

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Профилактика осложнений при имплантации устройств в аритмологии: прошлое, настоящее и будущее

Эшматов О. Р.^{1*}, Баталов Р. Е.¹, Криволапов С. Н.¹, Хлынин М. С.¹, Ситкова Е. С.¹, Покровская Л. А.², Березина Е. М.², Ботвин В. В.²

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

²Центр исследования компаундов, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

Инфекции, связанные с имплантируемыми сердечными устройствами (ИСУ), представляют серьёзный риск для здоровья пациента в связи с высокой смертностью при этом виде осложнений. В данном обзоре литературы представлены факторы риска инфекций ИСУ, микробиологические аспекты, патогенез, а также рассмотрены обоснование и доказательства использования чехлов, выделяющих антибиотики, у пациентов с повышенным риском инфекционных осложнений. В качестве профилактики используются чехлы ИСУ с антимикробной пропиткой которые были разработаны для надежного удержания устройств на месте, обеспечения стабильной среды и снижения риска инфекционных осложнений. Поскольку считается, что большинство инфекций происходит во время имплантации сердечных устройств, эти чехлы стали эффективным методом профилактики. Новые технологии чехлов обещают снизить вероятность заражения ложа ИСУ. Доклинические и клинические данные подтверждают эффективность местной доставки антибиотиков через синтетические оболочки или оболочки ИСУ на основе внутриклеточного матрикса, элюирующие рифампицин/миноциклин и гентамицин, соответственно. Более того, оболочка внеклеточного матрикса обычно стимулирует ремоделирование тканей и ангиогенез, тем самым сводя к минимуму воспаление и способствуя клиренсу бактерий. Учитывая продолжающийся рост количества имплантации сердечных устройств и связанные с этим инфекционные осложнения, решающее значение имеют инновационные подходы к профилактике инфекций при их установке.



Ключевые слова: инфекции имплантируемых сердечных устройств, профилактика, чехол выделяющий антибиотик.



Для цитирования: Эшматов О. Р., Баталов Р. Е., Криволапов С. Н., Хлынин М. С., Ситкова Е. С., Покровская Л. А., Березина Е. М., Ботвин В. В. Профилактика осложнений при имплантации устройств в аритмологии, прошлое, настоящее и будущее. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):77-84. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3000. EDN PPDOYQ

Prevention of complications during implantation of devices in arrhythmology, past, present and future

Eshmatov O. R.^{1*}, Batalov R. E.¹, Krivolapov S. N.¹, Khlynin M. S.¹, Sitkova E. S.¹, Pokrovskaya L. A.², Berezina E. M.², Botvin V. V.²

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²Tomsk State University, Tomsk, Russia

Infections associated with cardiac implantable electronic devices (CIED) pose a serious risk to the patient's health due to the high mortality rate of this type of complications. This literature review presents risk factors, microbiology and pathogenesis, as well as the rationale and evidence for the use of antibiotic-releasing envelopes in patients with an increased risk of infectious complications. As a preventive measure, envelopes for implantable cardiac devices with antimicrobial impregnation are used, which have been developed to reliably hold devices in place, provide a stable environment and reduce the risk of infectious complications. Since it is believed that most infections occur during cardiac devices implantation, these covers have become an effective method of prevention. New technologies of the envelopes promise to reduce the CIED pocket infection rate. Preclinical and clinical data confirm the effectiveness of local antibiotic delivery through synthetic shells or ICS shells based on intracellular matrix, eluting rifampicin/minocycline and gentamicin, respectively. Moreover, the shell of the extracellular matrix usually stimulates tissue remodeling and angiogenesis, thereby minimizing inflammation and promoting bacterial clearance. Given the continued growth in the implantation of cardiac devices and the associated infectious complications, innovative approaches to infection prevention during the implantation of arrhythmological devices are crucial.

Keywords: infections of implanted cardiac devices, prevention, antibiotic releasing case.

For citation: Eshmatov O. R., Batalov R. E., Krivolapov S. N., Khlynin M. S., Sitkova E. S., Pokrovskaya L. A., Berezina E. M., Botvin V. V. Prevention of complications during implantation of devices in arrhythmology, past, present and future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):77-84. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3000. EDN PPDOYQ

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): atabek_eshmatov@mail.ru

Received/Поступила: 18.12.2023

Review received/Рецензия получена: 18.01.2024

Accepted/Принята в печать: 21.02.2024

Введение

Инфекционные осложнения (ИО) являются наиболее неблагоприятными при использовании имплантируемых сердечных устройств (ИСУ), поскольку имеют высокий риск тяжелого течения и смертности. Более того, отмечается значительный рост зарегистрированных ИО на фоне непрерывного роста ИСУ в популяции [1]. Это может быть связано с тем, что у пациентов с ИСУ имеются значимые факторы риска, такие как пожилой возраст и большое количество сопутствующих заболеваний [1]. Таким образом, профилактика инфекции является важным аспектом применения ИСУ. Научно обоснованные профилактические подходы включают предоперационное введение антибиотиков, тщательную антисептическую обработку операционного поля при имплантации ИСУ и использование чехлов, выделяющих антибиотики (ЧВА) [2]. Появляющиеся литературные данные подтверждают эффективность ЧВА, обеспечивающих высокие местные концентрации антибиотиков в ложе устройства с минимальным системным воздействием [3]. В настоящее время в США имеется два коммерчески доступных чехла для имплантируемых сердечных устройств. На данный момент уже имеется доказательная база, обосновывающая использование ЧВА.

Инфекции имплантируемых сердечных устройств: заболеваемость, затраты здравоохранения и факторы риска

В настоящее время отсутствуют всеобъемлющие регистры инфекций имплантируемых сердечных устройств (ИИСУ), а имеющиеся данные в основном базируются на наблюдательных исследованиях и варьируют в зависимости от ИСУ и продолжительности наблюдения. Недавний анализ базы данных в США за 2016 г. показал, что суммарная вероятность ИО ИСУ в течение одного года составляет 1,18% при первичной имплантации и 2,37% — при замене устройства [4]. В других исследованиях сообщалось, что частота ИИСУ достигает 7% после замены устройства [5].

Согласно рекомендациям, все виды ИО, связанных с ИСУ, делятся на локальные инфекции устройства и инфекционный эндокардит (ИЭ) ИСУ. И если первые ограничены ложем устройства и сопровождаются местными признаками воспаления с возможным развитием эрозий и несостоятельности раны, то ИЭ ИСУ сопровождаются распространением инфекции по электродам с поражением створок клапанов и эндокарда [6]. Регламентированный перечень необходимого обследования, включающий проведение трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии, микробиологического исследования материала (крови, отделяемого ложа, извлеченного ИСУ), а в ряде случаев однофотонной эмиссионной компьютер-

ной томографии миокарда с мечеными лейкоцитами или позитронно-эмиссионной томографии миокарда с фтордезоксиглюкозой, необходимость обширной антибиотикотерапии, в ряде случаев удаления имплантированной системы, имплантации временного кардиостимулятора и/или иного ИСУ формируют понимание колоссальных предполагаемых затрат здравоохранения, связанных с проблемой ИИСУ. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по ИЭ и инфекциям внутрисердечных устройств, следует различать следующие сценарии развития ИО — локальные инфекции устройства и ИЭ, связанный с имплантируемым устройством. У пациентов с ИЭ и вегетациями на электродах рекомендовано рассмотреть возможность хирургического удаления электродов (до 10 мм эндоваскулярным, а более 20 мм кардиохирургическим способом). После удаления сердечного устройства всегда следует повторно рассмотреть показания к имплантации устройства [6]. Данные исследований свидетельствуют о зависимости имеющихся экономических потерь от популяции пациентов, необходимости удаления имплантированной системы и/или госпитализаций, основной и сопутствующей патологии [7-9].

Микробиологические аспекты и патогенез инфекций имплантируемых сердечных устройств

Коагулазонегативные стафилококки (в первую очередь *Staphylococcus epidermidis*) и *S. aureus* составляют >70% всех ИИСУ [10]. Менее распространенные возбудители включают грамотрицательные кокки и грибы. Распространенность устойчивых к антибиотикам *Staphylococcus spp.* (особенно *S. aureus*) варьирует в разных исследованиях, зависит от географического положения исследуемой популяции, что следует учитывать при лечении ИО, связанных с ИСУ [2]. Клиническая картина варьирует от локальной инфекции ложа до бактериемии и эндокардита [2]. Большинство ИИСУ, возникают из-за контаминации ложа кожной флорой во время первичной имплантации или последующих ревизионных вмешательств. Инфекция ложа ИСУ может затем распространяться по сосудистой системе, что приводит к инфицированию кровотока и клапанному эндокардиту. Иногда у пациентов может развиваться гематогенное обсеменение электрода или ложа ИСУ из удаленного источника [2].

Первоначальное прикрепление микроорганизмов к устройству обусловлено как характеристиками организма, так и поверхности самого устройства. Микробы также могут соединяться с белками внеклеточного матрикса (ВКМ), синтезируемыми организмом пациента с ИСУ, которые покрывают поверхность устройства в ложе. По мере дополнительной контаминации колоний уже адсорбированных

на поверхности устройства, образуется биопленка из бактериальных слоев и межклеточных адгезинов, которая делает бактерии более устойчивыми к антибиотикам и иммунной защите, в частности, за счет ингибирования проникновения в локальную область [2].

Профилактика инфекций имплантируемых сердечных устройств

Профилактика является предпочтительной стратегией снижения уровня заболеваемости и смертности, связанной с ИИСУ [2]. Принятая Европейская система оценки сердечного риска шкала EuroSCORE II, позволяющая прогнозировать вероятность развития периоперационных осложнений, адаптирована и широко используется преимущественно для операций коронарного шунтирования и хирургического лечения пороков сердца [6]. Доказательные подходы к снижению риска заражения при ИСУ включают предоперационное введение антибиотиков и тщательную антисептическую подготовку операционного поля и операционной бригады, задействованной непосредственно в операции [2]. Было показано, что парентеральное введение антибиотиков перед процедурой имплантации значительно снижает частоту ИО [2, 11]. В двойном слепом рандомизированном исследовании 649 пациентов были разделены на группы внутривенного введения цефазолина или плацебо, которые вводились непосредственно перед операцией [11]. Данное исследование было прекращено досрочно из-за явных доказательств пользы; ИО развились у 0,63% в группе цефазолина и 3,28% в группе плацебо (относительный риск 0,19; $p=0,016$). На основании этого знакового исследования Американская кардиологическая ассоциация рекомендует назначать парентеральные антибиотики в течение часа до процедуры ИСУ [2]. Антисептика кожи является еще одним стандартным предоперационным методом снижения риска ИИСУ [2]. Некоторые данные свидетельствуют о преимуществах использования хлоргексидина-спирта по сравнению с повидон-йодом у пациентов, перенесших в подавляющем большинстве абдоминальные и торакальные "чистые" операции (не связанные с ИСУ) [12]. В данной работе сообщалось о значительно более низком уровне инфицирования при использовании хлоргексидин-спирта по сравнению с повидон-йодом (9,5% против 16,1%; $p=0,004$). Другие распространенные профилактические методы включают стабилизацию клинического состояния пациента, использование скраба с хлоргексидином (Hibiclens) перед процедурой, уничтожение назальных бактерий, устойчивых к метициллину *S. aureus* (MRSA) и промывание ложа ИСУ антибиотиками. Однако стоит отметить, что данные методы не имеют абсолютную, доказанную эффективность для профилактики ИИСУ [13]. Также в настоящее время отсутствуют убедительные данные в поддержку ис-

пользования антибиотиков в послеоперационном периоде [9]. Несмотря на минимальную доказательную базу, эти стратегии широко распространены в клинической практике. В большой когорте из 6983 больных, участвовавших в исследовании WRAP-IT, 74,5% пациентам промывали ложе ИСУ антимикробными растворами, а 29,6% больным назначались антибиотики после процедуры [3].

Чехол имплантируемых сердечных устройств с покрытием антибиотиками

Чехлы ИСУ с антимикробной пропиткой были разработаны для надежного удержания устройств на месте, обеспечения стабильной среды и снижения риска ИО [14]. Вместе с тем, они обеспечивают пролонгированную и высокую концентрацию антибиотиков, эффективных в отношении распространенных патогенов при ИСУ. Поскольку считается, что большинство ИИСУ происходит во время имплантации, эти чехлы стали эффективным методом профилактики. Данные других хирургических процедур подтверждают эффективность местного введения антибиотиков для предотвращения раневых инфекций [15-17]. Например, использование коллагеновых имплантатов, пропитанных гентамицином, значительно снижает риск стерильных раневых инфекций у пациентов из группы высокого риска, перенесших кардиохирургические операции [16-18]. Исследования этой технологии на основе коллагена выявили высокие концентрации гентамицина в месте хирургического вмешательства и очень низкие уровни препарата в сыворотке крови, что позволяет предположить, что антибиотик концентрируется в месте потенциальной инфекции, сводя при этом к минимуму системное воздействие и риск побочных эффектов или развития бактериальной резистентности [17-20].

Оба чехла ИСУ в настоящее время доступны для использования в США. Они являются резорбируемыми. Один из них изготовлен из рассасывающегося мультифиламентного блок-сополимера, состоящего из гликолида, капролактона и сетки триметиленкарбоната, который покрыт рассасывающимся полиакрилатным полимером, содержащим миноциклин и рифампицин. Второй чехол состоит из децеллюляризованного нешитого ВКМ, полученного из подслизистой оболочки кишечника свиньи. Перед имплантацией это устройство гидратируют в растворе гентамицина. Эти чехлы предназначены для стабилизации ИСУ внутри ложа, обеспечивают субстрат для врастания тканей и местную доставку антибиотиков, снижая риск ИО.

Чехол из синтетической сетки

Чехол ИСУ, изготовленный из синтетической сетки (TYRX™; Medtronic, Inc., Monmouth Junction,

NJ), элюирует миноциклин и рифампицин в течение как минимум семи дней. Предыдущая версия чехла (AEGIS) состояла из нерассасывающегося полипропилена, что вызывало значительный фиброз карманов и, соответственно, в дальнейшем затрудняло удаление ИСУ и/или электродов. В связи с этим было разработано следующее поколение чехла, который полностью рассасывается примерно через девять недель после имплантации. Первоначальные ретроспективные исследования показали потенциальные его преимущества, а полученные результаты были дополнительно подтверждены проспективными исследованиями CITADEL и CENTURION [21-23]. Комбинированный анализ полученных данных выявил значительно более низкую частоту ИИСУ среди включенных пациентов, у которых использовался чехол, по сравнению с контрольной группой (0,4% против 2,2%; $p=0,0023$) [23]. Недавний мета-анализ пяти когортных исследований показал относительный риск 0,31 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,17-0,58; $p=0,0002$] для развития ИИСУ с использованием ЧВА и без него [24].

Важно отметить, что в проспективном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) WRAP-IT 2019 была продемонстрирована эффективность синтетической оболочки [3]. В этом РКИ приняли участие 6983 пациента после первичной имплантации, замены или ревизии ИСУ, разделенных на группы с ЧВА и без него (контроль). По результатам РКИ в основной и контрольной группах 25 и 42 больных соответственно достигли первичной конечной точки (ИО, приведшее к деимплантации или ревизии системы устройство-электрод, длительной антибиотикотерапии с рецидивом инфекции или смерти) в течение 12 мес после процедуры. Расчетная частота событий составила 0,7% против 1,2% соответственно ($p=0,04$). Кроме того, долгосрочное наблюдение (36 мес) в WRAP-IT показало, что серьезные ИИСУ, произошли у 32 пациентов с ЧВА и у 51 больного из контрольной группы [оценка Каплана-Мейера 1,3% против 1,9%; отношение рисков (ОР) 0,64; 95% ДИ 0,41-0,99; $p=0,046$]. Любая другая инфекция, связанная с ИСУ, развилась у 57 пациентов с ЧВА и 84 больных из контрольной группы (оценка Каплана-Мейера 2,1% против 2,8%; ОР 0,69; 95% ДИ 0,49-0,97; $p=0,030$). Осложнения, связанные с системой или операцией, возникли у 235 пациентов с ЧВА и 252 больных из контрольной группы (оценка Каплана-Мейера 8,0% против 8,2%; ОР 0,95; 95% ДИ 0,79-1,13; $p<0,001$ для не меньшей эффективности) [25]. Хотя результаты этого хорошо спланированного РКИ (WRAP-IT) достигли статистической значимости ($p<0,05$), они оказались не такими впечатляющими, как хотелось, из-за более низкого, чем ожидалось, общего уровня инфицирования. Более того, число пациентов, нуждающихся в лечении для предотвращения одной ИИСУ, составило 200 больных, что является высоким значением по сравне-

нию с другими профилактическими методами. Таким образом, необходимы дальнейшие научные исследования и усовершенствование имеющихся технологий ЧВА для улучшения клинических преимуществ и снижения затрат.

Чехол внеклеточного матрикса

В настоящее время доступен еще один чехол для ИСУ, в котором используются другие материалы и антибиотики. Чехол CanGaroo-G™ (Aziyo Biologics, Silver Spring, MD) изготовлен из биологического материала, в котором используется ВКМ, а не синтетическая сетка, для создания биокаркаса для интеграции тканей и неоваскуляризации. Перед имплантацией оболочку ВКМ гидратируют в растворе гентамицина (20 мл раствора 40 мг/мл) в течение двух минут. Чехол ВКМ можно использовать для трансвенозных ИСУ, а также для подкожно имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов. К. Xiang и соавт. представили первое опубликованное клиническое процедурное использование чехла для подкожно имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов [26]. Доклинические исследования показывают, что оболочка ВКМ доставляет высокие концентрации гентамицина в окружающие ткани с минимальным системным воздействием, обеспечивая превосходную эффективность против *Staphylococcus spp.* и других возбудителей ИИСУ [27]. Важно отметить, что высвобождение гентамицина из оболочки ВКМ достигает пика довольно быстро (в течение одного часа), за которым следует постепенное, устойчивое высвобождение в течение одной недели. Этот фармакокинетический профиль соответствует предполагаемому механизму ИИСУ, который чаще всего включает загрязнение ложа кожной флорой во время имплантации. В недавно опубликованной модели доклинического заражения животных ни в одной культуре не было обнаружено бактерий после 12 ч воздействия оболочки ВКМ, содержащей гентамицин. Уровни гентамицина в сыворотке упали ниже предела количественного определения через 15 ч после имплантации [28]. Концентрация гентамицина в оболочке внеклеточного матрикса оставалась относительно стабильной в течение семи дней [28]. Эти результаты позволяют предположить, что оболочка ВКМ, содержащая гентамицин, эффективно снижает бактериальную нагрузку в ложе имплантата.

Синтетические и биологические материалы

Было показано, что по сравнению с искусственными материалами, такими как синтетическая хирургическая сетка, биологический ВКМ способствует большей интеграции тканей и вращению сосудов, умень-

шению воспалительной реакции и более быстрому выведению бактерий [29-34]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что материалы на основе ВКМ, особенно нетканые, способствуют функциональному ремоделированию тканей в зависимости от места [29, 30]. Также было показано, что нетканые биологические материалы минимизируют реакцию инородного тела, воспаление и фиброз, а также способствуют ангиогенезу и дифференцировке клеток как часть процесса ремоделирования [31, 32]. В результате уменьшения воспаления, усиления врастания тканей и ангиогенеза эти биологические материалы могут способствовать уничтожению бактерий и, тем самым, снижать риск заражения [33]. Более того, некоторые исследования показывают, что биокаркасы ВКМ обладают собственной бактерицидной активностью [34]. Некоторые антибактериальные факторы активны в интактном ВКМ, тогда как другие высвобождаются во время модификации матрикса после имплантации. Было высказано предположение, что компоненты интактного ВКМ способствуют трансформации фенотипа макрофагов от преимущественно провоспалительного (так называемого М1) к противовоспалительному (М2). Макрофаги типа М1 опосредуют повреждение тканей и способствуют воспалительной реакции [35]. Было показано, что инфильтрация макрофагами типа М2 происходит на ранних стадиях восстановления тканей, а истощение макрофагов типа М2 ингибирует образование васкуляризованных грануляционных и рубцовых тканей [36]. Материалы для восстановления с различными характеристиками стимулируют ряд реакций макрофагов. В исследовании была продемонстрирована корреляция между ранним ответом макрофагов и результатами ремоделирования тканей [37]. Большая доля макрофагов М2 связана с положительными результатами ремоделирования, как это происходит при нетканом ВКМ. Напротив, синтетические и биологические материалы с высокой степенью поперечного плетения обычно вызывают более сильную реакцию инородного тела, включая хроническое воспаление и фиброзную инкапсуляцию материала, а не интеграцию в ткани хозяина [29, 32]. Воспалительная реакция на синтетические и тканые материалы характеризуется преобладанием макрофагов фенотипа М1, что способствует образованию рубцовой ткани и инкапсуляции материала [36, 38]. Основываясь на этих данных, материалы для биологического восстановления обычно предпочтительнее синтетических в загрязненных хирургических полях [39].

Применяемые антибиотики

Наблюдательные исследования ряда хирургических вмешательств показали снижение уровня инфицирования при местном применении антибиотиков. В современных ЧВА при ИСУ для профилактики ИО

используются либо рифампицин/миноциклин, либо гентамицин.

Рифампицин и миноциклин

Рифампицин ингибирует бактериальный ДНК-зависимый синтез РНК, тогда как миноциклин ингибирует синтез бактериального белка. Оба препарата активны в отношении *Staphylococcus spp.* [9]. Сообщаемая минимальная ингибирующая концентрация (МИК) рифампицина для *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков, выделенных при ИИСУ, составляет от ~0,5 до 2 мг/л [40]. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что рифампицин обладает активностью против биопленок *S. epidermidis*, особенно в сочетании с некоторыми другими агентами, тогда как многие другие протестированные антибиотики оказались неэффективными [41]. Было показано, что добавление рифампицина к миноциклину усиливает его антибактериальный эффект *in vitro*, в том числе на резистентные штаммы, такие как MRSA [42]. Комбинация обоих препаратов также снижает устойчивость к рифампицину [43].

Комбинация рифампицина/миноциклина широко используется в катетерах, пропитанных антибиотиками. Результаты исследований свидетельствуют о значительном снижении риска инфицирования при использовании катетеров, пропитанных рифампицином/миноциклином, по сравнению со стандартными катетерами при нейрохирургических процедурах [44], проведении химиотерапии [45] и других применениях центральных венозных катетеров [46]. Исследования ЧВА из синтетической сетки, элюирующей комбинацию рифампицина и миноциклина, продемонстрировали снижение бактериального загрязнения на моделях кроликов, включая устранение видов *Staphylococcus*, *Escherichia coli* и других видов бактерий [47]. Вышеупомянутое исследование WRAP-IT продемонстрировало значительное ($p < 0,05$) снижение числа ИО, связанных с ИСУ, при использовании синтетической оболочки элюирующей рифампицин/миноциклин по сравнению с контрольной группой, где она не использовалась [3].

Гентамицин

Гентамицин представляет собой аминогликозид, который ингибирует синтез бактериального белка и обладает бактерицидной активностью широкого спектра, включая *Staphylococcus spp.* и аэробные грамотрицательные микроорганизмы. Исследования чувствительности демонстрируют логарифмическое снижение бактериальной колонизации (т.е. снижение >99,9%) как *in vitro*, так и *in vivo*, включая бактерии, которые чаще всего выделяются при ИО, связанных с ИСУ. Сообщается, что МИК гентамицина для распространенных возбудителей ИСУ (например, *Staphylococcus spp.*) составляет от ~0,5 до 4 мг/л [40, 48].

Гентамицин продемонстрировал эффективность *in vitro* против стафилококковых биопленок в одном исследовании, только даптомицин имел ана-

логичную эффективность среди монокомпонентных антибиотиков [49]. Аналогично, фармакодинамическое исследование *in vitro* продемонстрировало логарифмическое снижение количества инокулятов *S. aureus* в шестикратном диапазоне концентраций гентамицина [50].

Некоторые клинические данные и исследования на животных также свидетельствуют о противомикробной эффективности гентамицина для профилактики ИИСУ [28]. Было показано, что местное использование гентамицина снижает уровень инфицирования у пациентов, перенесших имплантацию ИСУ [25, 51].

Основным ограничением системного применения гентамицина является его связь с риском нефротоксичности и ототоксичности. Системное введение аминогликозидов использовалось нечасто в течение нескольких десятилетий, тем самым ограничивая развитие резистентности к этому классу антибиотиков. И, наоборот, как описано выше, местное введение гентамицина продемонстрировало эффективность при многочисленных хирургических процедурах без риска системного воздействия [16-18, 24, 51].

Эффекты гентамицина зависят от концентрации: для обеспечения высокой бактерицидной активности требуется высокая концентрация в области хирургического вмешательства, даже в отношении организмов с низкой чувствительностью или устойчивостью к этому агенту. При введении в область хирургического вмешательства концентрация гентамицина в местных тканях может превышать 300 мг/л, тогда как системное воздействие ограничивается ~1-2 мг/л [19]. В одном исследовании раневой инфекции грудины лечение с использованием коллагенового имплантата, наполненного гентамицином, было эффективным даже при наличии устойчивого к антибиотикам *S. epidermidis*, предположительно из-за высоких местных концентраций гентамицина [19]. Таким образом, местное введение гентамицина с использованием

оболочки ВКМ обеспечивает высокие ранние концентрации антибиотиков в тканях при минимальном системном воздействии.

В настоящее время в доклинических моделях заражения животных, а также в отчетах о клинических случаях, описывается эффективность гентамицина в составе чехла ВКМ [26, 28]. Тем не менее, необходимо проспективное РКИ, чтобы доказать безопасность и эффективность снижения ИИСУ. Стоит отметить, что аналогичная доклиническая модель на животных использовалась ранее для исследования безопасности и эффективности синтетической оболочки миноциклин/рифампицин [47]. Результаты таких экспериментов на животных позже были подтверждены в проспективном РКИ [3].

Заключение

Минимизация рисков неблагоприятных исходов, связанных с ИСУ, особенно ИО, имеет первостепенное значение для предотвращения серьезных осложнений, которые требуют удаления ИСУ. Новые технологии чехлов обещают снизить вероятность заражения ложа ИСУ. Доклинические и клинические данные подтверждают эффективность местной доставки антибиотиков через синтетические оболочки или оболочки ИСУ на основе ВКМ, элюирующие рифампицин/миноциклин и гентамицин соответственно. Более того, оболочка ВКМ обычно стимулирует ремоделирование тканей и ангиогенез, тем самым сводя к минимуму воспаление и способствуя клиренсу бактерий. Необходимы крупные проспективные исследования, которые помогут уточнить показания и разумно использовать чехол ВКМ для предотвращения ИИСУ.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Continued rise in rates of cardiovascular implantable electronic device infections in the United States: temporal trends and causative insights. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(4):414-9. DOI:10.1111/j.1540-8159.2009.02569.x.
2. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; Council on Cardiovascular Disease in Young; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Interdisciplinary Council on Quality of Care; American Heart Association. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(3):458-477. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192665.
3. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, et al.; WRAP-IT Investigators. Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1895-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1901111.
4. Sohail MR, Eby EL, Ryan MP, et al. Incidence, treatment intensity, and incremental annual expenditures for patients experiencing a cardiac implantable electronic device infection: evidence from a large US payer database 1-year post implantation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(8):e003929. DOI:10.1161/CIRCEP.116.003929.
5. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(10):1001-6. DOI:10.1016/j.jacc.2011.04.033.
6. Demin AA, Kobalava ZhD, Skopin II, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(10):5233 [In Russ.] [Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5233.
7. Prutkin JM, Reynolds MR, Bao H, et al. Rates of and factors associated with infection in 2009 Medicare implantable cardioverter-defibrillator implants: results from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation.* 2014;130(13):1037-43. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009081.
8. Johansen JB, Jørgensen OD, Møller M, et al. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J.* 2011;32(8):991-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehq497.
9. Gleva MJ, Poole JE. Prevention of cardiac implantable electronic device infections: update and evaluation of the potential role for capsulotomy or the antibiotic pouch. *J Atr Fibrillation.* 2017;9(5):1540. DOI:10.4022/jafib.1540.
10. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(18):1851-1859. DOI:10.1186/s12913-016-1423-5.

11. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(1):29-34. DOI:10.1161/CIRCEP.108.795906.
12. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med.* 2010;362(1):18-26. DOI:10.1056/NEJMoa0810988.
13. Tarakji KG, Ellis CR, Defaye P, Kennergren C. Cardiac implantable electronic device infection in patients at risk. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2016;5(1):65-71. DOI:10.15420/aer.2015.27.2.
14. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart.* 2009;95(9):715-20. DOI:10.1136/hrt.2008.151985.
15. Chang WK, Srinivasa S, MacCormick AD, Hill AG. Gentamicin-collagen implants to reduce surgical site infection: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2013;258(1):59-65. DOI:10.1097/SLA.0b013e3182895b8c.
16. Kowalewski M, Pawliszak W, Zaborowska K, et al. Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(6):1631-40.e1-6. DOI:10.1016/j.jtcvs.2015.01.034.
17. Friberg O, Dahlin LG, Kallman J, et al. Collagen-gentamicin implant for prevention of sternal wound infection; long-term follow-up of effectiveness. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(3):454-8. DOI:10.1510/icvts.2009.207514.
18. Friberg O, Svedjeholm R, Soderquist B, et al. Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1):153-61; DOI:10.1016/j.athoracsur.2004.06.043.
19. Leyh RG, Bartels C, Sievers HH. Adjuvant treatment of deep sternal wound infection with collagenous gentamicin. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1648-51. DOI:10.1016/s0003-4975(99)00836-x.
20. Friberg O, Jones I, Sjöberg L, et al. Antibiotic concentrations in serum and wound fluid after local gentamicin or intravenous dicloxacillin prophylaxis in cardiac surgery. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(4):251-4. DOI:10.1080/003655400310000184.
21. Kolek MJ, Dresen WF, Wells QS, Ellis CR. Use of an antibacterial envelope is associated with reduced cardiac implantable electronic device infections in high-risk patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36(3):354-61. DOI:10.1111/pace.12063.
22. Mittal S, Shaw RE, Michel K, 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. DOI:10.1016/j.hrthm.2013.12.013.
23. Henrikson CA, Sohail MR, Acosta H, et al. Antibacterial envelope is associated with low infection rates after implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy device replacement: results of the citadel and centurion studies. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(10):1158-1167. DOI:10.1016/j.jacep.2017.02.016.
24. Koerber SM, Turagam MK, Winterfield J, et al. Use of antibiotic envelopes to prevent cardiac implantable electronic device infections: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(4):609-615. DOI:10.1111/jce.13436.
25. Mittal S, Wilkoff BL, Kennergren C, et al. The world-wide randomized antibiotic envelope infection prevention (WRAP-IT) trial: long-term follow-up. *Heart Rhythm.* 2020;17(7):1115-1122. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.02.011.
26. Xiang K, Levine JS, Elayi SC, et al. A novel bio envelope and suture orientation for stabilization of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator generator to the chest wall. *Heart Rhythm Case Reports.* 2019;5(8):430-432. DOI:10.1016/j.hrcr.2019.05.003.
27. Deering TF, Chang C, Snyder C, et al. Enhanced antimicrobial effects of decellularized extracellular matrix (CorMatrix) with added vancomycin and gentamicin for device implant protection. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40(6):615-623. DOI:10.1111/pace.13061.
28. Sohail MR, Garrigos ZE, Elayi CS, et al. Preclinical evaluation of efficacy and pharmacokinetics of gentamicin containing extracellular-matrix envelope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(3):341-349. DOI:10.1111/pace.13888.
29. Cavallo JA, Greco SC, Liu J, et al. Remodeling characteristics and biomechanical properties of a crosslinked versus a non-crosslinked porcine dermis scaffolds in a porcine model of ventral hernia repair. *Hernia.* 2015;19(2):207-18. DOI:10.1007/s10029-013-1070-2.
30. Fallon AM, Goodchild TT, Cox JL, Matheny RG. In vivo remodeling potential of a novel bioprosthetic tricuspid valve in an ovine model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):333-340.e1. DOI:10.1016/j.jtcvs.2013.10.048.
31. Tottey S, Corselli M, Jeffries EM, et al. Extracellular matrix degradation products and low-oxygen conditions enhance the regenerative potential of perivascular stem cells. *Tissue Eng Part A.* 2011;17(1-2):37-44. DOI:10.1089/ten.TEA.2010.0188.
32. Wolf MT, Carruthers CA, Dearth CL, et al. Polypropylene surgical mesh coated with extracellular matrix mitigates the host foreign body response. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(1):234-46. DOI:10.1002/jbm.a.34671.
33. Badylak SF, Wu CC, Bible M, McPherson E. Host protection against deliberate bacterial contamination of an extracellular matrix bioscaffold versus Dacron mesh in a dog model of orthopedic soft tissue repair. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2003;67(1):648-54. DOI:10.1002/jbm.b.10062.
34. Brennan EP, Reing J, Chew D, et al. Antibacterial activity within degradation products of biological scaffolds composed of extracellular matrix. *Tissue Eng.* 2006;12(10):2949-55. DOI:10.1089/ten.2006.12.2949.
35. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol.* 2013;229(2):176-85. DOI:10.1002/path.4133.
36. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *J Immunol.* 2010;184(7):3964-77. DOI:10.4049/jimmunol.0903356.
37. Brown BN, Londono R, Tottey S, et al. Macrophage phenotype as a predictor of constructive remodeling following the implantation of biologically derived surgical mesh materials. *Acta Biomater.* 2012;8(3):978-87. DOI:10.1016/j.actbio.2011.11.031.
38. Delgado LM, Bayon Y, Pandit A, Zeugolis DI. To cross-link or not to cross-link? Cross-linking associated foreign body response of collagen-based devices. *Tissue Eng Part B Rev.* 2015;21(3):298-313. DOI:10.1089/ten.TEB.2014.0290.
39. Garvey PB, Martinez RA, Baumann DP, et al. Outcomes of abdominal wall reconstruction with acellular dermal matrix are not affected by wound contamination. *J Am Coll Surg.* 2014;219(5):853-64. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.021.
40. Wang R, Li X, Wang Q, et al. Microbiological characteristics and clinical features of cardiac implantable electronic device infections at a tertiary hospital in China. *Front Microbiol.* 2017;8:360. DOI:10.3389/fmicb.2017.00360.
41. Gomes F, Teixeira P, Ceri H, Oliveira R. Evaluation of antimicrobial activity of certain combinations of antibiotics against in vitro *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Indian J Med Res.* 2012;135(4):542-7.
42. Bowker KE, Noel AR, Macgowan AP. Pharmacodynamics of minocycline against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(12):4370-3. DOI:10.1128/AAC.00922-07.
43. Shiels SM, Tennent DJ, Lofgren AL, Wenke JC. Topical rifampin powder for orthopaedic trauma part II: Topical rifampin allows for spontaneous bone healing in sterile and contaminated wounds. *J Orthop Res.* 2018;36(12):3142-3150. DOI:10.1002/jor.24155.
44. Wang X, Dong Y, Qi XQ, et al. Clinical review: efficacy of antimicrobial-impregnated catheters in external ventricular drainage — a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(4):234. doi: 10.1186/cc12608.
45. Chemaly RF, Sharma PS, Youssef S, et al. The efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin in the prevention of catheter-related bacteremia in cancer patients receiving high-dose interleukin-2. *Int J Infect Dis.* 2010;14(7):e548-52. DOI:10.1016/j.ijid.2009.08.007.
46. Falagas ME, Fragoulis K, Bliiziotis IA, Chatziniakolaou I. Rifampicin-impregnated central venous catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(3):359-69. DOI:10.1093/jac/dkl522.
47. Hansen LK, Brown M, Johnson D, et al. In vivo model of human pathogen infection and demonstration of efficacy by an antimicrobial pouch for pacing devices. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(7):898-907. DOI:10.1111/j.1540-8159.2009.02406.x.
48. Stokkou S, Tammer I, Zibolka S, et al. Impact of minimal inhibitory concentration breakpoints on local cumulative bacterial susceptibility data and antibiotic consumption. *BMC Res Notes.* 2014;7:603. DOI:10.1186/1756-0500-7-603.
49. Dall GF, Tsang SJ, Gwynne PJ, et al. Unexpected synergistic and antagonistic antibiotic activity against *Staphylococcus* biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(7):1830-1840. DOI:10.1093/jac/dky087.
50. Schafer JA, Hovde LB, Rotschafer JC. Consistent rates of kill of *Staphylococcus aureus* by gentamicin over a 6-fold clinical concentration range in an in vitro pharmacodynamic model (IVPDM). *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(1):108-11. DOI:10.1093/jac/dkl216.
51. Futyma PR, Gluszczyk R, Ciapala K, Futyma M. Zero device-related infections in 4285 patient-years of follow-up after cardiac implantable electronic device replacement combined with topic gentamicin-collagen sponge application. *EP Europace.* 2017;19(3):306. DOI:10.1093/ehjci/eux158.123.

Сведения об Авторах/About the Authors

Эшматов Отабек Рахимжанович [Otabek R. Eshmatov]
eLibrary SPIN 2662-8130, ORCID 0000-0003-4075-052X
Баталов Роман Ефимович [Roman E. Batalov]
eLibrary SPIN 1371-4429, ORCID 0000-0003-1415-3932
Криволапов Сергей Николаевич [Sergey N. Krivolapov]
eLibrary SPIN 3875-0894, ORCID 0000-0001-8121-8287
Хлынин Михаил Сергеевич [Mikhail S. Khlynin]
eLibrary SPIN 6737-5785, ORCID 0000-0002-9885-5204

Ситкова Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Sitkova]
eLibrary SPIN 3731-5403, ORCID 0000-0002-0988-3642
Покровская Любовь Анатольевна [Liubov A. Pokrovskaya]
eLibrary SPIN 6580-4753, ORCID 0000-0003-4764-0665
Березина Елена Михайловна [Elena M. Berezina]
eLibrary SPIN 9887-7292, ORCID 0009-0003-9101-727X
Ботвин Владимир Викторович [Vladimir V. Botvin]
eLibrary SPIN 7970-2295, ORCID 0000-0003-1792-8625