

*Рубрика: эксперимент*

© В.В. БАЗЫЛЕВ, Н.В. МАКАРОВА, С.С. ДУРМАНОВ, И.А. ЕВТЮШКИН, Е.А. АРТЮХИНА, В.А. ВАСКОВСКИЙ, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, А.А. ВЕНЕДИКТОВ, С.В. ЕВДОКИМОВ, 2019

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2019

УДК 616.12-089.843.77

DOI: 10.15275/annaritmol.2019.4.7

## ОЦЕНКА МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ЧЕХЛА В МОДЕЛИ ИНФИЦИРОВАННОГО ЛОЖА ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРУПНОМ ЛАБОРАТОРНОМ ЖИВОТНОМ

*Тип статьи: оригинальная статья*

**В.В. Базылев<sup>1</sup>, Н.В. Макарова<sup>1</sup>, С.С. Дурманов<sup>1</sup>, И.А. Евтюшкин<sup>1</sup>, Е.А. Артюхина<sup>2</sup>, В.А. Васковский<sup>2</sup>, А.Ш. Ревшвили<sup>2</sup>, А.А. Венедиктов<sup>3</sup>, С.В. Евдокимов<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, ул. Стасова, 6, Пенза, 440071, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Большая Серпуховская ул., 27, Москва, 117997, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ООО «Кардиоплант», ул. Центральная, 1в, корп. 2, Пенза, 440004, Российская Федерация;

<sup>4</sup> ЗАО «Научно-производственное предприятие «МедИнж», ул. Центральная, 1, Пенза, 440004, Российская Федерация

Базылев Владлен Владленович, сердечно-сосудистый хирург, доктор мед. наук, профессор, главный врач;

Макарова Наталья Вениаминовна, сердечно-сосудистый хирург, E-mail: maknatven@mail.ru;

Дурманов Сергей Семенович, сердечно-сосудистый хирург, канд. мед. наук, заведующий отделением;

Евтюшкин Игорь Александрович, врач клинической лабораторной диагностики, заведующий отделением;

Артюхина Елена Александровна, сердечно-сосудистый хирург, доктор мед. наук,

заведующий отделением;

Васковский Валентин Анатольевич, рентгенэндоваскулярный хирург, канд. мед. наук;

Ревшвили Амиран Шотаевич, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор;

Венедиктов Алексей Александрович, канд. биол. наук, директор;

Евдокимов Сергей Васильевич, канд. техн. наук, управляющий

**Введение.** Инфекции ложа сердечных имплантируемых электронных устройств (СИЭУ) связаны с повышенной заболеваемостью, смертностью и расходами на лечение. Особое значение приобретает предупреждение заражения СИЭУ. Новым направлением в профилактике инфекции является использование биологического чехла, созданного на основе внеклеточного коллагенового матрикса ксеногенного происхождения и пропитанного гемостатическими и антибактериальными препаратами. В статье представлены результаты третьего заключительного этапа исследования образцов чехла на крупном лабораторном животном (свинье) в модели инфекции ложа электрокардиостимулятора (ЭКС).

**Цель.** Исследовать местное действие чехла с лекарственными препаратами антибактериального ряда при моделировании инфекции ложа чистой культурой *Staphylococcus aureus* в эксперименте на крупном животном.

**Материал и методы.** В ранее сформированные ложа проводились реимплантации ЭКС с электродами в чехле и предварительным пропитыванием аминокaproновой кислотой с рифампицином или с диоксидином и без чехла. Модель инфекции создавалась путем инъекции в ложе с ЭКС патогенной микрофлоры (*Staphylococcus aureus* в титре  $1 \times 10^6$  КОЕ/г). Контролем служило инфицированное ложе с ЭКС без чехла. Тканевые ложа вокруг ЭКС оценивались путем макроскопического, гистологического и бактериологического анализа на 40-е сутки после операции.

**Результаты.** Макроскопическая оценка: пролежень ложа с частичной протрузией ЭКС наружу в контрольном образце, отсутствие или минимальные изменения кожи над ЭКС в опытных образ-

цах, во всех ложах ЭКС наличие гнойно-экссудативного отделяемого и отсутствие видимых сращений и воспалительных изменений окружающих ЭКС тканей и элементов чехла. Бактериологический анализ: в 2 случаях (аминокапроновая кислота с рифампицином и диоксидином) получена условно-патогенная флора в минимальном титре ( $1 \times 10^1 - 1 \times 10^2$  КОЕ/г), в 1 случае (аминокапроновая кислота с диоксидином) — численность *Staphylococcus aureus* без изменений. Гистологическое исследование: воспалительная реакция тканей ложа и инкапсуляция более выражена в группе контроля, неоангиогенез активнее в опытных образцах, биоинтеграция — в 100% случаев, биорезорбция — 70–90% в опытах с аминокапроновой кислотой с диоксидином и 100% — в опыте с аминокапроновой кислотой с рифампицином.

**Выводы.** Применение чехла с пропитыванием аминокапроновой кислотой с рифампицином или диоксидином при моделировании бактериального заражения ложа СИЭУ в эксперименте на крупном лабораторном животном ограничивало развитие инфекционного воспаления тканей ложа, образование капсулы СИЭУ, улучшало неоангиогенез. Синергичные свойства уникального материала чехла и лекарственных препаратов гемостатического и антибактериального ряда позволили реализовать эти механизмы. Можно предположить, что использование чехла у пациентов высокого риска развития инфекции СИЭУ окажется эффективным.

**Ключевые слова:** сердечные имплантируемые электронные устройства; инфекция ложа; профилактика; биологический чехол.

## EVALUATION OF LOCAL ACTION OF BIOLOGICAL CASE IN THE MODEL OF INFECTION OF THE PACEMAKER POCKET IN EXPERIMENT ON LARGE LABORATORY ANIMAL

V.V. Bazylev<sup>1</sup>, N.V. Makarova<sup>1</sup>, S.S. Durmanov<sup>1</sup>, I.A. Evtushkin<sup>1</sup>, E.A. Artyukhina<sup>2</sup>, V.A. Vaskovskiy<sup>2</sup>, A.Sh. Revishvili<sup>2</sup>, A.A. Venediktov<sup>3</sup>, S.V. Evdokimov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Federal Center of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, ulitsa Stasova, 6, Penza, 440071, Russian Federation;

<sup>2</sup> A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Bol'shaya Serpukhovskaya ulitsa, 27, Moscow, 117997, Russian Federation;

<sup>3</sup> Cardioplant, ulitsa Tsentral'naya, 1v, building 2, Penza, 440004, Russian Federation;

<sup>4</sup> Scientific-Production Enterprise MedInzh, ulitsa Tsentral'naya, 1, Penza, 440004, Russian Federation

Vladlen V. Bazylev, Cardiovascular Surgeon, Dr. Med. Sc., Professor, Chief Physician;

Natal'ya V. Makarova, Cardiovascular Surgeon, E-mail: maknatven@mail.ru;

Sergey S. Durmanov, Cardiovascular Surgeon, Cand. Med. Sc., Head of Department;

Igor' A. Evtushkin, Clinical Laboratory Diagnostician, Head of Department;

Elena A. Artyukhina, Cardiovascular Surgeon, Dr. Med. Sc., Head of Department;

Valentin A. Vaskovskiy, Endovascular Surgeon, Cand. Med. Sc.;

Amiran Sh. Revishvili, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director;

Aleksey A. Venediktov, Cand. Biol. Sc., Director;

Sergey V. Evdokimov, Cand. Tech. Sc., Manager

**Introduction.** Cardiac implantable electronic device (CIED) infections are associated with increased morbidity, mortality and treatment costs. Of particular importance is the prevention of CIED infection. A new direction in the prevention of infection is the use of a biological case, created on the basis of extracellular collagen matrix of xenogenic origin, and impregnated with hemostatic and antibacterial medications. The article presents the results of the third final stage of the study of case samples on a large laboratory animal (pig) in the model of infection of the pacemaker (PPM) pocket.

**Objective.** To investigate the local effect of the case with antibacterial medications in modeling a pocket infection with a pure culture of *Staphylococcus aureus* in a large animal experiment.

**Material and methods.** PPM with electrodes in the case with preliminary impregnation with aminocaproic acid with rifampicin or with dioxidine and without the case were re-implanted in the previously formed pockets. An infection model was created by injecting pathogenic microflora (*Staphylococcus aureus*, titer  $1 \times 10^6$  CFU/g) into the pocket with PPM. The control was an infected pocket with PPM without a case. Tissue pockets were evaluated by macroscopic, histological and bacteriological analysis on the 40th day after the operation.

**Results.** Macroscopic assessment: erosion of the skin with partial protrusion of PPM outward in the control sample, absence or minimal skin changes in experimental samples, presence of purulent-exudative discharge, absence of visible adhesions, inflammatory changes in surrounding PPM tissues and elements of the case in all pockets. Bacteriological analysis: in 2 cases (aminocaproic acid with rifampicin and with dioxidine) the opportunistic flora was obtained in the minimum titer ( $1 \times 10^1 - 1 \times 10^2$  CFU/g), in 1 case (aminocaproic acid with dioxidine) the *Staphylococcus aureus* population was unchanged. Histological examination: the inflam-

*matory reaction of pocket tissues and encapsulation is more pronounced in the control group, neoangiogenesis is more active in experimental samples, biointegration is 100%, bioresorption is 70–90% in experiments with aminocaproic acid with dioxidine and 100% in experiment with aminocaproic acid with rifampicin.*

**Conclusion.** *The use of case with impregnation of aminocaproic acid with rifampicin and with dioxidine in simulating bacterial infection of the CIED pocket in an experiment on a large laboratory animal limited the development of infectious inflammation of the pocket tissue, the formation of the CIED capsule, and improved neoangiogenesis. The synergistic properties of the unique case material and the hemostatic and antibacterial medications made it possible to realize these mechanisms. The benefit of using cases in patients at high risk of developing CIED infection can be suggested.*

*Keywords:* cardiac implantable electronic devices; pocket infection; prevention; biological case.

## Введение

Инфекции, связанные с сердечными имплантируемыми электронными устройствами (СИЭУ), представляют серьезную клиническую проблему, ассоциированную с повышенной заболеваемостью, летальностью и расходами на здравоохранение [1–3]. В связи с этим особое значение приобретают меры профилактики инфекций СИЭУ, включающие оценку показаний и статуса пациента, предоперационное введение антибиотиков, строгие стерильные хирургические меры и тщательный гемостаз [2, 4–6]. На сегодняшний день только для назначения внутривенных антибиотиков до проведения разреза получены доказательства пользы в предупреждении СИЭУ-инфекций [5, 6].

Новым направлением в профилактике инфекции СИЭУ является использование антибактериального конверта, в который укладывается устройство перед помещением в ложе. В настоящее время за рубежом доступны две версии: неабсорбируемый и абсорбируемый конверт TYRX (Medtronic Inc., США) и конверт CorMatrix CanGaroo (CorMatrix Cardiovascular, США) [2, 4–7]. Конверт TYRX последнего поколения выполнен из биоабсорбируемой мультифиламентной сетки, выделяющей антимикробные агенты (миноциклин и рифампицин) в течение не менее чем 7 дней, а затем полностью рассасывающейся примерно через 9 нед после имплантации. Конверт CorMatrix CanGaroo создан на основе внеклеточного коллагенового матрикса (ВКМ), полученного из подслизистой оболочки тонкой кишки свиньи, который полностью заменяется на собственные васкуляризованные ткани через 90 дней после имплантации [8]. Получена широкая доказательная база эффективности использования конверта TYRX для профилактики инфекции, предотвращения миграции СИЭУ, данные по конверту CorMatrix CanGaroo весьма ограничены. Отечественными учеными разработан специальный биологичес-

кий чехол «bioNEST». Он имеет сходные с конвертом TYRX показания к применению и выполнен аналогично конверту CorMatrix CanGaroo из уникального материала, созданного на основе лиофилизированного ВКМ ксеногенного происхождения [9]. Предусмотрено его применение совместно с растворами лекарственных препаратов гемостатического (аминокапроновая кислота) и антибактериального ряда (рифампицин, диоксидин). Чехол предполагается использовать для снижения риска инфицирования и кровотечения в ложе при имплантации, реимплантации СИЭУ, особенно у пациентов высокого риска, предотвращения миграции СИЭУ и формирования избыточных фиброзных образований вокруг элементов СИЭУ, упрощения процедуры реимплантации. Образцы чехла прошли испытание на крупном лабораторном животном (свинье) в модели инфекции ложа СИЭУ. Результаты заключительного этапа эксперимента освещены в этой статье.

## Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на одном животном в ООО «Центр доклинических исследований» г. Пензы с привлечением специалистов Научно-производственного предприятия «МедИнж» и ООО «Кардиоплант» г. Пензы, НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского г. Москвы, ФЦССХ г. Пензы. Эксперимент был разделен на три этапа, длился с 12.12.2017 г. по 16.06.2018 г., когда животное было выведено из исследования. На всех этапах выполнялись имплантации/реимплантации электрокардиостимуляторов (ЭКС) с электродами, уложенными за корпус устройства, в чехле или без. На первом этапе изучалось биологическое действие и безопасность применения чехла в модели *in vivo*. На втором этапе оценивались функциональные свойства чехла с антибактериальным и гемостатическим пропитыванием и реакция окружающих ЭКС тканей в условиях модели инфицированного ложа *in vivo*. По результатам

первых двух этапов сделаны выводы о безопасности, биосовместимости чехла, способности препятствовать формированию грубоволокнистой капсулы вокруг устройств и ограничивать распространение инфекции на окружающие ткани [1]. Однако созданная модель инфекции ложа ЭКС трудно контролировалась, отсутствовала возможность объективной оценки воспалительной реакции, что побудило к проведению третьего этапа эксперимента с использованием в качестве патогенной микрофлоры чистой культуры *Staphylococcus aureus* (SA) в титре  $1 \times 10^6$  КОЕ/г, полученной в условиях бактериологической лаборатории ФЦССХ г. Пензы.

Цель третьего этапа – исследовать местное действие чехла с лекарственными препаратами антибактериального ряда при моделировании бактериального заражения ложа СИЭУ чистой культурой SA в эксперименте на крупном животном.

Реимплантации проводили одному и тому же животному. Условия содержания соответствовали требованиям ГОСТ ИСО 10993-2. Операция выполнялась под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Предоперационная антибиотикопрофилактика не проводилась в связи с отсутствием полной модели (отсутствие внутрисосудистого и внутрисердечного компонентов). Проводилась стандартная санитарно-гигиеническая обработка кожи животного моющими средствами и антисептическими растворами и сбривание щетины. Далее операционное поле – мягкие ткани боковой поверхности грудной клетки – обрабатывалось дважды 1% спиртовым раствором хлоргексидина. По рубцам над ложами ранее имплантированных ЭКС были проведены шесть разрезов длиной 8–10 см сначала левой (3 разреза), затем правой боковых поверхностей грудной клетки (3 разреза). Из тканей последовательно выделяли и извлекали ЭКС с электродами. Далее в каждое ложе помещался предварительно подготовленный стерильный экспериментальный образец ЭКС с электродами в чехле с гемостатической и антибактериальной пропиткой или без чехла. Ткани ложа ушивали послойно, наглухо, хирургическими нитями «Мед-Лавсан» («Мединж»). Затем создавалась модель инфекции путем инъекции в ложе с СИЭУ 1 мл патогенной микрофлоры (чистой культуры SA,  $1 \times 10^6$  КОЕ/г). В связи с выраженным гнойно-воспалительным процессом в двух ложах из шести от предшествующего этапа эксперимента патогенная микрофлора в них не вводилась, да-

лее они не анализировались. На рану накладывали асептические повязки. Через 40 дней по описанному выше протоколу проводили эксплантации ЭКС с электродами. Ложа оценивались визуально. Выполнялся забор материалов из ложа для бактериологического исследования и биопсия для гистологического исследования. Ткани ложа ушивались, на рану накладывались стерильные повязки.

Контроль (К) – ЭКС без чехла, опыт 1 – ЭКС в чехле с пропиткой аминокaproновой кислотой и рифампицином (АКК+Р), опыты 2 и 3 – ЭКС в чехле с пропиткой аминокaproновой кислотой и диоксидином (АКК+Д) (рис. 1). Приготовле-

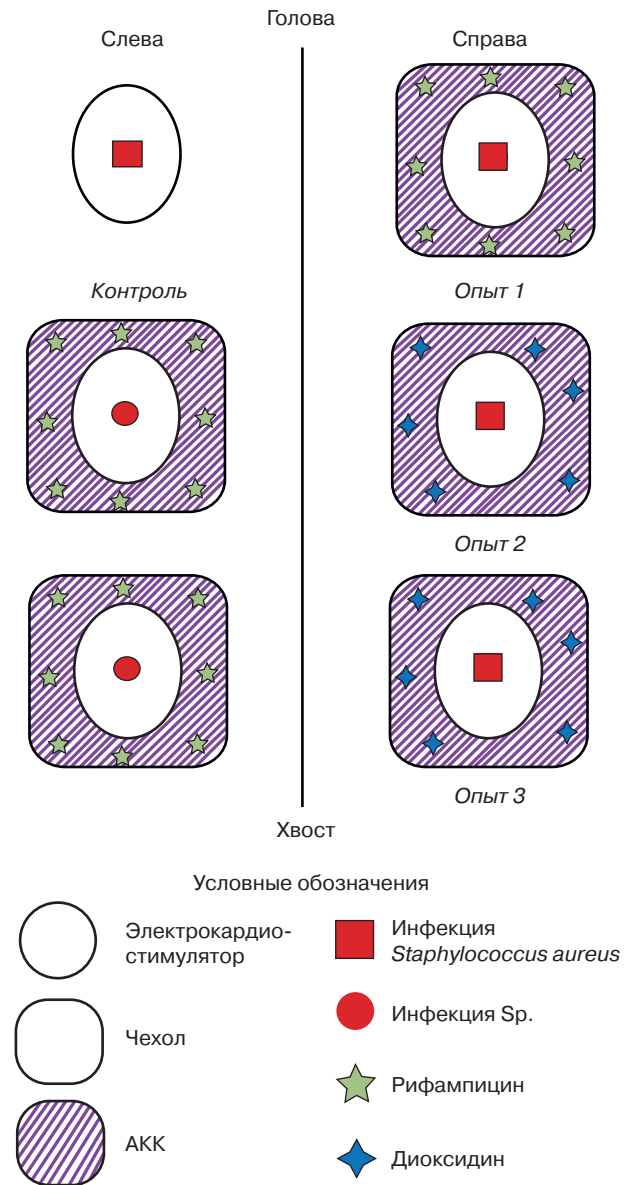


Рис. 1. Схематическое изображение расположения экспериментальных образцов (вид со спины сверху)

Результаты макроскопического исследования экспериментальных образцов

Критерий оценки	Контроль (ЭКС без чехла)	Опыт 1 (ЭКС в чехле с АКК+Р)	Опыт 2 (ЭКС в чехле с АКК+Д)	Опыт 3 (ЭКС в чехле с АКК+Д)
Состояние поверхности кожи в месте операционной раны	Пролежень ложа с частичной протрузией ЭКС наружу через шов	Незначительное втяжение тканей в области имплантации	Без изменений	Без изменений
Гнойная экссудация	Содержимое творожистого характера на дне ложа	Экссудация кремового цвета на дне ложа	Экссудат	Гной желтого цвета с резким гнилостным запахом
Состояние тканей внутри ложа	Без видимых изменений	Без видимых изменений	Без видимых изменений, стенка ложа розового цвета	Без видимых изменений
Миграция ЭКС	Да	Отсутствует		
Степень сращения тканей с электродом	Отсутствует			

ние раствора для вымачивания чехла в опыте 1: в стерильную емкость наливали 100 мл 5% раствора АКК, 1 ампулу с порошком рифампицина (150 мг) смешивали с 2,5 мл воды для инъекций и переносили в раствор АКК. Чехол помещали в приготовленный раствор не менее чем на 5 мин. Приготовление раствора для вымачивания чехла в опытах 2 и 3: в стерильную емкость наливали 50 мл 5% раствора АКК, содержимое 5 ампул по 10 мл 1% раствора диоксидина переносили в раствор АКК. Чехол также вымачивали в приготовленном растворе не менее 5 мин.

Электрокардиостимулятор и электроды перед реимплантацией прошли последовательную предстерилизационную подготовку и стерилизацию. В качестве СИЭУ использовались только ЭКС различных отечественных и зарубежных производителей, используемые электроды были разных производителей, разной длины, без шок-овых спиралей.

### Результаты

Тканевые ложа вокруг ЭКС оценивались путем макроскопического, гистологического и бактериологического анализа на 40-е сутки после операции. По данным визуальной оценки во всех случаях отсутствовали элементы чехла, в ложах присутствовала в той или иной степени экссудация гнойного характера (рис. 2), однако окружающие ЭКС ткани не имели воспалительных изменений и не образовывали сращений с элементами СИЭУ. Кожные покровы в опытах с Д были без изменений, с Р – частично втянуты. В одном случае (К) ЭКС частично мигрировал наружу через пролежень (табл. 1).

Образцы тканевых лож и гнойного содержимого опытов 1, 2, 3 были отправлены на бактериологическое исследование с определением возбудителя инфекции и его чувствительности к антибиотикам. В опыте 1 (АКК+Р) выделены *Staphylococcus lentus* и *Escherichia coli* в титрах  $1 \times 10^1$  КОЕ/г, чувствительные к большому спектру антибактериальных средств, резистентных к ципрофлоксацину и тетрациклину. В опыте 2 (АКК+Д) выделен *Enterococcus faecium* в титре  $1 \times 10^2$  КОЕ/г, в опыте 3 (АКК+Д) – *Enterococcus faecium* и SA в титрах  $1 \times 10^6$  КОЕ/г. В опытах 2 и 3 по данным антибиотикограммы выделенные микроорганизмы были чувствительны ко всем исследованным антибактериальным средствам. Таким образом, в опытах 1 и 2 (АКК+Р, АКК+Д) получена условно-патогенная флора в минимальном титре ( $1 \times 10^1 - 1 \times 10^2$  КОЕ/г), в опыте 3 (АКК+Д) – введенная патогенная культура SA с неизменной численностью популяции.

Было проведено гистологическое исследование по одному фрагменту лож опытных образцов и двум фрагментам контрольного образца.



Рис. 2. Осмотр ложа опыта 1 (ЭКС в чехле с АКК+Р)

Таблица 2

## Сравнительный гистологический анализ экспериментальных образцов

Критерий оценки	Контроль (гной из ложа ЭКС без чехла)	Контроль (ткань ложа ЭКС без чехла)	Опыт 1 (ЭКС в чехле с АКК+Р)	Опыт 2 (ЭКС в чехле с АКК+Д)	Опыт 3 (ЭКС в чехле с АКК+Д)
Воспалительная реакция	По краю фрагмента преимущественно с клетками лейкоцитарного ряда	Единичными фокусами в толще ткани, преимущественно с клетками лейкоцитарного ряда; макрофаги	Практически не выявлена		
Инкапсуляция	Инкапсуляция, отграничивающая некротический детрит	Выявить не представляется возможным	Отсутствует		
Неоангиогенез	—	Активный ангиогенез	Активный с образованием групповых неососудов и полностью сформированными полнокровными сосудами		
Биоинтеграция, %	—	—	100		
Биорезорбция, %	—	—	100	80–90	70–80
Геморрагии	Множественные, ближе к краю	Единичные	Единичные	Отсутствуют	Отсутствуют

По данным гистологического анализа, в опытах 1, 2, 3 по сравнению с К воспалительных изменений и геморрагий практически не выявлено, капсула вокруг ЭКС отсутствовала. Активный неоангиогенез присутствовал и в К, и в опытных образцах (более выражен). Биоинтеграция отмечена в 100%, наблюдалась биорезорбция 70–90% в опытах с АКК+Д и в 100% в опыте с АКК+Р (табл. 2).

## Обсуждение

Инфекции, ассоциированные с СИЭУ, связаны с повышенной заболеваемостью, летальностью и расходами на лечение. Частота инфекций СИЭУ значительно превышает частоту инфекций в месте хирургических вмешательств в чистой ране (2–4 против 1%) [2, 7, 10]. Заражения устройств развиваются чаще, чем инфекции при других имплантах, например при протезировании коленного и тазобедренного суставов [7]. По данным разных авторов, при имплантациях DeNovo инфекции СИЭУ встречаются в 0,5–1% случаев, при заменах или модернизации устройств – в 1–7% [4, 5, 7]. Ранние инфекции обычно развиваются в первые месяцы после операции, поздние – по истечении 6 мес, нередко через год. Ранние инфекции обычно связаны с самой процедурой, с локальным загрязнением во время имплантации или с нарушением кожного барьера, приводящего к попаданию бактерий в ложе устройства [4, 5, 10]. Инфекция ложа

чаще встречается в течение первого года после имплантации устройства. Поздние инфекции возникают из-за скрытого патологического процесса в ложе СИЭУ, который в конечном итоге достигает порога клинической значимости и манифестирует [5, 10], или, что значительно реже, из-за гематогенного заноса из другого очага инфекции во время эпизода бактериемии [4]. Также считается, что поздние проявления связаны с сосудистым доступом и наличием множественных электродов, увеличивающих риск тромбоза центральных вен, который является потенциальным местом вторичного засева бактерий [2]. D. Klug et al. продемонстрировали позднее развитие инфекции СИЭУ, через 12 мес после операции, у 0,68% пациентов [11]. По данным А.А. Hussein et al., из всех случаев инфекции СИЭУ более половины обнаруживались через год после последнего интервенционного вмешательства [10].

Инфекции СИЭУ могут вовлекать ложе генератора, кровотоки и сердечные структуры. Большинство (55–60%) инфекций – это инфекции ложа, но распространение процесса может проследиваться вдоль внутрисосудистой порции электродов, приводя к системной инфекции, манифестирующей как эндокардит, бактериемия и развернутый сепсис [4, 5, 10, 12]. Было показано, что даже когда симптомы инфекции, казалось, были ограничены только ложем устройства, в 72% случаев внутрисосудистые сегменты

электродов имели положительные гемокультуры [4]. Быстрая диагностика инфекции СИЭУ, полное удаление всей инфицированной системы в сочетании с длительной антибиотикотерапией — общепринятая стратегия ведения таких пациентов. Без удаления устройств летальность достигает 31–66% [4], и даже при использовании комбинированного подхода с антибиотиками и удалением СИЭУ летальность в течение года сохраняется высокой — на уровне 8–20% [4, 5]. Около 50% пациентов с инфекцией СИЭУ умирают в течение 3 лет [13]. Поэтому на сегодняшний день подтверждение инфекции СИЭУ является показанием класса I для удаления устройства [5].

С расширением показаний к имплантации с каждым годом возрастает количество имплантированных устройств, а также частота инфекций, ассоциированных с СИЭУ. Сочетание старения пациентов с предшествующими имплантациями, которые требуют вторичных процедур, возникновение у больных коморбидных состояний, повышающих риск развития инфекции, усложнение самих устройств приводит к соответствующему росту процента заражения СИЭУ [2, 4–7, 11]. Можно заметить, что бремя инфекции СИЭУ постепенно увеличивается непропорционально повышению частоты имплантаций и связано с длительным пребыванием пациентов в стационаре и высокими финансовыми затратами. В период с 1993 по 2008 г. в США частота имплантаций новых устройств увеличилась на 96%, а доля вновь инфицированных СИЭУ — на 210% [5]. Инфекции СИЭУ также становятся существенным финансовым бременем по причине длительного пребывания пациента в стационаре, продолжительной антибактериальной терапии, лечения сепсиса и осложнений, удаления устройства и реимплантации [4, 5, 7]. Внутрибольничная плата за лечение инфекции СИЭУ в 1993 г. составила около 75 тыс. долларов США, в 2007 г. — 52–100 тыс. [3, 4], в 2008 г. — превысила 146 тыс. [5, 7].

Многочисленные исследования посвящены факторам риска развития инфекции СИЭУ [2, 4–7, 11, 14]. Выделяют факторы риска, связанные с пациентом, с устройством и с самой процедурой. К факторам, связанным с пациентом, относятся пожилой возраст, мужской пол, сахарный диабет, артериальная гипертензия, применение пероральных антикоагулянтов, застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН), метастатические злокачественные новообразования, терапия кортикостероидами, почечная

недостаточность, лихорадка в течение суток до имплантации и др. Факторы, связанные с устройством, включают имплантацию более двух электродов по сравнению с одним, имплантацию имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) по сравнению с имплантацией ЭКС, ревизию или модернизацию устройства и др. К факторам, связанным с процедурой, относятся использование временной стимуляции до операции, экстренная по сравнению с плановой процедурой, стационарная по сравнению с амбулаторной операцией, более длительные по сравнению с более короткими процедурами, раннее повторное вмешательство, послеоперационная гематома в месте ложа СИЭУ, отсутствие антибиотикопрофилактики, перенесенная ранее инфекция и др. Однако риск заражения у каждого конкретного пациента определяется комбинацией факторов риска, а не абсолютным числом. Не существует консенсусного определения пациентов с высоким риском СИЭУ-инфекции, в разных исследованиях определение пациентов с высоким риском варьирует. S. Mittal et al. был предложен композитный показатель соотношения риска [6].

В связи с вышесказанным значительную роль играют меры профилактики инфекции СИЭУ. На сегодняшний день только для дооперационного внутривенного введения антибиотиков (нацеленных на грамположительные микроорганизмы), по данным метаанализа семи рандомизированных клинических исследований, получены доказательства эффективности в профилактике СИЭУ-инфекций [5–7]. Используемые до операции антибиотики должны быть направлены на организмы, наиболее вероятно присутствующие на коже и кожных структурах, такие как SA и коагулазонегативные стафилококки и стрептококки, так как именно они являются наиболее частыми возбудителями инфекции СИЭУ [7].

Большинство инфекций СИЭУ (70%) вызваны тем или иным видом стафилококка, которые со временем зачастую становятся устойчивыми к метициллину [5, 10]. По данным бактериологических посевов материалов 816 пациентов, перенесших трансвенозную экстракцию электродов, наиболее распространенным возбудителем инфекции являлся стафилококк (68,4%), коагулазонегативные виды (37,6%) встречались чаще коагулазопозитивных. Метициллинустойчивые стафилококки были возбудителями в 33,8% случаев всех инфекций СИЭУ. Грамотрицательные возбудители выявлены в 8,9% случаев, в 13,2%

посевы были отрицательными. Значительно реже инфекции СИЭУ ассоциировались со стрептококками (2,5%), энтерококками (4,2%), анаэробами (1,6%), грибами (0,9%) и микобактериями (0,2%). Нагноения ложа СИЭУ в 49,5% случаев возникли через год после манипуляций в кармане, и 53,6% из них были связаны с коагулазонегативными стафилококками. Напротив, большинство эндоваскулярных инфекций были связаны с коагулазопозитивным SA. Наиболее распространенным возбудителем инфекции СИЭУ, по данным этого исследования, являлись коагулазонегативные метициллинустойчивые виды стафилококка [10]. В ретроспективном исследовании S. Mittal et al. в течение первых 6 мес после процедуры у 33 (1,1%) пациентов развились инфекции СИЭУ, потребовавшие удаления всей имплантированной системы. Среди них 8 инфекций были системными: бактериемия была вызвана *Staphylococcus epidermidis*, SA и *Streptococcus sanguinis*. Другие 25 инфекций были инфекциями ложа (без доказательств бактериемии) с преимущественной флорой SA и *Staphylococcus epidermidis* [6]. Ранние проявления инфекции обычно ассоциированы с метициллинчувствительным и метициллинрезистентным SA [4]. В связи с этим для создания модели инфекции ложа нами был выбран именно SA – самый частый возбудитель инфекции кармана генератора, ответственный за ранние ее проявления.

Микроорганизмы создают особую биопленку вокруг элементов устройств. Бактерии, живущие в биопленке, гораздо более устойчивы к антибиотикам из-за сниженного ответа иммунных клеток пациента и ограниченного проникновения антибиотика [2, 15]. Неполное удаление инфицированной системы, так же как и консервативные подходы, предусматривающие использование только антибиотиков, обречены на неудачу с высокими показателями заболеваемости и смертности [5, 11].

В связи с этим особое значение приобретает новое направление профилактики инфекции СИЭУ – использование антибактериального конверта TYRX (AIGISRx) с импрегнированными рифампином и миноциклином. Антибиотическое покрытие активно в течение 2 ч после имплантации устройства и продолжает выделять лекарство в течение следующих 7–10 дней. Было показано, что конверт предотвращает образование биопленки на модели *in vitro*. Эффективность комбинации этих антибиотиков против стафилококков была доказана в ряде исследова-

ний *in vitro* [16]. Сочетание их продемонстрировало активность против основных грамположительных и грамотрицательных видов возбудителей СИЭУ-инфекции. По результатам многочисленных рандомизированных контролируемых исследований синергичная комбинация миноциклина и рифампина также показала способность уменьшать инфекцию, связанную с другими медицинскими устройствами (силиконовые центральные венозные катетеры, катетеры для гемодиализа и др.) [17]. Напротив, рекомендуемые к использованию в качестве предоперационной антибиотикопрофилактики цефазолин и ванкомицин активны в отношении грамположительных микроорганизмов, но обладают слабым действием против грамотрицательной флоры. Гентамицин обладает вариабельной активностью в отношении коагулазонегативных стафилококков и SA [16]. Следует отметить, что именно ванкомицин и гентамицин использовались в экспериментах с конвертом CorMatrix CanGaroo [8].

По данным метаанализа пяти когортных исследований (1 проспективное и 4 ретроспективных) неабсорбируемый антибактериальный конверт TYRX продемонстрировал значительную эффективность в профилактике инфекции СИЭУ. Всего было выявлено 14 случаев инфекции СИЭУ в группе TYRX по сравнению с 60 случаями в группе без TYRX. Отношение шансов составило 0,29 (95% доверительный интервал 0,09–0,94,  $p < 0,004$ ) [2]. В этот метаанализ не вошло недавно завершённое многоцентровое проспективное рандомизированное слепое постмаркетинговое клиническое исследование Worldwide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial (WRAP-IT) [18]. Исследование продемонстрировало снижение больших инфекций на 40%, инфекций ложа – на 61% в группе с конвертом по сравнению с контрольной группой. Было показано отсутствие различий в продолжительности процедуры и связанных с ней осложнений. Стоимость использования конверта была сопоставима с тратами на лечение инфекции СИЭУ [19].

Основываясь на опыте многолетнего использования антибактериального конверта TYRX и широкой доказательной базе эффективности его применения в профилактике инфекции СИЭУ, особенно у пациентов высокого риска, в качестве антибактериальных препаратов в нашем опыте были использованы рифампицин (аналог рифампина) и диоксидин. Диоксидин – синте-



тический антибактериальный препарат для местного лечения гнойных ран различной локализации, активный в отношении грамотрицательных микроорганизмов (в большей степени), стафилококков (в том числе резистентных к метициллину), стрептококков, клостридий и др. [20, 21]. По данным разных исследований, к нему не формируется и на него не распространяется приобретенная резистентность. Таким образом, используемые в нашем эксперименте антибактериальные препараты были активны в отношении самых распространенных возбудителей инфекции СИЭУ. Несмотря на наличие во всех случаях в ложах отделяемого гнойно-экссудативного характера, воспалительные изменения окружающих тканей по данным гистологического исследования в экспериментах с чехлом практически отсутствовали в отличие от контрольных образцов. В опыте 1 (АКК+Р) и 2 (АКК+Д) получена условно-патогенная флора в минимальном титре ( $1 \times 10^1$ – $1 \times 10^2$  КОЕ/г), в опыте 3 (АКК+Д) – SA в прежнем титре. В нашем эксперименте чехол продемонстрировал способность ограничивать распространение инфекции на окружающие СИЭУ ткани. Вероятно, это связано не только с антибактериальным пропитыванием, но и с уникальным материалом чехла – ВКМ. Он представляет собой конструктор из нескольких слоев обработанной тонкой кишки свиньи, лишенный клеток и видоспецифичности, обладающий прекрасными биосовместимыми свойствами [22, 23]. Состоит из коллагена I типа, обеспечивающего пространственную архитектуру, упругость и эластичность, за счет этого чехол достаточно прочен, не минерализуется и предотвращает миграцию СИЭУ. Материал обогащен гликозаминогликанами, уменьшающими воспаление, что в сочетании с антибактериальными агентами объясняет ограничение распространения инфекции и уменьшение титра микроорганизмов в двух случаях. Протеогликаны, содержащиеся в ВКМ, обеспечивают неоангиогенез и препятствуют развитию рубцов. Использование этого свойства ВКМ наряду с пропитыванием чехла АКК, также индуцирующей активный неоангиогенез, объясняет отсутствие формирования фиброзной капсулы вокруг СИЭУ и более активную васкуляризацию в опытных образцах в отличие от контрольного. Гликопротеины ВКМ способствуют миграции и пролиферации клеток, за счет чего материал чехла трансформируется в окружающие ткани за короткий промежуток времени и подвергается

активной биоинтеграции. В нашем эксперименте к 40-м суткам элементы чехла макроскопически не определялись, по данным гистологического исследования, биоинтеграция произошла в 100%, биорезорбция – в 70–100% случаев.

В связи с этим необходимо четко определить целевую популяцию использования чехла. Как было описано выше, известно большое количество факторов, повышающих вероятность развития инфекции СИЭУ. С учетом этих факторов можно прогнозировать потребность в чехле более чем у 50% оперируемых. Интересным с этой точки зрения представляется вышеупомянутое исследование S. Mittal et al. [6], которые определили когорту пациентов с ожидаемой максимальной пользой от использования конверта TYRX: это пациенты с ИКД и СРТ-Д. Были выявлены 7 независимых факторов риска, каждому из которых присвоена балльная оценка: ранняя повторная ревизия ложа (11 баллов), мужской пол (6 баллов), диабет (3 балла), процедура модернизации (2 балла), ХСН (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл) и скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин (1 балл). Пациенты с ИКД и СРТ-Д были ранжированы на 3 группы: низкий риск (0–7 баллов; 1% инфекции), средний (8–14 баллов; 3,4% инфекции) и высокий (15 баллов и выше; 11,1% инфекции). Конверт снижал уровень инфекций на 79 и 100% в группах среднего и высокого риска соответственно. Исследование показало, что после имплантации ЭКС редко развивается инфекция, а также что процедуры первичной имплантации имели такой же низкий риск заражения, что и процедуры замены генератора, независимо от типа устройства. Было продемонстрировано, что у любого пациента, проходившего процедуру имплантации ЭКС, и у одной трети пациентов, проходивших процедуру имплантации ИКД или СРТ-Д (суммарный балл 0–7), нет необходимости в конверте. Напротив, применение конверта рекомендовано у 3% пациентов группы высокого риска (суммарный балл более 15) и у 60% пациентов группы среднего риска (суммарный балл риска 8–14). Мы предполагаем, что эти данные могут быть экстраполированы на пациентов, для которых будет рассматриваться использование чехла.

### Ограничения исследования

В эксперименте принимало участие только одно здоровое животное, которое может иметь индивидуальные особенности иммунного отве-

та на инфекцию. В качестве СИЭУ использовались только ЭКС. Следует отметить, что чехол имеет несколько типоразмеров, соответствующих размерам устройств. В связи с отсутствием в эксперименте эндоваскулярной и эндокардиальной частей имплантируемой системы полученные результаты могут быть лимитированы только инфекцией ложа ЭКС. На этом этапе эксперимента для реимплантации использовались «старые» ложа, которые ранее уже инфицировались при проведении второго этапа. Для создания модели инфекции использовался только один штамм – SA ( $1 \times 10^6$  КОЕ/г). Так, например, в исследовании L.K. Hansen et al. кроликам имплантировались ЭКС в конвертах TYRX или без. Затем ложа инокулировали инфекцией различных бактериальных штаммов, включая *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* с последующей оценкой ложа ЭКС [24].

### Выводы

Локальная инфекция ложа – самый распространенный вариант инфекции СИЭУ, который часто приводит к генерализации процесса. В связи с этим актуальна профилактика заражения ложа. Применение чехла с пропитыванием гемостатическими и антибактериальными препаратами при моделировании бактериального заражения ложа ЭКС чистой культурой SA в эксперименте на крупном лабораторном животном ограничивало развитие инфекционного воспаления тканей ложа, образование капсулы СИЭУ, улучшало неоангиогенез. Синергичные свойства уникального материала (ВКМ) и лекарственных препаратов гемостатического (АК) и антибактериального ряда (Р, Д) позволили реализовать эти механизмы. Можно предположить, что использование чехла у пациентов высокого риска развития инфекции СИЭУ окажется эффективным. Отечественная модель имеет значительное ценовое преимущество перед зарубежным аналогом, стоимость которого достигает 1 тыс. долларов США [25].

### Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

### Библиографический список [References]

1. Артюхина Е.А., Васковский В.А., Венедиктов А.А. и др. Оценка функциональных свойств биологического чехла для имплантируемых кардиоустройств, импрегнированных биоактивными веществами, в эксперименте на крупных

лабораторных животных. *Сибирский медицинский журнал*. 2019; 34 (2): 118–28.  
 [Artukhina E.A., Vaskovskiy V.A., Venediktov A.A., Evaluation of the functional properties of a biological case for implantable cardiac devices, impregnated with bioactive substances in an experiment on large laboratory animals. *Siberian Medical Journal*. 2019; 34 (2): 118–28 (in Russ.).]

2. Ali S., Kanjwal Y., Bruhl S.R. et al. A meta-analysis of antibacterial envelope use in prevention of cardiovascular implantable electronic device infection. *Ther. Adv. Infectious Dis*. 2017; 4 (3): 75–82.
3. Sohail M.R., Henrikson C.A., Braid-Forbes M.J. et al. Mortality and cost associated with cardiovascular implantable electronic device infections. *Arch. Intern. Med*. 2011; 171 (20): 1821–8.
4. Tarakji K.G., Ellis C.R., Defaye P., Kennergren Ch. Cardiac implantable electronic device infection in patients at risk. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev*. 2016; 5 (1): 65–71.
5. Lambert C.T., Tarakji K.G. Cardiac implantable electronic device infection. *Cleve. Clin. J. Med*. 2017; 84 (3): 47–53.
6. Mittal S., Shaw R.E., Michel K.R.N. et al. Cardiac implantable electronic device infections: incidence, risk factors, and the effect of the AegisRx antibacterial envelope. *Heart Rhythm*. 2014; 11 (4): 595–601.
7. Sastry S., Rahman R., Yassin M.H. Cardiac implantable electronic device infection: from an infection prevention perspective. *Adv. Prev. Med*. 2015; 2015: 1–8.
8. Deering T.F., Chang C., Snyder C. et al. Enhanced antimicrobial effects of decellularized extracellular matrix (CorMatrix) with added vancomycin and gentamicin for device implant protection. *PACE*. 2017; 40 (6): 615–23.
9. Фуки В.К., Живаева Л.В., Венедиктов А.А., Евдокимов С.В. Способ изготовления пластины на основе модифицированной ксеногенной подслизистой оболочки тонкой кишки. Патент РФ № 2542432. 2013.  
 [Fuki V.K., Zhivaeva L.V., Venediktov A.A., Evdokimov S.V. A method of manufacturing a plate based on a modified xenogenic submucosa of the small intestine. The patent of the Russian Federation № 2542432. 2013 (in Russ.).]
10. Hussein A.A., Baghdy Y., Wazni O.M. et al. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *JACC. Clin. Electrophysiol*. 2016; 2 (4): 498–505.
11. Klug D., Balde M., Pavin D. et al. PEOPLE Study Group. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverterdefibrillators: results of a large prospective study. *Circulation*. 2007; 116: 1349–55.
12. Макарова Н.В., Дурманов С.С., Базылев В.В. Трикуспидальная регургитация ассоциированная с эндокардиальными правожелудочковыми электродами. *Вестник аритмологии*. 2016; 85: 40–7.  
 [Makarova N.V., Durmanov S.S., Bazylev V.V. Tricuspid regurgitation associated with endocardial right-ventricular electrodes. *Journal of Arrhythmology*. 2016; 85: 40–7 (in Russ.).]
13. Sohail M.R., Henrikson C.A., Braid-Forbes M.J. et al. Increased long-term mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2015; 38 (2): 231–9.
14. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivas G. et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013; 15 (8): 1070–118.
15. Дворецкий Л.И., Ваколюк Р.М., Каптаева А.К., Дорошук С.А. Инфекции, ассоциированные с имплантацией

- кардиостимуляторов. *Архивъ внутренней медицины*. 2017; 3: 233–40.
- [Dvoretzky L.I., Vakoluk R.M., Kaptaeva A.K., Doroshuk S.A. Infection associated with the implantation of cardiovascular Implantable electronic devices. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017; 3: 233–40 (in Russ.).]
16. Gilbert D.N., Eliopoulos G.M., Chambers H.F. et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2019: 50 Years: 1969–2019. Sperryville, VA, USA: Antimicrobial Therapy, Inc., 2019.
  17. Hanna H., Benjamin R., Chatzinikolaou I. et al. Long-term silicone central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin decrease rates of catheter-related bloodstream infection in cancer patients: a prospective randomized clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (15): 3163–71.
  18. Tarakji K.G., Mittal S., Kennergren C. et al. Worldwide randomized antibiotic envelope infection prevention trial (WRAP-IT). *Am. Heart J.* 2016; 180: 12–21.
  19. Tarakji K.G., Mittal S., Kennergren C. et al. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 1895–905.
  20. Срабионов В.О., Липин А.Н., Хохлова И.М. и др. Сравнительная эффективность диоксилина и хлоргексидина при местном лечении флегмон различной локализации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013; 11: 53–7.  
[Srabionov V.O., Lipin A.N., Khokhlova I.M. et al. Comparative efficacy of dioksidin and chlorhexidine in the local treatment of phlegmons of different localization. *Pirogov Russian Journal of Surgery (Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova)*. 2013; (11): 53–7 (in Russ.).]
  21. Попов Д.А., Анучина Н.М., Терентьев А.А. и др. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013; 58 (3–4): 37–42.  
[Popov D.A., Anuchina N.M., Terentiev A.A. et al. Dioxidine: antimicrobial activity and prospects of its clinical use at present. *Antibiotics and chemotherapy*. 2013; 58 (3–4): 37–42].
  22. Badyaluk S.F., Freytes D.O., Gilbert T.W. Extracellular matrix as a biological scaffold material: structure and function. *Acta Biomaterialia*. 2009; 5: 1–13.
  23. Shi L., Ronfard V. Biochemical and biomechanical characterization of porcine small intestinal submucosa (SIS): a mini review. *Int. J. Burn. Trauma*. 2013; 3 (4): 173–9.
  24. Hansen L.K., Berg K., Johnson D. et al. Efficacy of local rifampin/minocycline delivery (AIGIS(RX)) to eliminate biofilm formation on implanted pacing devices in a rabbit model. *Int. J. Artif. Organs*. 2010; 33: 627–35.
  25. Cairns E. ACC 2019 preview – Medtronic seeks guidelines change with Tyrx data. <https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwji3dPFvYDjAhVqwsQBHeCFA7IQFjAAegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.evaluate.com%2Fvantage%2Farticles%2Fevents%2Fconferences%2Facc-2019-preview-medtronic-seeks-guidelines-change-tyrx-data&usg=AOvVaw2UT5HGE8LyXjDjFFGRR2w2> (дата обращения 14.10.2019).

Поступила 18.12.2019

Принята к печати 22.12.2019