимальный интервал R–R – 1,7 с. Диагностически значимая динамика сегмента ST не выявлена.

ЭхоКГ: пролапс митрального клапана. Митральная регургитация 0–I степени. Легочная регургитация II–III степени. Полости сердца не расширены. Перегородки интактны. Глобальная и региональная систолические функции левого желудочка не нарушены.

Компьютерная томография органов грудной клетки (рис. 1): правое легкое увеличено в объеме, свежих инфильтративных и очаговых изменений не определяется. Пневматизация легочной паренхимы не изменена. Корни легких не расширены, структурны. Трахея и правый главный бронх не стенозированы. Структуры средостения смещены влево, дифференцированы. Сердце в объеме не увеличено. Плевра и перикард без особенностей. Стенки аорты не изменены. Увеличенных медиастинальных лимфатических узлов не определяется. Выпот в правой плевральной полости не определяется. Верхний левый гемиторакс заполнен мягкотканной плотности образованием, распространяющимся медиально и вокруг пищевода от уровня Th₂ по его длиннику с неравномерно концентрическим утолщением его стенки, максимально до 15 мм, на протяжении около 16 см (верхняя и средняя треть пищевода), при контрастном усилении с визуализацией четкой границы роста. Образование тесно прилежит к стенке аорты на протяжении до 1/2 диаметра, не суживая ее просвет (нельзя исключить прорастание стенки). Отмечается количественное увеличение мезентериальных лимфатических узлов до 6 мм в диаметре.

Рентгеноскопия пищевода: при приеме контрастного вещества в средней трети пищевода определяется сужение просвета пищевода до щелевидного. Выше сужения – супрастенотическое расширение до 3 см (рис. 2).

ЭГДС: просвет пищевода умеренно расширен (до 2,5–3 см), содержит небольшое количество жидкости и слизи. Переднеправая стенка нависает в просвет практически от входа в пищевод (16 см от резцов), но не суживает просвет. Слизистая отечна, с белесоватыми творожистыми наложениями, скорее всего, грибковыми. На 27 см определяется верхний край выбухания, плотного при инструментальной пальпации, покрытого неизменной слизистой. На 29 см просвет циркулярно сужен до 3–4 мм. Эндоскоп извлечен, введен бронхоскоп, который без сопротивления с током жидкости проведен через сужение в желудок. Нижний край сужения совпадает с пищеводно-желудочным переходом (36 см от резцов). Слизистая гладкая, но контуры неровные. В желудке натекает немного светлой жидкости. Складки обычной высоты, хорошо расправляются воздухом, перистальтика активная, слизистая гладкая, розовая, блестящая.

Бронхоскопия (осмотр через рот): голосовые складки подвижны, смыкаются полностью. Под-

складочный отдел гортани не изменен. Трахея осмотрена на всем протяжении вплоть до карины. В средней трети грудного отдела трахеи на протяжении примерно 2–2,5 см просвет трахеи сужен примерно на $\frac{1}{2}$ за счет сдавления извне мембранозной части трахеи. Слизистая подскладочного отдела гортани и трахеи светло-розовая, гладкая, блестящая. Культия левого главного бронха (ЛГБ) длиной около 1 см. В дистальном конце определяется металлическая скрепка. Культия ЛГБ состоятельна, его слизистая без особенностей. Бронхи правого легкого осмотрены на всем протяжении вплоть до субсегментарных. Просветы проходимы, устья округлой формы, межбронхиальные шпоры острые, ровные. Слизистая оболочка бронхов правого легкого незначительно отечна, гиперемирована. В просвете бронхов правого легкого большое количество вязкого слизистого секрета.

Спирометрия: косвенные признаки резко выраженных рестриктивных вентиляционных нарушений.

Дуплексное сканирование вен и артерий нижних конечностей: глубокие вены проходимы, при компрессионных пробах клапаны состоятельны. Диаметр общей бедренной артерии справа – 4,8 мм, общей бедренной вены справа – 5 мм, общей бедренной артерии слева – 4,7 мм, общей бедренной вены слева – 5 мм.

Сцинтиграфия костей скелета: на сцинтиграммах, выполненных при исследовании костей всего скелета в передней и задней проекциях, каких-либо патологических очагов гипо- и гиперфиксации радиофармпрепарата не выявлено. Отмечен выраженный S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника.

Больная консультирована кардиологом, учитывая синусовую брадикардию, рекомендована консультация аритмолога с целью решения вопроса об установке временного электрокардиостимулятора (ЭКС).

Консультация аритмолога: рекомендовано проведение плановой операции в условиях временно налаженной электрокардиостимуляции.

Учитывая возможное прорастание аорты, а также изменения мембранозной части трахеи при бронхоскопии был проведен консилиум в составе ведущих специалистов ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», на котором была определена тактика предстоящего оперативного вмешательства и в хирургическую бригаду, помимо хирургов профильного отделения, были включены сосудистый и торакальный хирурги.

Перед основным этапом оперативного вмешательства установлен временный ЭКС.

Под местной анестезией раствором лидокаина (1,0%, 20 мл) выполнена пункция подключичной вены слева. Через интродьюсер введен временный

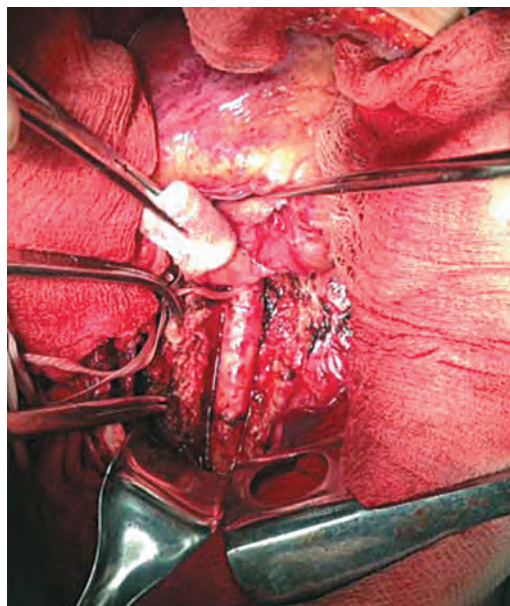


Рис. 3. Интраоперационный снимок. Вид аорты после мобилизации

эндокардиальный электрод и установлен в область верхушки правого желудочка. При тестировании порог стимуляции – 1,0 В. Электрод фиксирован в месте внедрения. Асептическая повязка. Выставлен режим VVI, базовая частота – 55 имп/мин. Работа ЭКС адекватная.

Под эндотрахеальным наркозом проведена торакотомия слева в 4-м межреберье. Большую часть левой плевральной полости занимает сердце. Имеется умеренный спаечный процесс. Спайки рассечены. С целью улучшения операционного доступа в области грудины пересечены 5-е и 6-е ребра. При ревизии: в проекции средней и нижней трети пищевода определяется опухолевое образование каменной плотности, циркулярно охватывающее аорту, прилегающее к левому куполу диафрагмы. Вскрыт левый купол диафрагмы. При дальнейшей ревизии выявлено, что опухоль распространяется на ножку диафрагмы и пищеводно-желудочный переход. С техническими трудностями опухоль отделена от аорты острым и тупым путями блоком вместе с межреберными артериями и парааортальной клетчаткой (рис. 3). Прорастания в стенку аорты нет. Далее опухоль вместе с пищеводом выделена из окружающих тканей. Вскрыта правая плевральная полость. Выполнена интраоперационная бронхоскопия. Прорастания в трахею и правый главный бронх нет. Пищевод пересечен между двумя зажимами, удален вместе с опухолью, направлен на гистологическое исследование. Диафрагма ушита непрерывным швом проленом 3/0. Рана ушита послойно. Далее проведена верхнесрединная лапаротомия. Проведена ревизия органов брюшной полости. Желудок без видимой патологии. Петли тонкой и толстой кишки без особенностей. Печень без

Рис. 4. Воспалительная миофибробластическая опухоль. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 400$

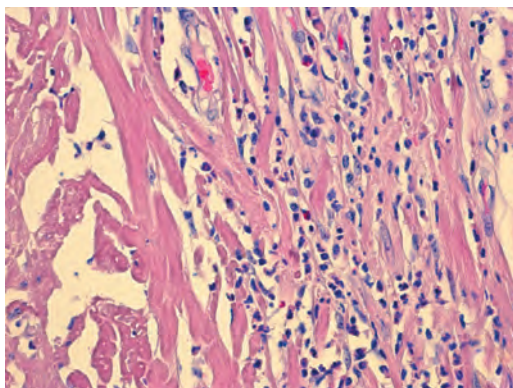
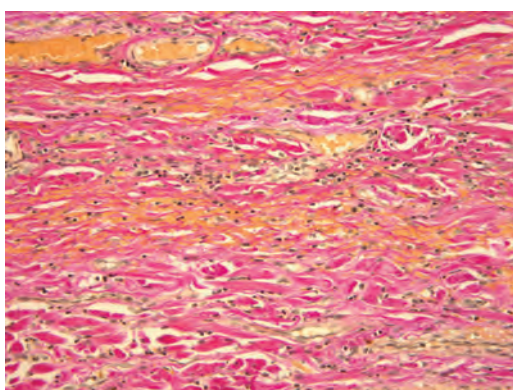


Рис. 5. Воспалительная миофибробластическая опухоль. Окраска по Ванг–Гизону, увеличение $\times 200$



видимой патологии, опухолевидные образования не пальпируются. Пересечены связки левой доли печени. Желудок мобилизован с перевязкой всех коротких артерий, левой желудочно-сальниковой и правой желудочной артерий и сохранением большой перигастральной дуги правой желудочно-сальниковой артерии. Мобилизована малая кривизна желудка. Отсечен абдоминальный отдел пищевода. При помощи аппарата для наложения линейных швов длиной 55 и 75 мм сформирована изоперистальтическая желудочная трубка с питанием на правой желудочно-сальниковой артерии длиной около 35 см. Гемостаз – сухо. Разрез на шее вдоль внутреннего края левой кивательной мышцы. Мобилизован шейный отдел пищевода. Желудочный трансплантат проведен на шею. Сформирован пищеводно-желудочный анастомоз однорядным непрерывным швом викрил 4/0. Отступая 25 см дистальнее связки Трейца сформирована микроеюностомия по Витцелю–Айзельсбергу. Силиконовая трубка введена в отводящую петлю тонкой кишки, фиксирована кисетным швом и погружена в туннель около 3 см длиной, выведена на переднюю брюшную стенку через контрапертуру в левом подреберье. Гемостаз – сухо. В брюшную полость установлены 4 дренажа. Послойные швы на рану.

Таким образом, была выполнена экстирпация пищевода с опухолью, резекция ножек диафрагмы,

пластика пищевода изоперистальтической желудочной трубкой, микроеюностомия. Продолжительность вмешательства составила 540 мин.

Гистологическое исследование препарата (рис. 4, 5): неэпителиальное веретеноклеточное образование с выраженным фиброзом и гиалинозом стромы, очаговой лимфоплазмочитарной инфильтрацией, лимфоидными фолликулами со светлыми герминальными центрами. Опухоль поражает адвентицию, мышечный и подслизистый слои пищевода. Линии резекции без опухолевого роста. С учетом данных анамнеза больше данных за воспалительную миофибробластическую опухоль.

Иммуногистохимическое исследование: воспалительная миофибробластическая опухоль в сочетании с Ig4G-ассоциированной склерозирующей болезнью.

Послеоперационный период без осложнений. Проводились комплексная инфузионная, анальгетическая, антибактериальная, антисекреторная, антиаритмическая терапия, коррекция водно-электролитного баланса. Энтеральное питание в еюностому начато на 1-е сутки после операции. Дренажи удалены на 5-е сутки после операции. При рентгенологическом контроле на 8-е сутки после операции: пищеводно-желудочный анастомоз свободно проходим для контрастного вещества, затеков контрастного вещества и дефектов наполнения не определяется, эвакуация из желудочного трансплантата своевременная. Разрешено питание через рот. На 16-е сутки после операции удалена еюностома. На 17-е сутки после операции выписана в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения по месту жительства.

Обсуждение

Настоящее наблюдение позволило нам сделать 2 основных вывода. Во-первых, с нашей точки зрения, описанная ситуация, безусловно, не позволяет говорить о ВМО как об опухоли, демонстрирующей доброкачественный вариант роста. Результаты предоперационного обследования и, особенно, интраоперационные данные, говорят об инфильтративном росте опухоли, фактическом прорастании ею окружающих тканей, хотя признаков отдаленного метастазирования не выявлено. Достаточно показательными с этой точки зрения были и результаты морфологического исследования. Мы поддерживаем точку зрения С.Д. Попова и соавт. [5], рассматривающих ВМО как новообразование с промежуточным биологическим потенциалом.

Говоря о прогнозе у этой больной можно сослаться на данные отечественной и зарубежной литературы, где приводится частота рецидивов ВМО в пределах 25%. По мнению некоторых ав-

торов, в связи с потенциальной возможностью развития метастазов, а также быстрым ростом опухоли необходим комбинированный подход с применением лучевой терапии и химиотерапии. И все же, несмотря на неудовлетворительные результаты в целом (общая 5-летняя выживаемость составляет около 33%), основным методом лечения является хирургический [1, 5, 6, 11, 13–15], что и подтверждает данное клиническое наблюдение.

Еще одним обстоятельством, на котором хотелось бы заострить внимание, была высокая эффективность мультидисциплинарного подхода в лечении больной. Совокупные усилия специалистов разного профиля и возможности высококвалифицированной клиники позволяют шире

взглянуть на проблему хирургического лечения больных, ранее признанных неоперабельными. Напротив, существенные трудности в решении данной сложнейшей проблемы состоят в дезинтеграции представителей различных врачебных специальностей, причем не только хирургических. Несомненно, в достижении успешного результата у нашей больной была значима роль специалистов диагностических и лабораторных подразделений, служб анестезиологии и реанимации и многих других. Мы полагаем, что адекватное обеспечение хирургического лечения подобных больных с опухолевым процессом, вовлекающим разные органы и системы, может быть наиболее эффективно осуществлено в многопрофильных высококвалифицированных учреждениях.

Литература

1. Давыдов М.И., Мачаладзе З.О., Полоцкий Б.Е. и др. Мезенхимальные опухоли средостения (обзор литературы) // Сибир. онкол. журн. – 2008. – № 1(25). – С. 64–74.
2. Волков П.Т. Клиника, диагностика и хирургическое лечение новообразований средостения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1970.
3. Неймарк И.И. Опухоли и кисты средостения. – Барнаул: Алтай. кн. изд-во, 1981.
4. Chittane H., Aurea P., Bazzocchi R. I tumori mesenchimali del mediastino // *Acfa Chir. Hal.* – 1991. – Vol. 47, N 6. – P. 1124–1138.
5. Близнюков О.П., Козлов Н.А. Воспалительная фибросаркома: клинко-морфологический анализ шести случаев // *Вопр. онкол.* – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 474–480.
6. Coffin C.M., Watterson J., Priest J.R. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1995. – Vol. 19. – P. 859–872.
7. Matsubara O., Tan-Liu N.S., Kenney R.M. Inflammatory pseudotumors of the lung: progression from organizing pneumonia to fibrous histiocytoma or to plasma cell granuloma in 32 cases // *Hum. Pathol.* – 1988. – Vol. 19. – P. 377–384.
8. Meis J.M., Enzinger F.M. Inflammatory fibrosarcoma of the mesentery and retroperitoneum. A tumor closely simulating inflammatory pseudotumor // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1991. – Vol. 15. – P. 1146–1154.
9. Попов С.Д., Ильина Н.А. Воспалительная миофибробластическая опухоль легкого: вопросы дифференциальной диагностики // *Вестн. рентгенол.* – 2013. – № 6. – С. 38–43.
10. Coffin C.M., Alaggio R. Fibroblastic and myofibroblastic tumors in children and adolescent // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2012. – Vol. 15. – P. 127–180.
11. Вишневецкий А.А., Адамян А.А. Хирургия средостения. – М.: Медицина, 1977. – С. 138–194.
12. Гудовский Л.М., Добровольский С.Р. Хирургия новообразований средостения // *Анналы хирургии.* – 1998. – № 7. – С. 65–69.
13. Eilber F.R., Eckardt J. Surgical management of soft tissue sarcomas // *Semin. Oncol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 526.
14. Neef H. The role of surgery in diagnosis and treatment of mediastinal malignance // *Lung.* – 1990. – Vol. 168, suppl. L – P. 1153–1161.
15. Sadoski C., Sui H.D., Rosenberg A. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues // *J. Surg. Oncol.* – 1993. – Vol. 52. – P. 223.

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Мясников Роман Петрович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава (Москва)
E-mail: andorom@yandex.ru

Статья подготовлена по докладу, представленному на Национальном конгрессе кардиологов (сентябрь 2014 г., Казань, Россия)

Р.П. Мясников¹, Е.Ю. Андреев¹, Д.В. Кушунина¹, О.Б. Максимова¹, С.А. Береговская¹, Е.А. Мершина², В.Е. Синицын², С.А. Бойцов¹

¹ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва

Ключевые слова:

AL-амилоидоз сердца, сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда, рестриктивная кардиомиопатия

Амилоидоз сердца – заболевание, характеризующееся отложением в межклеточном пространстве нерастворимого белка-амилоида. AL-амилоидоз – наиболее агрессивная форма системного амилоидоза с широким спектром клинических проявлений, но наиболее часто дебютирующая застойной сердечной недостаточностью. Длительное латентное течение и неблагоприятный прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности делают крайне важной диагностику амилоидоза сердца на ранних стадиях заболевания, включающую био- и иммунохимическое исследование крови и мочи, комплекс инструментальных методов исследования и «золотой стандарт» верификации депозитов амилоида – биопсию различных органов и тканей. Благодаря регулярным модификациям химиотерапевтических схем применение ингибитора протеасом бортезомиба, используемого в лечении множественной миеломы, в последнее время отмечается улучшение прогноза пациентов с AL-амилоидозом сердца. Проведение трансплантации сердца при амилоидозе дискутабельно, это связано с рецидивом отложения амилоидных депозитов в трансплантате и прогрессированием недостаточности других органов. В то же время получены успешные результаты трансплантации сердца в комбинации с высокодозной химиотерапией и пересадкой костного мозга, что в дальнейшем может стать альтернативой в лечении больных с амилоидозом и сердечной недостаточностью. В данной статье приведен клинический случай, демонстрирующий успешное применение высокодозной химиотерапии у пациентки с AL-амилоидозом сердца и выраженными явлениями застойной сердечной недостаточности.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – № 4. – С. 72–82.

Cardiac amyloidosis: modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation)

CORRESPONDENCE

Myasnikov Roman P. – MD, Researcher of the Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetic of State Research Center of Preventive Medicine (Moscow)
E-mail: andorom@yandex.ru

R.P. Myasnikov¹, E.Yu. Andreyenko¹, D.V. Kushunina¹, O.B. Maksimova¹, S.A. Beregovskaya¹, E.A. Merzhina², V.E. Sinitsyn², S.A. Boytsov¹

¹ State Research Center of Preventive Medicine, Moscow

² Medical Rehabilitation Center, Moscow

Cardiac amyloidosis is a disease characterized by the deposition of insoluble amyloid protein in the intercellular space. AL-amyloidosis is the most aggressive form of systemic amyloidosis with a wide spectrum of clinical manifestations but most often debuting with

congestive heart failure. Long latency period and poor prognosis in decompensated heart failure make diagnosis of cardiac amyloidosis in the early stages of the disease including biochemical and immunochemical urine and blood tests, instrumental methods and the

gold standard for detecting amyloid deposits – biopsies taken from various organs and tissues – vitally important. Recently, due to regularly modified chemotherapy regimens, a proteasome inhibitor, bortezomib, used in the treatment for multiple myeloma, prognostic improvement of patients with cardiac AL-amyloidosis has been noted. Heart transplantation for amyloidosis is disputable because it is associated with recurrence of amyloid deposition in the graft and progression of fail-

ure of other organs. At the same time successful results of heart transplantation in combination with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation have been obtained which in the future may become an alternative in the treatment of patients with heart failure and amyloidosis. This article reports about a case demonstrating the successful use of high-dose chemotherapy for a patient with cardiac AL-amyloidosis and pronounced symptoms of congestive heart failure.

Keywords:

cardiac amyloidosis – AL type, heart failure, myocardial hypertrophy, restrictive cardiomyopathy

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. – 2014. – N 4. – P. 72–82.

Амилоидоз представляет собой группу состояний, связанных с отложением в различных органах и тканях амилоидных фибрилл, состоящих из нерастворимого патологического белка амилоида, образующегося вследствие избыточной продукции или мутации белка-предшественника. Современная классификация амилоидоза основана на различиях амилоидогенных белков-предшественников, согласно которой в название типа амилоидоза входит аббревиатура, обозначающая белок-предшественник: AL (L – легкие цепи иммуноглобулинов), ATTR (TTR – транстретин), AA (A – SAA, serum amyloid A – белок) и т.д. [1]. Кроме того, классификация учитывает генерализацию процесса: при системном характере отложение амилоидных депозитов происходит одновременно в нескольких органах и тканях, при локальном процессе изолированно в одном органе.

Несмотря на то что в настоящее время по типу белка-предшественника выделяют более 50 форм амилоидоза, в клинической практике в основном встречаются следующие формы: AL – амилоидоз легких цепей, AA – амилоидоз (вторичный), IAA – изолированный предсердный амилоидоз, SSA – старческий системный амилоидоз, FAP – наследственный системный амилоидоз, амилоидоз, ассоциированный с гемодиализом.

AL-амилоидоз легких цепей, ранее известный как первичный амилоидоз, – наиболее распространенная и агрессивная форма системного амилоидоза. В результате мутации моноклональных популяций плазматических или В-клеток костного мозга происходит выработка амилоидогенных легких цепей иммуноглобулинов (чаще λ -, реже κ -типов), откладывающихся в виде нерастворимых амилоидных фибрилл во многих органах. AL-амилоидоз ассоциирован с различными видами моноклональных дискразий плазматических клеток, включая множественную миелому и другие моноклональные гаммапатии. Миелома может сопутствовать AL-амилоидозу в 10–15% случаев как отдельное параллельное заболевание плазматических клеток, предвещает плохой прогноз.

Учитывая системный характер процесса при AL-амилоидозе, отложение депозитов амилоида происходит во многих тканях. Основными органами-мишенями, поражение которых обуславливает плохой прогноз заболевания, являются сердце и почки. Амилоидоз почек обычно проявляется в виде протеинурии, что часто приводит к развитию нефротического синдрома и прогрессирующей почечной недостаточности.

Поражение сердца при AL-амилоидозе отмечается более чем в 90% случаев, при этом у 5% больных оно носит изолированный характер [2]. Амилоидные фибриллы непрерывно откладываются в межклеточном пространстве, способствуя постепенной атрофии кардиомиоцитов, что в итоге приводит сначала к нарушению диастолической функции сердца, а затем и к систолической дисфункции. Кроме того, амилоид откладывается в мелких сосудах миокарда, приводя к развитию ишемии. Недостаточность и стенозы клапанов сердца, поражение рецепторов и проводящей системы миокарда также обусловлены накоплением амилоида [3]. Таким образом, AL-амилоидоз сердца клинически проявляется быстро прогрессирующими признаками застойной сердечной недостаточности: выраженной одышкой в покое (у 80% пациентов), периферическими отеками (70%), гидротораксом и асцитом на более поздних стадиях заболевания. Дискомфорт в грудной клетке (25%) в основном связан с застойной сердечной недостаточностью и ишемией миокарда. У большинства больных основной ритм – синусовый, однако в 5–27% случаев развивается фибрилляция предсердий [4].

Достаточно часто отмечаются головокружения, приступы усиленного сердцебиения, синкопальные состояния, артериальная гипотония, в том числе ортостатическая, связанные с периферической амилоидной невропатией. На поздних стадиях заболевания наблюдается потеря веса, обусловленная проявлением сердечной кахексии, а также нарушением функции желудочно-кишечного тракта (68%).

Следует отметить и другие симптомы генерализации процесса: у 10% пациентов отмечается макроглоссия, периорбитальная кожная пурпура («глаза енота») вследствие хрупкости сосудов наряду с более серьезными кровотечениями диагностируется примерно у трети пациентов с AL-амилоидозом [5].

FAP – наследственные системные амилоидозы объединяют генетически наследуемые ауто-сомно-доминантные заболевания, при которых амилоидные фибриллы образованы мутантными формами транстиретина (ATTR – транстиретиновый амилоидоз), аполипопротеина A1 (AApoAI), аполипопротеина A2 (AApoAII), лизоцима (ALys), цистатина C (ACys), альфа-цепями фибриногена (AFIB) и т.д. [6–8]. Обычно семейный амилоидоз проявляется только к середине жизни, однако после манифестации заболевания клинические проявления прогрессируют в течение 5–15 лет и приводят к развитию нейропатии, почечной, печеночной и сердечной недостаточности. ATTR и AApoAI – две формы наследственного амилоидоза при которых наиболее часто развивается поражение сердца. Амилоидная кардиопатия при наследственном ATTR-амилоидозе (более 80–100 известных мутаций транстиретина) протекает менее агрессивно, чем при AL-амилоидозе, но все же приводит к выраженной сердечной недостаточности. В то же время периферическая нейропатия является основным клиническим проявлением при ATTR-амилоидозе. Она характеризуется прогрессирующей периферической и автономной невропатией с повышением болевой и температурной чувствительности, мышечной слабостью, снижением глубоких сухожильных рефлексов, начинаясь с нижних конечностей [9].

IAA – изолированный предсердный амилоидоз: основной субъединицей белка амилоида является предсердный натрийуретический пептид. Это наиболее частый вариант амилоидоза, который встречается преимущественно в старческом возрасте – его распространенность превышает 95% среди людей старше 80 лет и, как правило, диагностируется как случайная находка при аутопсии. Обычно заболевание имеет доброкачественное течение и ассоциировано с фибрилляцией предсердий [10–12].

При SSA – сенильном системном амилоидозе белком-предшественником является немутантный дикий тип (wild type) транстиретина. Депозиты амилоида находят во многих органах, однако преимущественно он откладывается в сердце. Заболевание чаще встречается у мужчин и поражает до 25–36% людей старше 80 лет. Обычно клинически проявляется медленно прогрессирующей сердечной недостаточностью, при этом единственный признак экстракардиального поражения – карпальный синдром [13, 14].

Системный AA-амилоидоз, ранее известный как вторичный, развивается на фоне длительно текущих хронических воспалительных процессов (ревматоидный артрит, туберкулез, болезнь Бехтерева, псориаз, хронические воспалительные заболевания кишечника) путем отложения фибрилл, образованных сывороточным амилоидом A – белком острой фазы воспаления (SAA). Наиболее частое клиническое проявление – нефропатия с протеинурией или почечной недостаточностью, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, печени или селезенки. Сердце вовлечено в процесс достаточно редко, данная патология не приводит к развитию сердечной недостаточности [15].

Наиболее злокачественной формой амилоидоза сердца, протекающей в виде застойной сердечной недостаточности на фоне рестриктивной кардиомиопатии и рефрактерной к стандартной многокомпонентной терапии хронической сердечной недостаточности является AL-амилоидоз. Согласно данным Dubrey и соавт., медиана выживаемости у пациентов с AL-амилоидозом сердца составляет 1 год (диапазон – 0,83–1,25 лет). При наличии у пациентов явлений сердечной недостаточности медиана выживаемости от момента постановки диагноза составляет 0,75 года (диапазон – 0,59–1,00 лет). В 32,7% случаев причиной смерти является застойная сердечная недостаточность, в 33,7% – внезапная смерть [4].

Диагноз амилоидоза должен быть подтвержден гистологическим исследованием. При микроскопии амилоид представляет собой расположенные в межклеточном пространстве аморфные розовые массы, которые при окраске красителем конгорот приобретают красный цвет с яблочно-зеленым двойным лучепреломлением, заметным, если ткань рассматривается в поляризованном свете. Учитывая системный характер процесса, положительные результаты гистологического исследования подкожной жировой клетчатки и слизистой прямой кишки на наличие амилоидных фибрилл с высокой степенью вероятности подтверждают отложение амилоида в сердце, что позволяет избежать проведения эндомикардиальной биопсии [16]. С целью определения типа амилоидоза проводят иммуногистохимический анализ [17].

В дополнение к гистологическому необходимо провести исследование по определению моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и мочи. Иммунофиксация – гораздо более чувствительный метод с порогом обнаружения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (κ-СЛЦ 1,5 мг/л и λ-СЛЦ 3 мг/л), он является неотъемлемым звеном верификации AL-амилоидоза и эффективным способом контроля гематологического ответа на проводимую химиотерапию [18].

Важным элементом дифференциальной диагностики формы амилоидоза является биопсия костного мозга. Пул моноклональных плазматических клеток регистрируют приблизительно у 84% пациентов с AL-амилоидозом при использовании иммунофлюоресцентного метода. Значительное повышение числа плазматических клеток в пунктате (>20%) свидетельствует о наличии миеломы [19].

Несмотря на то что тканевая биопсия является «золотым стандартом» в диагностике амилоидоза сердца, первые признаки, характерные для отложения амилоида в миокарде, выявляются с помощью неинвазивных методов (ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ с гадолинием, сцинтиграфия с меченым сывороточным Р-компонентом амилоида).

Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) встречаются у большинства пациентов, хотя они не являются специфичными. Наиболее характерный ЭКГ-признак тяжелого поражения миокарда – значительное снижение вольтажа (амплитуда QRS в стандартных отведениях <0,5 мВ, во всех грудных отведениях <1,0 мВ) [20]. В отличие от AL-амилоидоза, где данный признак характерен для большинства пациентов, при ATTR-форме низкий вольтаж наблюдается лишь у четверти больных [21–23]. Отношение амплитуды зубца R к толщине стенки левого желудочка при AL-амилоидозе ниже, чем при других формах амилоидоза, что объясняется цитотоксичным свойством свободных легких цепей иммуноглобулинов. Однако низкий вольтаж QRS регистрируется при ожирении, эмфиземе легких, что значительно снижает чувствительность и специфичность данного диагностического критерия. Другие признаки, характерные для амилоидоза сердца, встречаются реже и также имеют низкие чувствительность и специфичность: нарушения внутрижелудочковой проводимости, неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (20%), полная блокада правой ножки (4–19%) или левой ножки (2–7%), атриовентрикулярная блокада I степени (18–33%) [4].

Трансторакальная эхокардиография не является «золотым стандартом» в диагностике амилоидоза сердца – результаты, полученные при данном исследовании, необходимо трактовать в совокупности с данными других методов исследования. В то же время существует ряд эхокардиографических признаков амилоидоза сердца, обладающих высокой специфичностью и позволяющих заподозрить наличие данного патологического процесса. В большинстве случаев у пациентов с длительно протекающим амилоидозом сердца отмечается концентрическое симметричное утолщение стенок обоих желудочков без признаков дилатации, утолщение стенок значительно увеличенных в размерах обоих предсердий и межпредсердной пере-

городки, уплотнение клапанов, а также зернистая инфильтрация миокарда; периодически отмечается небольшой выпот в перикарде и плевральных полостях [4, 24]. Что касается описания морфологических изменений миокарда, правильнее говорить именно об утолщении стенок камер сердца, а не о гипертрофии миокарда, так как при амилоидозе наблюдается повышенное отложение амилоидного белка в межклеточном пространстве без гипертрофии кардиомиоцитов, приводящее к утолщению стенки. ЭхоКГ-признак зернистой инфильтрации миокарда при своей высокой специфичности (71–81%) обладает низкой чувствительностью (26–36%) [10]. Аналогичная зернистость миокарда на ЭхоКГ наблюдается при гликогенозах и других болезнях накопления, а также при терминальной стадии почечной недостаточности [25]. Стоит отметить, что амилоидоз – прогрессирующий процесс и на ранних стадиях заболевания многие вышеперечисленные признаки могут отсутствовать; при этом единственным характерным признаком, наблюдающимся на всех стадиях заболевания, является нарушение диастолической функции левого желудочка по рестриктивному типу. На протяжении основного периода болезни фракция выброса левого желудочка остается практически нормальной, при этом в терминальном периоде заболевания отмечается значительное снижение его сократительной способности.

Все большее внимание в дифференциальной диагностике различных форм амилоидоза (AL, ATTR), рестриктивной и гипертрофической кардиомиопатии уделяется методу векторного анализа движения миокарда. В своей работе Phelan и соавт. продемонстрировали различия в глобальной продольной деформации миокарда у пациентов с амилоидозом сердца и гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [26], недавно опубликованы данные о снижении деформации правого желудочка при сердечном амилоидозе [27]. Однако в настоящее время данные методики используются сугубо в научных целях, ввиду отсутствия международных стандартизированных параметров они пока не нашли широкого применения в практике.

В последнее время большую значимость в неинвазивной диагностике амилоидоза сердца приобретает магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием. Амилоид имеет свойство связывать и задерживать вводимый внутривенно гадолиний, что при исследовании проявляется усилением сигнала с трансмуральным или субэндокардиальным контрастированием. Данная особенность позволяет как дифференцировать амилоидоз сердца от других кардиомиопатий, так и выявить заболевание на ранних стадиях, когда еще нет значительного увеличения толщины стенок левого желудочка и выраженных нарушений

рестрикции [28–30]. В своем исследовании Austin и соавт. показали, что МРТ сердца с гадолинием при амилоидозе, доказанным эндомикардиальной биопсией, обладает высокой чувствительностью (88%), специфичностью (95%), положительной (93%) и отрицательной (90%) прогностической ценностью [31].

При амилоидозе сердца отмечается повышение уровней мозговых натрийуретических пептидов и маркеров повреждения миокарда. Выявление тропонина Т или I в сыворотке связывают с гибелью атрофированных кардиомиоцитов, вызванных агрессивным разрастанием амилоида в межклеточном пространстве, а также с обструкцией интрамуральных артерий [32]. Повышение уровня натрийуретических пептидов обусловлено как повышением конечного внутрисердечного давления, так и некрозом клеток [33, 34]. Увеличенное содержание натрийуретического пептида и определение тропонина у пациентов с амилоидной кардиопатией свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания. Результаты исследования Disperenzieri и соавт., наблюдавшими за пациентами с первичным системным амилоидозом и поражением сердца, продемонстрировали худшую выживаемость у пациентов с выявленным тропонином по сравнению с группой больных, у которых уровень тропонина был в пределах нормальных значений [18].

Плохой прогноз пациентов с амилоидозом сердца, находящихся без адекватной специфичной терапии, обусловлен несколькими факторами. Во-первых непрерывный процесс отложения нерастворимых амилоидных фибрилл в экстракардиальном пространстве способствует прогрессирующему утолщению миокарда (до 1,45–2,16 мм в месяц) и потере эластичности, что обуславливает развитие сердечной недостаточности рестриктивного характера и смерти в течение 6 мес [35]. Ситуацию усугубляет амилоидное поражение рецепторов и проводящей системы сердца, приводящее к возникновению серьезных нарушений ритма и проводимости. Более того, получены доказательства, свидетельствующие о кардиотоксичности легких цепей Ig, вызывающих снижение сократительной способности кардиомиоцитов и гибель клеток [36]. Подобными свойствами кардиотоксичности обладает транстиретиновый белок при ATTR-амилоидозе, при этом гибель клеток запускает каскад воспалительных реакций и окислительного стресса [37, 38].

Основным принципом в лечении амилоидоза сердца является одновременное купирование явлений сердечной недостаточности с устранением синтеза патологических белков-предшественников. При AL-амилоидозе терапия направлена на ликвидацию ответственного клона плазматических

клеток, вырабатывающих амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов, с помощью внутривенного введения высоких доз цитостатиков и противоопухолевых препаратов с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток [39, 40]. Благодаря регулярным модификациям химиотерапевтических схем в последнее время отмечается улучшение прогноза пациентов. Кроме того, доказана эффективность бортезомиба (ингибитора протеасом) в лечении AL-амилоидоза, используемого в лечении множественной миеломы [41]. Однако присоединение застойной сердечной недостаточности и симптомной гипотонии на поздних стадиях заболевания в крайней степени ограничивает проведение химиотерапии и пересадки костного мозга в связи с высоким риском развития отека легких и нестабильной гемодинамики [2].

Основными препаратами, применяемыми для купирования явлений сердечной недостаточности при амилоидозе, остаются диуретики. Учитывая присоединение почечной недостаточности и выраженной гипотонии, достаточно часто развивается рефрактерность к мочегонным препаратам, что требует использования комбинации нескольких групп диуретиков на фоне постоянной инотропной поддержки. Ортостатическая гипотензия, облитерация амилоидом симпатических рецепторов в сердце, рестрикция миокарда резко ограничивают применение β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Использование антагонистов кальция у пациентов с амилоидозом сердца противопоказано из-за частого развития выраженного отрицательного инотропного эффекта [42, 43]. Дигоксин используют в крайне редких случаях из-за повышенного риска развития дигоксиксической интоксикации, обусловленной повышенной способностью дигоксина связываться с амилоидом [44, 45]. Применение постоянной электрокардиостимуляции у больных с нарушениями проводимости улучшает качество жизни, значимо не влияя на прогноз [46].

Использование трансплантации сердца при амилоидозе дискуссионно, что связано с рецидивом отложения амилоида в трансплантате и прогрессированием недостаточности других органов. Результаты выживаемости у пациентов с амилоидозом сердца, перенесших трансплантацию сердца, были значительно хуже по сравнению с пациентами, перенесшими трансплантацию сердца по другим причинам [47, 48]. В то же время получены успешные результаты трансплантации сердца в комбинации с высокодозной химиотерапией и пересадкой костного мозга, что в дальнейшем может стать альтернативой в лечении больных с амилоидозом и сердечной недостаточностью.

Описание клинического случая

Пациентка в возрасте 55 лет поступила в ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ с жалобами на слабость, одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, приступы удушья по ночам, увеличение живота в объеме, массивные отеки нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что считает себя больной с осени 2011 г., когда стала отмечать одышку при физической нагрузке. С начала 2012 г. снизилась толерантность к физической нагрузке на фоне сохраняющейся одышки. С декабря 2012 г. обратила внимание на появление отеков нижних конечностей. При проведении ЭхоКГ по месту жительства выявлена легочная гипертензия II ст. с сохраненной фракцией выброса (56%). Пациентке назначены β -блокаторы, статины, ацетилсалициловая кислота. В мае 2013 г. на фоне ухудшения самочувствия, усиления одышки и отеков, при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких выявлены небольшое количество жидкости в правой плевральной полости, умеренная аденопатия внутригрудных и подмышечных лимфатических узлов. При МСКТ органов брюшной полости выявлены гепатоспленомегалия, асцит, уплотнение забрюшинных лимфатических узлов. При назначении диуретиков в таблетированной форме существенного эффекта не получено, в связи с чем на амбулаторном этапе начаты внутривенные инъекции фуросемида, которые проводились нерегулярно. На этом фоне отмечалось усиление одышки, что и потребовало госпитализации.

Из анамнеза жизни: образование – высшее; вредные привычки: курила на протяжении 35 лет, к моменту госпитализации 7 мес не курит. Перенесенные заболевания: гепатит А в возрасте 6 лет. Семейный анамнез: мать умерла в 86 лет, страдала гипертонической болезнью, отец умер в 66 лет после острого нарушения мозгового кровообращения, страдал гипертонической болезнью.

При физикальном осмотре: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Телосложение гиперстеническое. ИМТ – 38,4 кг/м². Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС – 90 уд. в мин, АД на левой руке – 100/70 мм рт.ст., на правой – 100/70 мм рт.ст. В легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах справа. ЧДД – 20–22 в мин. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Отеки голеней – выраженные до колена. Печень выступает на 3 см от края реберной дуги. При проведении теста с 6-минутной ходьбой пациентка прошла 250 м, что соответствует III функциональному классу (ФК) сердечной недостаточности по классификации NYHA.

В клиническом анализе крови выявлены небольшое снижение гемоглобина (до 116 г/л) и высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) –

30 мм/ч, остальные показатели в норме: эритроциты – $3,99 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $4,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 182×10^9 /л.

В общем анализе мочи: цвет светло-желтый, удельный вес – 1019, реакция 5,0, белок и глюкоза отсутствуют, лейкоциты – 2–3 в поле зрения, эритроциты отсутствуют.

В биохимическом анализе крови отмечено выраженное повышение общего белка, повышение общего и связанного билирубина, гамма-ГТ и щелочной фосфатазы: общий белок – 88 г/л, альбумин – 40 г/л, креатинин – 89 мкмоль/л, мочевины – 7,6 ммоль/л, мочевая кислота – 7,7 мг/дл, глюкоза крови – 5,5 ммоль/л, АЛТ – 27 ЕД/л, АСТ – 23 ЕД/л, общий билирубин – 21 мкмоль/л, связанный билирубин – 10,6 мкмоль/л, ГГТ – 173 ЕД/л, щелочная фосфатаза – 403 ЕД/л, амилаза – 39 Ед/л, ЛДГ – 448 Ед/л, КФК – 38 Ед/л, натрий – 140 ммоль/л, калий – 5,0 ммоль/л, железо – 15,5 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации в норме – 86 мл/мин/1,73 м².

По данным липидограммы выявлены признаки дислипидемии за счет снижения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровень липопротеина (а) в норме: общий холестерин – 3,7 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 2,48 ммоль/л, холестерин ЛПВП – 0,86 ммоль/л, триглицериды – 0,73 ммоль/л, липопротеин (а) – 12 мг/дл (N<30).

Обращало на себя внимание значительное повышение уровней натрийуретического пептида (BNP – 1884 пг/мл) и С-реактивного белка (8,7 мг/л).

В коагулограмме отмечено некоторое повышение протромбинового и тромбинового времени на фоне снижения фибринолитической активности: АЧТВ – 27,7 с, протромбиновое время – 13,1 с, протромбин – 63%, МНО – 1,24, тромбиновое время – 19,2 с, фибриноген – 2,7 г/л, антифibrин III – 68,9%, D-димер – 260 нг/мл, фибринолитическая активность – 120 мин.

С целью исключения системных заболеваний соединительной ткани как причины кардиопатии проводили анализы крови на волчаночный антикоагулянт, антитела к двухспиральной ДНК, антитела к кардиолипинам и β_2 -гликопротеинам, которые оказались отрицательными.

На ЭКГ: ритм синусовый, правильный с ЧСС 87 в мин. Отмечаются низкий вольтаж и отсутствие нарастания зубца R в грудных отведениях (рис. 1).

По данным эхокардиографии (рис. 2) выявлено расширение левого предсердия: ЛП – 4,7 см, признаки концентрической гипертрофии миокарда: ТМЖП – 1,2 см, ТЗСЛЖ – 1,2 см, индекс массы миокарда – 111 г/м²; признаки легочной гипертензии: СДЛА – 55 мм рт.ст.; ФВ (по Simpson) – 47%; повы-

Рис. 1. ЭКГ пациентки при поступлении. Низкий вольтаж и псевдоинфарктные изменения – характерные электрокардиографические признаки амилоидоза сердца

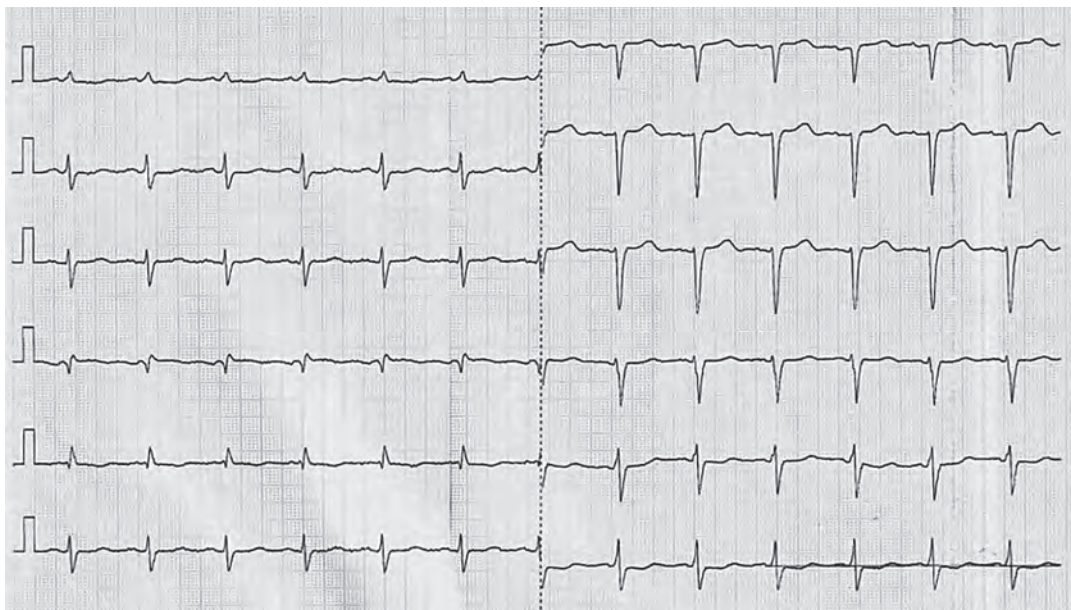
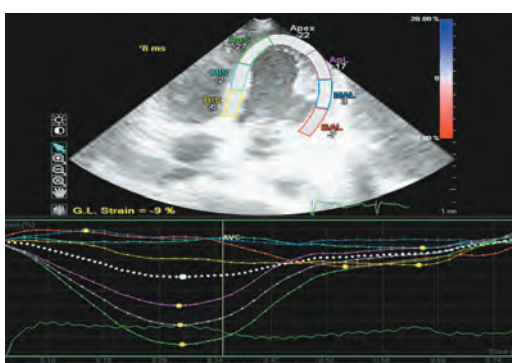
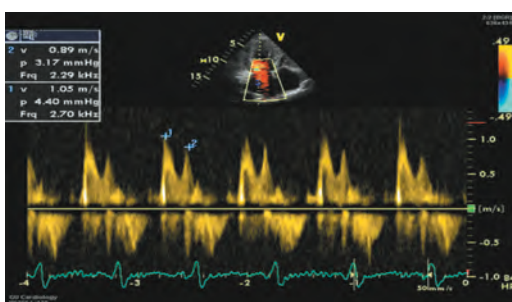


Рис. 2. ЭхоКГ пациентки при поступлении:
а – признаки концентрической гипертрофии миокарда обоих желудочков с характерной зернистой структурой, выраженная дилатация обоих предсердий при нормальном объеме желудочков;
б – нарушение диастолической функции левого желудочка по рестриктивному типу;
в – снижение продольной систолической деформации левого желудочка



шение эхогенности миокарда, признаки нарушения диастолической функции миокарда по рестриктивному типу.

На рентгенограмме органов грудной клетки легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента. Корни легких малоструктурны, не расширены. Диафрагма четкая. В области синуса в правой плевральной полости определяется незначительное количество жидкости.

При УЗИ органов брюшной полости в брюшной полости определяются свободная жидкость, увеличение размеров печени (13 см×18 см×8,4 см), увеличение размеров селезенки (13 см×9 см×6 см).

Учитывая жалобы, анамнез, клиническую картину, полученные данные обследований, рассматривались следующие концепции генеза сердечной недостаточности: болезнь накопления (амилоидоз?), рестриктивная кардиомиопатия.

С целью дифференциальной диагностики проводились следующие обследования:

1. МРТ сердца с контрастированием (гадолинием), по данным которого выявлены дилатация левого предсердия до 50 мм, умеренная концентрическая гипертрофия миокарда, умеренное количество жидкости в полости перикарда и в правой плевральной полости. Систолическая функция миокарда не снижена. После внутривенного введения контрастного препарата отмечалось диффузное неоднородное интрамуральное накопление в виде полукольца в передней, боковой и нижней стенках миокарда левого желудочка, а также в стенках обоих предсердий (рис. 3)

2. Биопсия из стенки прямой кишки и слизистой оболочки десны: в биоптате стенки прямой кишки выявлены крупные депозиты в стенках сосудов (красно-коричневого цвета). После обработки



а



б

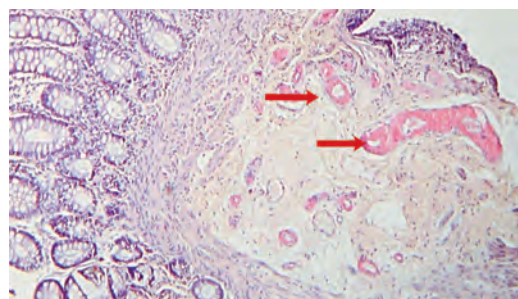
Рис. 3. МРТ сердца при поступлении: а – признаки концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка, дилатация предсердий, умеренный гидроперикард и правосторонний гидроторакс; б – в отсроченную фазу после внутривенного введения гадолиниевого контрастного препарата отмечается контрастирование стенок предсердий (стрелки) и интрамуральное контрастирование переднебоковой стенки левого желудочка в виде полукольца (пунктирная стрелка)

Таблица 1. Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови

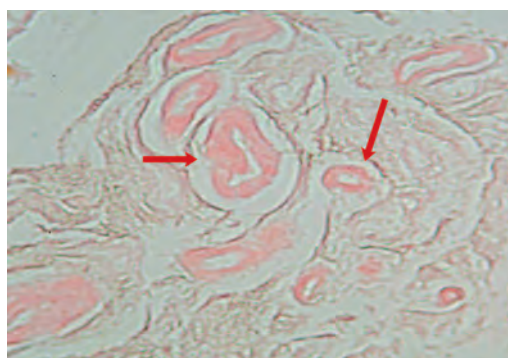
Белковые фракции		%	Норма, %
Альбумин		45,4–	55,8–66,1
Глобулины	альфа 1	4,8	2,9–4,9
	альфа 2	8,1	7,1–11,8
	бета	7,8–	7,9–13,7
	гамма	33,9+++	11,1–18,8

Таблица 2. Иммунохимическое исследование крови

Показатель	Значение	Норма
Общий белок	80	65–85 г/л
IgG	346	95–235 МЕ/мл
IgA	14	55–250 МЕ/мл
IgM	36	60–405 МЕ/мл
κ	1,52	5,7–12,8 г/л
λ	18,3	2,5–6,4 г/л
κ/λ	0,08	1,1–2,9
криоглобулины	Нет	Нет
β ₂ -микроглобулин	7,84	<2,4 мг/л



а



б

Рис. 4. Биоптат стенки прямой кишки (а) и слизистой оболочки десны (б), окраска конго красным. Выявлены крупные депозиты амилоида в стенках сосудов (красно-коричневого цвета)

препаратов перманганатом калия, конго красным окрашивание депозитов сохраняется, что свидетельствует о наличии AL-амилоида (рис. 4).

В дальнейшем проводили поиск причин амилоидоза, с этой целью были проведены следующие обследования:

1. Иммунохимические исследования белков сыворотки крови и мочи: выявлена моноклональная секрета парпротеина – глобулина λ (26 г/л) –

амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов. В моче определялась секрета белка Бенс-Джонса тип λ (миеломная болезнь?). Также обращало на себя внимание повышение уровня IgG и снижение уровней IgA и IgM, что свидетельствовало о вторичном иммунодефиците (табл. 1, 2).

2. При стеральной пункции на фоне нормального гемопоэза отмечались очаговые скопления мономорфных клеток с широкой слабо-

базофильной цитоплазмой, округлыми ядрами. По результатам миелограммы, увеличено число плазматических клеток, гранулоцитарный росток сужен, снижено число мегакариоцитов. Полученные данные подтверждают диагноз миеломной болезни.

3. С целью верификации объема поражения костной ткани была выполнена остеосцинтиграфия, по результатам которой отчетливо визуализировался единичный очаг гиперфиксации индикатора в области крестцово-подвздошного сочленения слева.

Учитывая полученные данные, пациентка была консультирована гематологом, выставлен диагноз: **«Множественная миелома IgGλ с секрецией белка Бенс-Джонса тип λ. Вторичный иммунодефицит. AL-амилоидоз сердца. Диастолическая дисфункция миокарда по рестриктивному типу. ХСН 2Б ст., III ФК (по NYHA). Легочная гипертензия. Приступы сердечной астмы. Гидроторакс. Асцит. Кардиальный фиброз печени. Ожирение II ст., экзогенно-конституциональное».**

За время госпитализации в кардиологическом отделении проводилась многокомпонентная диуретическая терапия: фуросемид 60–120 мг в/в струйно с переходом на 80 мг/сут в таблетированной форме, спиронолактон 25 мг/сут, диакарб 250 мг – по 1 таблетке 3 раза в сутки курсами по 3 дня. На фоне указанной терапии уменьшился отечный синдром и несколько компенсировалась сердечная недостаточность, что позволило перевести пациентку в гематологическое отделение городской клинической больницы им. С.П. Боткина, где ей проводили курсовую химиотерапию. С августа по октябрь 2013 г. были проведены 3 курса химиотерапии велкейдом (бортезомиб) – 1,3 мг/м² в/в струйно – 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни и алкераном (мелфалан) – 9 мг/м² *per os* – 1–4-й день в сочетании с глюкокортикостероидами (преднизолон 90 мг в/в) с последующим контролем иммунохимического анализа белков сыворотки крови и мочи, по результатам которых отмечалась положительная динамика: значительно уменьшилась моноклональная секреция парапротеина (глобулина λ) до 4 г/л и секреция белка Бенс-Джонса до следового количества.

Учитывая положительную динамику и хорошую переносимость терапии, курсовая химиотерапия была продолжена с модифицированием схемы, и с ноября до начала января 2014 г. были проведены еще 3 курса химиотерапии велкейдом (бортезомиб) – 2,1 мг/м² в/в струйно – 1-й, 4-й, 8-й, 11-й дни в сочетании с глюкокортикостероидами (дексаметазон, 20 мг в/в) также с последующим контролем иммунохимического анализа белков сыворотки крови, по данным которого продолжилась положительная динамика: уровень секреции

парапротеина (глобулина λ) снизился до следового количества, в моче белок Бенс-Джонса не выявлен.

После 6 курсов химиотерапии пациентка находилась на плановом осмотре в ГНИЦ ПМ. В клинической картине пациентки отмечалась значительная положительная динамика: улучшение общего самочувствия, уменьшение одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам, отсутствие застойных явлений, отеков и асцита.

Дистанция теста с 6-минутной ходьбой составила 430 м, что соответствует I ФК ХСН. Повышение ФК сердечной недостаточности сопровождалось снижением уровня натрийуретического пептида (до 709 пг/мл). После курсов проведенного химиотерапевтического лечения снизилась потребность в диуретической терапии (триампур – 2 таблетки утром, диувер – 10 мг/сут).

При контрольной эхокардиографии (через 10 мес от первичного осмотра) отмечались уменьшение легочной гипертензии (СДЛА – 42 мм рт.ст.) и небольшое увеличение фракции выброса, сохранялась повышенная экзогенность миокарда. При контрольном МРТ сердца с контрастированием сохранялась дилатация левого предсердия в прежнем виде, умеренная концентрическая гипертрофия миокарда. Систолическая функция миокарда не снижена (ФВ – 62%). Свободная жидкость в плевральных полостях и перикарде не определялась. После внутривенного введения контрастного препарата сохранялось его диффузное неоднородное интрамуральное накопление. При дальнейшем наблюдении через 1,5 года после курсов химиотерапии по данным иммунохимического анализа крови и мочи отмечаются стойкая ремиссия миеломной болезни и компенсация явлений сердечной недостаточности, что подтверждается снижением NT-proBNP до 200 пг/мл.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует положительный эффект современной высокодозной химиотерапии при своевременном начале, что делает крайне важной диагностику амилоидоза сердца на ранних стадиях заболевания, включающую био- и иммунохимическое исследования крови и мочи, комплекс инструментальных методов исследования и «золотой стандарт» верификации депозитов амилоида – биопсию различных органов и тканей. Кроме того, необходимо отметить эффективность противоопухолевого препарата нового поколения ингибитора протеасом бортезомиба, широко используемого при лечении множественной миеломы. Положительная динамика в клинических проявлениях сердечной недостаточности при отсутствии значимых ЭхоКГ изменений во многом обусловлена снижением выработки легких цепей

Ig, обладающих доказанными кардио- и нефротоксическими свойствами.

В то же время диагностика амилоидоза сердца представляет значительные трудности в рутинной практике терапевта во многом из-за размытости клинических проявлений, которые могут быть характерны для других заболеваний. Учитывая, что основными признаками AL-амилоидоза сердца являются симптомы сердечной недостаточности, следует обратить внимание на некоторые клинические особенности течения заболевания, позволяющие выделить данных пациентов из общего пула больных с хронической сердечной недостаточностью. При длительном наблюдении пациентов обращает на себя внимание несоответствие

тяжести клинических проявлений сердечной недостаточности и показателей систолической и диастолической функций по данным ЭхоКГ. Кроме того, в результате вовлечения в патологический процесс почек у большинства больных отмечается рефрактерность к диуретической терапии в виде необходимости применения высоких доз петлевых диуретиков, а также использования комбинации диуретиков из нескольких групп. Сочетание симптомов недостаточности кровообращения с признаками генерализации процесса (диспепсия, вегетативные расстройства, кожные и мышечные проявления) является важной особенностью, заставляющей задуматься о генезе заболевания.

Литература

1. Merlino G., Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies // *J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 255. – P. 159–178.
2. Shah K., Inoue Y., Mehra M. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166, N 17. – P. 1805–1813.
3. Hisaki R., Yutani C., Imakita M. et al. Histopathological study of valvular deposits of amyloid protein in cardiac amyloidosis // *J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27, suppl. 2. – P. 31–37.
4. Dubrey A., Anderson C., Chamarthi B. et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement // *Q. J. Med.* – 1998. – Vol. 91. – P. 141–157.
5. Merlino G. Primary (AL) amyloidosis // *Amyloid.* – 2001. – Vol. 8. – P. 54–55.
6. Westermark P., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid fibril protein nomenclature – 2002 // *Amyloid.* – 2002. – Vol. 9. – P. 197–200.
7. Buxbaum J.N., Tagoe C.E. The genetics of the amyloidoses // *Annu. Rev. Med.* – 2000. – Vol. 51. – P. 543–569.
8. Stangou A.J., Banner N.R., Hendry B.M. et al. Hereditary fibrinogen A₁ chain amyloidosis: phenotypic characterization of a systemic disease and the role of liver transplantation // *Blood.* – 2010. – Vol. 115. – P. 2998–3007.
9. Adams D. Hereditary and acquired amyloid neuropathies // *J. Neurol.* – 2001. – Vol. 248. – P. 647–657.
10. Falk R. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2047–2060.
11. McCarthy R., Kasper E. A review of the amyloidoses that infiltrate the heart // *Clin. Cardiol.* – 1998. – Vol. 21. – P. 547–552.
12. Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid // *J. Pathol.* – 1987. – Vol. 153, N 4. – P. 395–398.
13. Westermark P., Sletten K., Johansson B., Cornwell G. 3rd. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin // *PNAS.* – 1990. – Vol. 87. – P. 2843–2845.
14. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – P. 75–84.
15. Falk R., Comenzo R., Skinner M. The systemic amyloidoses // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337, N 13. – P. 898–909.
16. Kyle R.A., Spittell P.C., Gertz M.A. et al. The pre-mortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement // *Am. J. Med.* – 1996. – Vol. 101. – P. 395–400.
17. Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J. et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens // *Blood.* – 2009. – Vol. 114. – P. 4957–4959.
18. Dispenzieri A., Lacy M.Q., Katzmann J.A. et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation // *Blood.* – 2006. – Vol. 107. – P. 3378–3383.
19. Swan N., Skinner M., O'Hara C.J. Bone marrow core biopsy specimens in AL (primary) amyloidosis. A morphologic and immunohistochemical study of 100 cases // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 120. – P. 610–616.
20. Carroll J.D., Gaasch W.H., McAdam K.P. Amyloid cardiomyopathy: Characterization by a distinctive voltage/mass relation // *Am. J. Cardiol.* – 1982. – Vol. 49. – P. 9–13.
21. Murtagh B., Hammill S.C., Gertz M.A. et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 535–537.
22. Sattianayagam P.T., Hahn A.F., Whelan C.J. et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1120–1127.
23. Buxbaum J., Alexander A., Koziol J. et al. Significance of the amyloidogenic transthyretin Val 122 Ile allele in African Americans in the Arteriosclerosis Risk in Commu-

- ities (ARIC) and Cardiovascular Health (CHS) Studies // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 159. – P. 864–870.
24. Selvanayagam J., Hawkins P., Paul B. et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, N 2. – P. 2101–2110.
25. Olson L.J., Reeder G.S., Noller K.L. et al. Cardiac involvement in glycogen storage disease III: Morphologic and biochemical characterization with endomyocardial biopsy // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 53. – P. 980–981.
26. Phelan D., Collier P., Thavendiranathan P. et al. Relative “apical sparing” of longitudinal strain using 2-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis // *Heart.* – 2012. – Vol. 98. – P. 1442–1448.
27. Bellavia D., Pellikka P.A., Dispenzieri A. et al. Comparison of right ventricular longitudinal strain imaging, tricuspid annular plane systolic excursion, and cardiac biomarkers for early diagnosis of cardiac involvement and risk stratification in primary systematic (AL) amyloidosis: A 5-year cohort study // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 13. – P. 680.
28. Maceira A.M., Joshi J., Prasad S.K. et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 186–193.
29. Pennell D.J., Maceira A.M. Magnetic resonance imaging in cardiac amyloidosis // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2009. – Vol. 2. – P. 1378–1380.
30. Syed I.S., Glockner J.F., Feng D. et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2010. – Vol. 3. – P. 155–164.
31. Austin B.A., Tang W.H., Rodriguez E.R. et al. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2009. – Vol. 2. – P. 1369–1377.
32. Miller W.L., Wright R.S., McGregor C.G. et al. Troponin levels in patients with amyloid cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 813–815.
33. Takemura G., Takatsu Y., Doyama K. et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 754–765.
34. Nordlinger M., Magnani B., Skinner M., Falk R.H. Is elevated plasma B-natriuretic peptide in amyloidosis simply a function of the presence of heart failure? // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 982–984.
35. Kristen A.V., Perz J.B., Schonland S.O. et al. Rapid progression of left ventricular wall thickness predicts mortality in cardiac light-chain amyloidosis // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9. – P. 617–624.
36. Mishra S., Guan J., Plovie E. et al. Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2013. – Vol. 305. – P. H95–103.
37. Dispenzieri A., Kyle R.A., Gertz M.A. et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1787–1789.
38. Sorgjerd K., Klingstedt T., Lindgren M. et al. Prefibrillar transthyretin in oligomers and cold stored native tetrameric transthyretin are cytotoxic in cell culture // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 377. – P. 1072–1078.
39. Bird J., Behrens J., Westin J.; United Kingdom Myeloma Forum. Guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 125. – P. 681–700.
40. Saba N., Sutton D., Ross H. et al. High treatment-related mortality in cardiac amyloid patients undergoing autologous stem cell transplant // *Bone Marrow Transplant.* – 1999. – Vol. 101. – P. 766–769.
41. Sitia R., Palladini G., Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1302–1307.
42. Gertz M.A., Falk R.H., Skinner M. et al. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channelblocking agents // *Am. J. Cardiol.* – 1985. – Vol. 55, N 13. – Pt 1. – P. 1645.
43. Griffiths B.E., Hughes P., Dowdle R., Stephens M.R. Cardiac amyloidosis with asymmetrical septal hypertrophy and deterioration after nifedipine // *Thorax.* – 1982. – Vol. 37. – P. 711–712.
44. Rubinow A., Skinner M., Cohen A.S. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy // *Circulation.* – 1981. – Vol. 63. – P. 1285–1288.
45. Cassidy J.T. Cardiac amyloidosis: two cases with digitalis sensitivity // *Ann. Intern. Med.* – 1961. – Vol. 55. – P. 989–994.
46. Mathew V., Olson L.J., Gertz M.A., Hayes D.L. Symptomatic conduction system disease in cardiac amyloidosis // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 1491–1492.
47. Trulock E.P., Christie J.D., Edwards L.B. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart – lung transplantation report – 2007 // *J. Heart Lung Transplant.* – 2007. – Vol. 26, N 8. – P. 782–795.
48. Maurer M., Raina A., Hesdorffer C. et al. Cardiac transplantation using extended-donor criteria organs for systemic amyloidosis complicated by heart failure // *Transplantation.* – 2007. – Vol. 83. – P. 539–545.

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИ- МЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ. ЖУРНАЛ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО» В 2014 г.

№ 1, 2014

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ *Шляхто Е. В.*

Трансляционная медицина – эффективная модель развития кардиологии и путь к персонализированной медицине

МАТЕРИАЛЫ СИМПОЗИУМА «НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ КАРДИОМИОПАТИИ». САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, 25–27 СЕНТЯБРЯ 2013 г.

I. РЕДКИЕ И СЕМЕЙНЫЕ ФОРМЫ КАРДИОМИОПАТИЙ

Шестак А. Г., Заклязьминская Е. В.

Роль генетического обследования в диагностике аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Платонов П., Фернлунд Е.

Каскадный скрининг и пресимптоматическая ДНК-диагностика на примере семьи с синдромом Андерсена–Тавила

Заклязьминская Е. В.

Генетическое разнообразие причин гипертрофии миокарда

II. ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ДИАГНОСТИКА И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Благова О. В., Недоступ А. В.

Синдром ДКМП: нозологическая диагностика как основа дифференцированного лечения

Коган Е. А., Благова О. В.

Биопсия миокарда в дифференциальной нозологической диагностике синдрома ДКМП: клинко-морфологическое исследование

Синицын В. Е., Мершина Е. А., Ларина О. М.

Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатий

Кулагина Т. Ю., Сандриков В. А.

Структура и динамика функции миокарда у пациентов с дилатационной кардиомиопатией

III. ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Бабаев М. А., Еременко А. А., Зюлева Т. П., Федюлова С. В., Ван Е. Ю., Ризун Л. И., Воронина Т. С., Фролова Ю. В., Бучаенко Д. В., Полякова П. В.

Применение левосимендана у пациентов с некоронарогенной дилатационной кардиомиопатией перед органосохраняющей реконструктивной операцией обратного ремоделирования сердца

Гордеев М. Л., Карпенко М. А., Николаев Г. В., Гневашев А. С., Малая Е. Я., Наймушин А. В., Рубинчик В. Е., Сухова И. В., Митрофанова Л. Б., Сазонова Ю. В., Степанов С. С.

Четырехлетний опыт трансплантации сердца в Федеральном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова

Дземешкевич С. Л., Фролова Ю. В., Раскин В. В.,

Дземешкевич А. С., Маликова М. С., Ризун Л. И.,

Воронина Т. С.

Обратное ремоделирование сердца как метод лечения больных с дилатационным типом кардиомиопатии

IV. ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ:

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Hagege Albert A.

Modern treatment of hypertrophic cardiomyopathy

Поляков Р. С., Саакян Ю. М., Пурецкий М. В., Пиркова А. А.,

Ван Е. Ю., Марданян Г. В., Болтенков А. В., Абузов С. А.

Интервенционные методы лечения гипертрофической кардиомиопатии

Раскин В. В., Фролова Ю. В., Маликова М. С.,

Дземешкевич А. С., Домбровская А. В., Шапиева А. Н.,

Федюлова С. В., Дземешкевич С. Л.

Тактика хирургического лечения пациентов с генерализованной формой обструктивной гипертрофической кардиомиопатии

№ 2, 2014

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Руммо О. О.

Программа трансплантации печени в Республике Беларусь. Влияние технических аспектов ортотопической трансплантации печени на ранние послеоперационные осложнения

Метелин А. В., Михайлов Ю. Е., Дымова О. В., Камалов Ю. Р.,

Крыжановская Е. Ю., Ким Э. Ф., Винницкий Л. И.,

Воробьева Н. Т., Филин А. В.

Особенности регенераторной гипертрофии фрагментов печени, полученных от родственных доноров

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Раскин В. В.

Органосохраняющее ремоделирование сердца при дилатационной кардиомиопатии как возможная альтернатива ортотопической трансплантации сердца

Чернявский А.М., Доронин Д.В., Корнилов И.А., Дерягин М.Н., Фомичев А.В., Караськов А.М.
Механическая поддержка у больных с терминальной сердечной недостаточностью

Дземешкевич С.Л.
Сердечно-легочные трансплантации и механическая поддержка циркуляции при сердечной и дыхательной недостаточности (обзор докладов, представленных на одноименном симпозиуме в рамках 94-го ежегодного Конгресса Американской ассоциации торакальной хирургии, Торонто, 26–30 апреля 2014 г.)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Восканян С.Э., Корсаков И.Н., Найденов Е.В., Дегтярев В.С.
Влияние сегментарной трансплантации поджелудочной железы на ее эндокринную и экзокринную функции

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Лурье Ю.Э., Метелин А.В., Кузнецова А.Е.
Современные прогностические модели выживаемости пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Кабаков М.М., Бабенко Н.Н., Самсонов Д.В., Санриков В.А., Масчан А.А., Зоков А.К.
Индукционная терапия алемтузумабом при пересадке почки у детей

ОБРАЗОВАНИЕ

Исхаги С.Х.
30-летие Единого координационного донорского центра

№ 3, 2014

ОБРАЗОВАНИЕ

Дземешкевич С.Л.
Образование хирурга – занятие длиною в жизнь

Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Гладышев Д.В., Дворецкий С.Ю., Сапронов П.А., Петров А.С., Самсонов Д.В., Петрова Е.А., Вошинин Е.В.
Радикальные лапароскопические вмешательства в хирургии рака пищевода, ободочной и прямой кишки: текущее состояние проблемы и перспективы

ТОРАКАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Кононец П.В., Григорчук А.Ю.
Современные возможности торакокопической хирургии в онкопульмонологии

АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Юрасов А.В., Битаров Т.Т., Пастухов Д.В., Селиванова И.М., Шестаков А.Л.

Фундопликация в модификации Российского научного центра хирургии в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Байдо С.В., Фомин П.Д., Голуб Д.А., Сильвестров М.А.
Лапароскопические радикальные операции при раке желудка

Коссович М.А., Нечаенко А.М., Нурмухаммадов Ж.К.
Лапароскопическая холецистэктомия из двух доступов – опыт отечественных авторов

Пучков К.В., Пучков Д.К., Хубезов Д.А.
Транслюминальная гибридная мини-лапароскопически ассистированная холецистэктомия – новый шаг в эволюции хирургии без шрамов

Пучков К.В., Пучков Д.К., Хубезов Д.А.
Холецистэктомия через единый лапароскопический доступ: новый «золотой стандарт» лечения заболеваний желчного пузыря?

Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Гордеев С.А., Прохоров Ю.А., Алибеков К.Т., Балкаров Б.Х., Луцевич Э.В.
Лапароскопическая герниопластика: технология будущего

Галлямов Э.А., Луцевич О.Э., Попов С.В., Сендерович Е.И., Преснов К.С., Кочкин А.Д., Сергеев В.П., Насырова Н.И., Михайликов Т.Г., Аминова Л.Н., Галлямова С.В., Новиков А.Б.

Одномоментные лапароскопические операции

Гуляев А.А., Тлибекова М.А., Ярцев П.А., Самсонов В.Т., Черныш О.А., Радыгина М.В., Левитский В.Д., Резницкий П.А.
Результаты применения лапароскопии у больных с повреждениями живота

Поддубный И.В., Морозов Д.А.
Лапароскопические операции при аганглиозе толстой кишки у детей

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Хрусталева М.В., Шатверян Д.Г., Годжелло Э.А.
Эндоскопическое дуоденобилиарное дренирование в лечении опухолевых стенозов панкреатобилиарной зоны

Климашевич А.В.
Результаты мини-инвазивного лечения послеожоговых рубцовых стриктур пищевода

ИСТОРИЯ ХИРУРГИИ

Богоспольский П.М., Глянцев С.П.
К истории создания хирургических сшивающих аппаратов

№ 4, 2014

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Amarouch M.-Y., Abriel H.
Channelopathies: small defects in ion channels with fatal consequences

Филатова А.Ю., Скоблов М.Ю.
Использование siRNA в терапии кардиоваскулярных заболеваний

Поляк М.Е., Рогожина Ю.А., Румянцева В.А., Ризун Л.И., Заклязьминская Е.В., Дземешкевич С.Л.
Использование фармакогенетических данных в подборе антикоагулянтной терапии

СЕРДЕЧНАЯ И СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

Павлов А.В., Чернов И.И., Уртаев Р.А., Кондратьев Д.А., Рубан Д.В., Байсузуров С.Т., Тарасов Д.Г.
Наш опыт изолированного протезирования аортального клапана

Чарчян Э.Р., Абугов С.А., Степаненко А.Б., Пурецкий М.В., Поляков Р.С., Хачатрян З.Р.
Гибридные операции при патологии грудной аорты

Гавриленко А.В., Иванов В.А., Ку克林 А.В., Аль-Юсеф Н.Н.
Сравнительная оценка результатов операции сонно-подключичного шунтирования и эндоваскулярных методов лечения при поражениях первого сегмента подключичной артерии

Фокин А.А., Борсук Д.А.

Влияние сохраненных нервов каротидного синуса на вегетативную регуляцию и центральную гемодинамику после операций на сонных артериях

Медведев Р.Б., Скрылев С.И., Танащян М.М., Кротенкова М.В., Кошечев А.Ю., Щипакин В.Л., Евдокимова Т.П.

Ишемические повреждения головного мозга при каротидном стентировании

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ И МИКРОСОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

Yakovlev A., Orlov S., Timchenko A., Parmentier A.
Spinal cord stimulation for treatment of advanced parkinson disease: preliminary report

ИСТОРИЯ ХИРУРГИИ

Боготольский П.М.

Трансхиатальная эзофагэктомия с одномоментной эзофагопластикой (к 70-летию операции А.Г. Савиных)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Шестаков А.Л., Чарчян Э.Р., Рыков А.В., Базаров Д.В., Цховребов А.Т.

Хирургическое лечение рецидивной воспалительной миофибробластической опухоли заднего средостения (клиническое наблюдение)

Мясников Р.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В., Максимова О.Б., Береговская С.А., Бойцов С.А.

Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение)

22–24 января, 2015 г.
Париж (Франция)

■ КОНГРЕСС «ПРОТИВОРЕЧИЯ И НОВЫЕ ДАННЫЕ В СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ–2015»
CONTROVERSIES & UPDATES IN VASCULAR SURGERY 2015

29–30 января 2015 г.
Париж (Франция)

■ ПАРИЖСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ВЕРТЕБРОЛОГОВ: 19-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ
«ARGOSPINE» (ХИРУРГИЯ ПОЗВОНОЧНИКА: ВЛИЯНИЕ ПОЗВОНОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ
НА ОБЩЕСТВО И ДОБАВЛЕННАЯ СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ)
PARIS SPINE MEETING – 19TH INTERNATIONAL ARGOSPINE SYMPOSIUM 2015
(SPINAL SURGERY – SOCIETAL IMPACT & ADDED VALUE)
<http://www.argospine.net/index.php?page=our-symposium>

28 января –
1 февраля 2015 г.
Скоттсдейл (США)

■ ЕЖЕГОДНЫЙ ЗИМНИЙ СЪЕЗД ОБЩЕСТВА ВАСКУЛЯРНЫХ И ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ХИРУРГОВ–2015
VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY SOCIETY ANNUAL WINTER MEETING 2015 (VESS 2015)
<http://vesurgery.org/docs/meetings/2015/15Winterprelimprogram.pdf>

8–13 февраля 2015 г.
Колоа, Гавайи (США)

■ СИМПОЗИУМ «ИНТЕРАКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ В КЛИНИКЕ МЭЙО–2015»
MAYO CLINIC INTERACTIVE SURGERY SYMPOSIUM 2015
<http://www.mayo.edu/pmts/mc8200-mc8299/mc8200-46.pdf>

11–14 февраля 2015 г.
Лейк Буэна Виста,
Флорида (США)

■ 7-Й ЕВРОПЕЙСКО-АМЕРИКАНСКИЙ МНОГОПРОФИЛЬНЫЙ САММИТ ПО ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ
И МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ–2015
EUROAMERICAN MULTISPECIALTY SUMMIT VII LAPAROSCOPY AND MINIMALLY INVASIVE
SURGERY 2015
<http://sls.org/ea15/>

16–18 февраля 2015 г.
Киото (Япония)

■ 45-Й ЕЖЕГОДНЫЙ СЪЕЗД ЯПОНСКОГО ОБЩЕСТВА ВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ–2015
JAPANESE SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY 45TH ANNUAL MEETING 2015
<http://www2.convention.co.jp/jscvs45/indexE.html>

18–21 марта 2015 г.
Сингапур (Сингапур)

■ 5-Й КОНГРЕСС (БИЕННАЛЕ) АЗИАТСКО-ТИХООКЕАНСКОЙ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ
АССОЦИАЦИИ–2015
5TH BIENNIAL CONGRESS OF THE ASIAN-PACIFIC HEPATO-PANCREATO-BILIARY ASSOCIATION
Тема: «Мультидисциплинарный подход в лечении заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы»

9–11 марта 2015 г.
Лантау, Гонконг
(Китай)

■ ЛЕЙПЦИГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КУРС ПО ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ
В АЗИАТСКО-ТИХООКЕАНСКОМ РЕГИОНЕ–2015
LINC ASIA-PACIFIC 2015
<http://www.lincasiapacific.com/>

- | | |
|--|--|
| <p>■ ЕЖЕГОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ОБЩЕСТВА ХИРУРГОВ-ОНКОЛОГОВ–2015
 SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY ANNUAL CANCER SYMPOSIUM 2015 (SSO 2015)
 http://events.jspargo.com/sso15/public/Content.aspx?ID=51212&sortMenu=103002</p> | <hr/> <p>25–28 марта 2015 г.
 Ньюстон (США)</p> |
| <p>■ МЕЖДУНАРОДНАЯ 7-я КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЕ–2015
 INTERNATIONAL 7TH CONFERENCE ON DIABETIC FOOT 2015 (ICDF 2015)
 http://diabeticfoot.nl/wp-content/uploads/2014/07/ISDF2015-preliminary-program1.pdf</p> | <hr/> <p>20–23 мая 2015 г.
 Гаага (Нидерланды)</p> |
| <p>■ BIOSPINE: 5-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «БИОТЕХНОЛОГИИ В СПИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ–2015»
 BIOSPINE 5 – 5TH INTERNATIONAL CONGRESS BIOTECHNOLOGIES OF SPINAL SURGERY 2015
 http://biospine.org/fileadmin/media/2015/biospine/BioSpine2015_Preliminary_Programme.pdf</p> | <hr/> <p>8–11 апреля 2015 г.
 Берлин (Германия)</p> |
| <p>■ ЕЖЕГОДНЫЙ ВЕСЕННИЙ СЪЕЗД ОБЩЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЯ СКОЛИОЗА (ЕВРОСПАЙН)–2015
 EUROSPINE – SRS JOINT SPRING MEETING2015
 http://www.eurospinemeeting.com/p130001100.html</p> | <hr/> <p>23–25 апреля 2015 г.
 Барселона (Испания)</p> |

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО РЕЦЕНЗИРУЕМОГО ЖУРНАЛА «КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ. ЖУРНАЛ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО»

I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Редколлегия журнала «Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского» обеспечивает рецензирование (экспертную оценку) рукописей, представленных для опубликования. Редколлегия соблюдает принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee on Publication Ethics – COPE; <http://www.publication-ethics.org.uk>). Статья может быть опубликована только после получения положительной экспертной оценки от 2 рецензентов и, при необходимости, специалиста по биомедицинской статистике.
- Редакция оставляет за собой право литературной правки и сокращения рукописей для лучшего восприятия текста читателями, без изменения главных позиций содержания представленного материала.
- 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.
- Редколлегия журнала «Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского» предоставляет читателям возможность присылать комментарии, вопросы и критические замечания по электронной почте (dzem@med.ru) и на сайт журнала <http://www.cesurg.ru>.

- Авторы несут ответственность за достоверность результатов научных результатов, представленных в рукописи.
- Результаты рандомизированных контролируемых исследований необходимо оформлять в соответствии с существующими стандартами для исследований данного дизайна (<http://www.consort-statement.org>).

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. Все материалы принимаются только в электронном виде. Рукописи должны быть представлены в файлах с форматированным текстом (.rtf, .doc) в текстовом редакторе Word*, 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, обзорной статьи – 13–16 страниц, описания клиническо-

* Не следует представлять рукописи в формате PDF.

го случая – 4–5 страниц компьютерного набора (включая список использованной литературы). Рукописи следует направлять в редакцию только по электронной почте (kef113@hotmail.com, dzem@med.ru).

- Рукопись должна иметь сопроводительное письмо с подписями (и расшифровкой подписей) всех авторов. Сопроводительное письмо необходимо отсканировать и прислать по электронной почте отдельным файлом (в формате jpeg, pdf). В письме должно быть указано, что материал представляется для опубликования впервые и текст рукописи согласован со всеми авторами.
- На титульной странице рукописи указываются: название статьи на русском и английском языках (в названии рукописи не допускаются сокращения), данные о каждом авторе (на русском и английском языках):
 - 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;
 - полное название, адрес и телефон учреждения, на базе которого выполнена работа (НИИ, вуз, кафедра, отдел, лаборатория, больница);
 - e-mail каждого автора или учреждения, в котором работает данный автор.

Необходимо отдельно указать фамилию, имя и отчество, почтовый адрес, контактный телефон и e-mail корреспондирующего автора, с которым редакция будет вести переговоры и переписку по поводу представленного материала.

- В начале рукописи (перед основным текстом) должна быть помещена расширенная аннотация (резюме) на русском и английском языках (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, выводы или заключение, а также сформулирован дизайн исследования (ретроспективное или проспективное), с указанием уровня доказательности: I или II. Избегайте аббревиатур в резюме и ключевых словах.
- После аннотации должны быть приведены ключевые слова на русском и английском языках.
- 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), должен быть указан уровень доказательности: I или II.

- **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, уровень доказательности (I или II), 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. Следует избегать выводов, не подтвержденных фактическими данными.
- В основном тексте рукописи должны использоваться только стандартные символы и сокращения. Все сокращения в основном тексте, кроме единиц измерения (л, м², кг и пр.), могут употребляться только после первоначального написания каждого термина в расшифрованном виде, затем в скобках приводится его сокращение. Если в статье используется 10 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.
- Гранты, источники финансовой поддержки, технической и другой помощи отмечаются в разделе «Благодарности» в конце текста перед списком литературы.

III. Иллюстративный материал

- Иллюстрации (таблицы, графики, диаграммы, рисунки, фотографии) представляются в виде отдельных файлов в формате jpeg, tiff, eps, psd; подрисочные 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 мегабайт. 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 подрисуночной подписи (легенде), а не на самом рисунке.
- Рентгенограммы, томограммы, ультрасонограммы 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.

- Подрисуночные 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 абзацные 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.
- 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.

II. Библиографические ссылки

- Редколлегия просит авторов приводить библиографические ссылки на оригинальные работы. Следует избегать ссылок на обзорные статьи и тезисы докладов.
- 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) составляется пристатейный список литературы, в котором каждая библиографическая ссылка начинается с фамилии автора. Ссылки, представленные в таблицах или подрисуночных подписях, но отсутствующие в основном тексте, необходимо нумеровать в последовательности, соответствующей первому упоминанию данной таблицы или рисунка в основном тексте рукописи. Требование составлять пристатейный список литературы в порядке цитирования касается и статей, написанных зарубежными авторами на английском языке.
- 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;
- для авторефератов диссертаций: фамилия и инициалы автора, название, место издания (город), название издательства, год, количество страниц*.
- 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 менее 10 и не более 30 достоверных источников. В обзорной статье должно быть не более 50 источников (как минимум, половина – зарубежные источники). В списке литературы должно быть не менее 5 источников, опубликованных за последние 2 года в периодических изданиях с высоким индексом международного цитирования.
- 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 неприятия 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 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

* Ссылки на диссертации, как и на другие рукописи, не допускаются.

разглашаются без разрешения рецензента и редактора.

- Статьи, посвященные юбилейным событиям, следует присылать в редакцию журнала не позднее чем за 6 мес до знаменательной даты.
- Все вопросы, касающиеся рецензирования и опубликования рукописей, необходимо направлять

по электронной почте (dzem@med.ru) и на сайт <http://www.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.

RESEARCH AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL “CLINICAL AND EXPERIMENTAL SURGERY. JOURNAL NAMED BY ACADEMICIAN B.V. PETROVSKY”

GENERAL CONSIDERATIONS

- Editorial Board of the journal “Clinical and Experimental Surgery. Journal named by Academician B.V. Petrovsky” provides peer review (expert assessment) of all manuscripts submitted for publication. The Editorial Board adheres to the principles of the International organization “Committee On Publishing Ethics» (COPE; <http://www.publicationethics.org.uk>). Article may be published only after receiving a positive expert assessment from two reviewers and, if necessary, a specialist in biomedical statistics.
- The editors reserve the right to edit a manuscript literary and reduce it for a better perception of the text by readers, without changing the main positions of the content of the material.
- Data presented in the manuscript must be original. The editors do not consider materials previously published in other periodicals or presented for publication in other periodicals. Exception may be in cases where the author and editor expressly disclaim deliberate reprint of articles if, on their opinion, it is important for public health. For example, the recommendations developed by governmental and professional organizations, designed for the widest possible range of readers may be reprinted from other journals with the consent of their editors and authors.
- The Editorial Board of the journal “Clinical and Experimental Surgery. Journal named by Academician B.V. Petrovsky” gives readers an opportunity to send comments, questions and criticisms by email (dzem@med.ru) and at the website <http://www.cesurg.ru>.
- The authors are responsible for the accuracy of research results presented in the manuscript.
- Results of randomized controlled trials are to be executed in accordance with existing standards for this research design (<http://www.consort-statement.org>).

Requirements for Manuscripts

- Requirements for manuscripts submitted for publication in the journal “Clinical and Experimental

Surgery. Journal named by Academician B.V. Petrovsky”, are drawn up in accordance with the Uniform Requirements developed by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; <http://www.icmje.org/index.html>).

- Manuscripts submitted for publication must be written in Russian or English, and correspond to the topics of the journal. Papers will be accepted only in electronic form. Manuscripts should be submitted in rich text files (.rtf, .doc) in a text editor Word*, font Times New Roman, font size 12 Fri, 2.0 line spacing, margins (left, top, right and bottom) 2.5 cm, shifts in words and indentation – automatic. This text formatting should be present in all sections of the manuscript (title page, abstract, main text, acknowledgments, references, tables, captions under tables and pictures). Pages of the manuscript should be numbered sequentially, starting with the title page and ending the page with captions. The manuscript of the original article should not exceed 10–12 pages, review article – 13–16 pages, case reports – 4–5 pages of a computer set (including a list of references). Manuscripts should be sent to the editors by email (kef113@hotmail.com, dzem@med.ru) and to the website of the Journal <http://www.cesurg.ru>.
- The manuscript should have a cover letter with signatures (and signature decipherments) of all authors. A cover letter should be scanned and sent by e-mail in a separate file (in the format PDF). The cover letter should indicate that the material is submitted for publication for the first time, and the manuscript is approved by all authors.
- The title page of the manuscript shall include: title of the article in Russian and English (reductions are not allowed in the title of the manuscript), data about each author (in Russian and English):
 - Name and surname of each author (full) with superscript numeral (before the name) indicating affiliation of the author to a particular institution;
 - Work place of each author with a superscript number corresponding to the superscript number before the author's name;
 - Full name, address and telephone number of the institution where the work was done (research institute, university, department, division, laboratory, hospital etc.);

* Manuscripts should not be submitted in PDF format.

- E-mail of each author or the institution in which this author works.
- You must separately specify the name and surname, postal address, telephone number and e-mail of Corresponding author with whom the Editors will have negotiations and hold correspondence relating to the material presented.
- At the beginning of the manuscript (before the main text) extended abstract (summary) in Russian and English should be placed (size – 1 page of a computer set, text is formatted by the rules above). The abstract should contain a brief description of the nature of a research with bringing a particular digital material. The abstract should be highlighted: relevance, objective, material and methods, results, conclusions, and formulated design of the study (prospective or retrospective), indicating the level of evidence: I or II. Avoid abbreviations in the summary.
- Keywords should be given after the annotation in Russian and English.
- The original article should include the following sections:
 - **Introduction:** brief justification of a relevance of the research, with data from foreign and domestic literature. In the introduction the goal and objectives should be formulated, the study design (prospective or retrospective) and the level of evidence must be specified: I or II.
 - **Material and Methods** (Patients and Methods): a clinical or experimental material description, ways and means of solving tasks, including statistical methods. It is necessary to describe in detail statistical research methods later in this section, so the reader would be able to verify the results of the study.
 - **Results:** description and explanation of all the data obtained with indicating the results of a statistical processing, level of evidence (I or II), recommendations on the implementation of the results or the need for further research on this topic.
 - **Discussion:** the state of the development of the issue or the problem studied, with focusing on the new and important aspects of the study, comparing the results with those of other authors (with references to the domestic and foreign literature).
 - **Conclusion:** a brief description of the outcome of the scientific research. Conclusions should logically correspond to the objective and tasks. Avoid conclusions which are not corroborated by evidence.
- Only standard symbols and abbreviations could be used in the main text of the manuscript. All abbreviations, except units (l, m2, kg, etc.) may be used only after the original spelling of each term in de-

crypted form and then its abbreviation form, which is given in parentheses. If more than 10 acronyms are used in the article, a separate list of abbreviations should be established.

- When describing drugs one should indicate their International Nonproprietary Names (INN) and stick carefully calibrated doses.
- Semantic allocations are to be made bold or italic.
- Grants, sources of financial support, technical and other assistance are indicated in the "Acknowledgements" section at the end of the text before the list of references.

IIa. Illustrative material

- Illustrations (tables, charts, diagrams, drawings, photographs) are to be submitted as separate files in jpg, tiff, eps, psd; captions – in a separate file in Word format in the form of numbered. All illustrations numbers should be consistent with the numbering in the text of the manuscript. Image size in the sending file must be equal to its final physical size (in millimeters), with a resolution of at least 300 dpi or of not less than 2 megabytes. The name of each file containing the image must conform to the numbering of figures – "Fig. 1 (2, 3, etc.)". Screen copies (printscreens) will not be accepted.
- Tables allow concisely and accurately represent important information, thereby reducing the volume of the main text of the manuscript. Tables should contain only the necessary data, and provide a generalized and statistically processed materials. Do not use horizontal or vertical lines within the table. Legends and explanatory captions should be placed below the table. Reductions used in a table must be decoded at the end of a legend in alphabetical order. References to tables in the text of the manuscript are made as follows: "Table 1 (2, 3, etc.)". Do not insert tables into the text of the manuscript.
- Drawings (schemes of operations, etc.) must be carried out professionally in black on a white background, photographed and presented in a quality digital image. Letters, numbers, symbols in the figures should contrast with the background, to be clear, uniform and large enough to remain legible after the publication of the picture.
- The same type of images must be identical in size, scale, nature of information. Names and explanations of the content of the picture should be presented in the caption (legend), and not on the figure.
- Radiographs, tomograms, ultrasonograms and other diagnostic images, as well as images of operational and pathological preparations and microscopic slides are to be presented in the form of contrasting

black and white, or (preferably) color photographs. Signatures below the micrographs shall indicate the scale (the magnification) and the method of staining.

- Other photos (intraoperative photos, images of devices, tools, equipment, etc.) should be sharp, possibly colored and contain easily understandable symbols. Photos of potentially identifiable people (patients, whose face is unmasked) must be accompanied by an indication of the written permission to be published.
- Captions (legends) must be typed on a separate sheet (in a text editor Word, font Times New Roman, size 12, line spacing 2.0, 2.5 cm in all margins, shifts in words and indentation – automatic) and numbered in Arabic numerals in order of appearance figures in the text. At the end of each legend authors must specify (in alphabetical order) and decipher all abbreviations in the figures available.
- If the drawing (table, photo etc.) has been previously published elsewhere, indicate the original source and obtain written permission from the copyright holder for reproduction the pattern, except for documents in the public domain.

Iib. Bibliographic references

- The Editorial Board invites the authors to make bibliographic references to original works. Avoid references to abstracts and review articles.
- The bibliographic references in the text of the manuscript, tables, and legends under tables and images are marked with Arabic numerals in square brackets, starting with [1] and then [2, 3, 4, 5...]. Do not use superscript numbers of references and endnotes. Number consecutively all bibliographic references as they appear in the text. In accordance with this numbering (in order of citation) compile a list of references where each bibliographic reference begins with the author's name. References provided in tables or figure captions, but absent in the main text should be numbered in sequence corresponding to the first mention of the table or figure in the main text of the manuscript. Requirement to make a list of references in order of citation also applies to articles written by foreign authors in English.
- In the list of references would be done:
 - for books: surname and initials of the author, book title, place of publication (city), publisher, year, volume, number of pages, or a link to a specific page.
 - for journal articles: surname and initials of the author, article title, journal name, year, volume,

issue, page numbers from and to, or link to a specific page.

- for proceedings of scientific conferences: surname and initials of the author, title of article, title of the conference, place (city), year, page numbers to and from, or link to a specific page.
- for dissertation abstracts: surname and initials of the author, title, place of publication (city), year, number of pages*.
- Do not include manuscripts (dissertations), unpublished works and textbooks in the list of references.
- When citing electronic materials authors are required to make reference to relevant Internet resources (electronic documents, databases, portals, sites, web pages, etc.).
- It is recommended to use in the original article at least 10 and not more than 30 reliable sources. In a review article it should not be more than 50 sources.
- The author is responsible for the correctness of the data provided in the reference list.

Ethical provisions

- The Editorial Board of the journal "Clinical and Experimental Surgery. Journal named by Academician B.V. Petrovsky" adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA) "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Research", adopted by the 18th WMA General Assembly in June 1964, amended and supplemented by the General Assemblies of WMA in 1975–2008 (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>), and holds that all clinical researches involving human subjects should be conducted in accordance with such principles. In the "Material and methods" section, authors should specify that a written voluntary informed consent was obtained from all patients or volunteers before they were subjected to a scientific research.
- Information such as names, initials, numbers of patient records should not be published either in the text or illustrations (e.g. X-ray films) or captions to them, except in cases where such information is essential for scientific purposes. In such cases, a written voluntary consent of patients (parents or guardians) is mandatory. The same goes for images of patients. Authors should inform the patient, whether his or here data (including photographs) would be published in print or online. Informed consent requires that patients

* References to dissertations, as well as other manuscripts, are not allowed.

consenting to publish their data would be able to review the manuscript and illustrative material prior to publication.

- If animals are used as the study subjects, it should be noted in the text of the manuscript that authors have provided a humane attitude toward them. In the "Material and methods" section it is necessary to indicate that all investigators are acted in accordance with the "Rules for the Care and Use of Laboratory Animals" (see <http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/contents.html>) or in accordance with local or national guidelines on that subject.
- The contribution of each author in the research must be essential. Each author should be directly involved in the research study and writing of the manuscript, and to be responsible for its content. Other participants in the work that do not meet criteria for authorship, should be specified in the "Acknowledgements" at the end of the manuscript.
- When using citations in the text of the manuscript (in quotation marks) you must specify the source of the quotation in footnote (author's name, title of publication, city, Publishing house, year, page number). Quotations cited in the article should be carefully checked by the authors.
- Manuscripts which are executed not in accordance with the rules of the Editorial Board, will

not be accepted. In case of reviewing the manuscript, but its failure to publish, justified denial is sending to authors by email. In some cases, the manuscript may be sent to authors with a proposal to make some amendments and resubmit the corrected manuscript to the Editors for a repeated review.

- Reviewers have a right to privacy, which is strictly enforced by the Editors. Names of reviewers and their comments are not published and are not disclosed without the permission of the reviewers and the Editor.
- Manuscripts should be submitted to the Journal in electronic form (kef113@hotmail.com, dzem@med.ru) and on the website <http://www.cesurg.ru>.
- Articles devoted to the jubilee events should be sent to the Editorial office not later than 6 months before the landmark date.
- All matters relating to the review and publication of manuscripts should be sent in electronic form (dzem@med.ru) and on the website <http://www.cesurg.ru>.
 - Confidentiality of all correspondence is guaranteed. All manuscripts and letters in all sections of the Journal are available to read only by their authors, members of the Editorial Board and reviewers.

Fee for publication will not be charged.