

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И.ШУМАКОВА»

На правах рукописи

ЛУГОВСКИЙ МАКСИМ КОНСТАНТИНОВИЧ

**МИКСОМЫ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор А.С. Иванов

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор И.М. Ильинский

Москва 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1 Общая характеристика миксом сердца	11
1.2 Эпидемиология миксом сердца	14
1.3 Гистогенз миксом сердца	15
1.4 Классификация миксом сердца	16
1.5 Локализация миксом сердца	19
1.6 Сочетание миксомы с опухолями другой локализации	23
1.7 Сочетание миксом с другими видами патологии сердца	23
1.8 Морфологическая характеристика миксом сердца	24
1.9 Клиническая картина миксоидного синдрома	29
1.10 Диагностика миксом сердца	37
1.11 Дифференциальная диагностика миксом сердца	39
1.12 Лечение миксом сердца	43
1.13 Трансплантация сердца при опухолях сердца	47
1.14 Заключение	50
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1 Характеристика материала исследования	52
2.2 Методы исследования	53
2.3 Хирургическое лечение опухолей сердца	57
2.4 Морфологические методы исследования	60
2.5 Статистическая обработка результатов исследования	61
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	62
3.1 Клиническая характеристика пациентов с миксомой сердца	62
3.2 Лабораторная диагностика у пациентов с миксомами сердца	64
3.3 Инструментальная диагностика миксом сердца	65

3.4 Особенности хирургического лечения первичных миксом сердца	69
3.5 Характеристика послеоперационного периода	72
3.6 Рецидивы миксом левого предсердия	77
3.7 Заключение	81
Глава 4. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКСОМ СЕРДЦА	83
4.1 Макроморфологическая характеристика	83
4.2 Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика	90
4.3 Ультраструктурная характеристика миксом сердца	105
4.4 Заключение	111
Заключение	113
Выводы	123
Практические рекомендации	126
Список сокращений	128
Список литературы	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Первичные новообразования сердца, несмотря на относительную их редкость, в последние десятилетия привлекают внимание исследователей различных медицинских специальностей, в первую очередь кардиологов и кардиохирургов. Это связано с тем, что внедрение в клиническую практику таких методов исследования, как двухмерная эхокардиография, компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс (МРТ), а также развитие кардиохирургии в настоящее время позволяют осуществлять своевременную диагностику и успешное хирургическое лечение этой патологии. Частота встречаемости колеблется от 0,001 до 0,2% у кардиохирургических больных. В специализированных кардиохирургических клиниках накоплен достаточно большой опыт по хирургическому лечению этого вида патологии. В опубликованных работах, в основном, приводятся сведения о клинике, диагностике и результатах хирургического лечения опухолей сердца (Л.В. Шхвацабая, 1984; Б.В. Петровский, Б.А. Константинов с соавт., 1985; В.Т. Селиваненко с соавт., 1987; В.С. Задонченко с соавт., 1990; Shi L, Wu L et al., 2016, A.A. Li S et al., 2017; Yuan SM et al., 2017). Эти же данные были обобщены в нескольких диссертациях (Чан Конг Зуэт, 1980; А.А. Лозовой, 1986; О.К. Матков, 1986; М.А. Нечаенко 1993, В.Э. Кавсадзе, 1994, Л.А.Бокерия, 2003). Однако исследования посвященные анализу больших по количеству наблюдений в зависимости от морфологической дифференцировки новообразований в доступной литературе нет.

Среди опухолей сердца чаще всего встречаются миксомы. Их гистогенез и морфология изучены в гораздо меньшей степени по сравнению с другими видами опухолей. Этим вопросы нашли отражение только в отдельных публикациях (М.А. Голосовская, 1981; И.М. Дмитрук с соавт.,

1988; С.Ф. Серов, 1986, A. Kandoria et al., 2014). Более того, в крупных руководствах по гистологической диагностике опухолей отсутствуют разделы, посвященные новообразованиям сердца.

Вместе с тем изучение клинико-морфологических параллелей при миксомах сердца имеет большое научное и практическое значение.

Из доброкачественных неоплазм миксома - наиболее частая первичная кардиальная опухоль. В нашей стране были опубликованы три фундаментальные монографии, посвященные опухолям сердца (Б.В. Петровский с соавт., 1997; Г.И. Цукерман с соавт., 1999, Л.А.Бокерия с соавт. 2010). Тем не менее, проблема опухолей сердца и, в частности, миксом сердца, по-прежнему остается в центре внимания многих исследователей. Продолжают появляться публикации о единичных наблюдениях миксом сердца (S. Tisma et al., 2001; М.Н. Tay et al., 2002; А.С. Иванов и соавт 2011, S. Vadivelmurugan et al., 2015; F. Grysman NH et al., 2016; GG. Abdelsalam et al., 2015).

За последние десятилетия, с введением новых методов обследования при кардиопатологии, особенно эхокардиографии, прижизненная диагностика опухолей сердца стала встречаться гораздо чаще. Ранее опухоли сердца иногда случайно обнаруживали при операциях на сердце, и, как правило, диагноз устанавливали при аутопсии.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России накоплен многолетний опыт по хирургическому удалению миксом сердца.

Цель исследования

Изучить результаты оперативного лечения миксом сердца и их морфологическую дифференцировку

Задачи исследования

1. На основании ретроспективного анализа, определить частоту встречаемости миксом полостей сердца и охарактеризовать их структуру в сравнительно аспекте с другими первичными новообразованиями.
2. Определить оптимальную хирургическую тактику удаления.
3. Выявить факторы риска осложнений при лечении миксом сердца.
4. Определить основные причины рецидивирования миксом сердца на основании изучения отдаленных результатов.
5. Изучить морфологические особенности строения миксом сердца различных типов

Научная новизна

На основании принципов доказательной медицины, впервые обобщен и проанализирован клинический опыт выполнения хирургического лечения новообразований сердца. Оценены результаты современных методов исследования, которые позволяют до операции определить вид новообразований, оптимальную хирургическую тактику, факторы риска сочетанных вмешательств на опухолях и клапанном аппарате и коронарных сосудах сердца и риска послеоперационных осложнений, и намечены пути их профилактики. Выполнен сравнительный анализ предоперационных, интраоперационных и послеоперационных факторов риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, оценены факторы риска развития рецидива опухолей. На основе проведенного анализа предложены пути оптимизации предоперационной подготовки и тактики хирургического лечения

Теоретическая и практическая значимость

Разработан комплексный подход ведения пациентов с миксомами сердца направленный на профилактику осложнений госпитального периода, оценены принципы хирургической тактики и морфологические показатели удаленных миксом. Определены критерии риска возможных рецидивов и оптимальные методы коррекции клапанной и кардиальной патологии, сочетающиеся с наличием первичных новообразований сердца.

Методология и методы исследования

Работа базируется на ретроспективном анализе результатов лечения 132 пациентов с первичными опухолями сердца оперированных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова) с 1992 по 2017 гг. В ходе выполнения исследования использованы клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы, а также световая и электронная микроскопия для гистологической оценки миксом сердца.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие опухоли сердца, подтвержденной данными ультразвуковых и рентгенологических методов исследования, является показанием для неотложного оперативного лечения в связи с высоким риском острого развития препятствия внутрисердечного кровотоку и тромбоэмболических осложнений.
2. Хирургическая тактика лечения миксом сердца должна базироваться на принципах радикальности удаления опухоли в пределах здоровых тканей. При этом образовавшиеся дефекты перегородок сердца необходимо закрывать с помощью заплат, что приводит к снижению

риска деформации перегородок и нарушения ритма сердца, а так же внутрисердечного шунтирования и развития рецидивов опухоли.

3. Наличие неорганизованных миксом сердца является основной причиной эмболических осложнений, возникающих до операции при нарушениях ритма сердца. Проявления сердечной недостаточности по правожелудочковому типу обусловлено наличием исходной легочной гипертензии II-III степени, которая сохраняется после операции и приводит к легочным осложнениям.
4. Основные факторы риска развития фатальных осложнений связаны с объемом вмешательства, поражением клапанного аппарата сердца, сопутствующей ишемической болезнью сердца.
5. Основными причинами рецидивирования миксом сердца в отдаленном послеоперационном периоде являются исходные проявления миксоидного синдрома, удаление первичной миксомы без широкой резекции места ее фиксации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований: 132 пациента обследованных в рамках дооперационной подготовки и оценки непосредственных результатов хирургического лечения, выполненной с использованием современных методов анализа и статистической обработки

Тема диссертации является фрагментом НИР, выполняемой в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России в рамках Государственного задания, утвержденного Министерством здравоохранения РФ на 2015-2017 гг.: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких».

Апробация работы состоялась 26 июля 2017 года на совместной конференции научных и клинических подразделений ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. Основные результаты работы доложены и обсуждены на III Российском Национальном Конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (г. Москва, 2017 г.).

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования используются в процессе хирургического лечения пациентов с опухолями сердца в кардиохирургических отделениях № 1,2,3,4 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, в отделении кардиохирургии Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), в курсе лекций на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции и постановке задач исследования. Осуществлял сбор материала для исследования. Принимал непосредственное участие в проведении хирургического лечения и послеоперационного ведения пациентов с опухолями сердца, а также в оценке результатов морфологического, гистологического и иммуногистохимического исследований. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научные работы, из них 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной клинической характеристике пациентов с опухолями сердца, главы, посвященной морфологической, гистологической, микроскопической и иммуногистохимической характеристике образований сердца, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка используемой литературы, включающего 27 отечественных и 200 зарубежных источников. Работа изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 2 таблицами и 53 рисунками.

Глава 1

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общая характеристика миксом сердца

Миксомы сердца - доброкачественные опухоли, развивающиеся в различных отделах полостей сердца и имеющие злокачественное клиническое течение, что обуславливает необходимость неотложного оперативного лечения. Они встречаются очень редко - в 0,05-0,1% вскрытий а, по данным Fauvre et al., даже в 0,001% от общего количества аутопсий (цит. по И.И. Колесниковой и Чанг Конг Зует.,1980). Однако среди первичных опухолей сердца миксомы наиболее часто встречающиеся новообразования и составляют около 50% (В.А. Бухарин с соавт., 1974, Frizell AW et al, 2012). Следует отметить, что количество обнаружения миксом сердца в аутопсийном материале логически должно уменьшаться в связи с улучшением прижизненной диагностики этого вида патологии и улучшением результатов их оперативного лечения. Миксомы чаще встречаются в левом и, гораздо реже, в правом предсердии. Описаны единичные наблюдения биатриальных образований миксом в левом и правом предсердии и желудочках сердца (В.А. Бухарин с соавт., 1974; В.Э. Кавсадзе, 1994, Susupraus A et al, 2014), а так же изолированно на створках атрио-вентрикулярных клапанов и клапане аорты. Как о казуистических наблюдениях сообщали о множественной локализации миксом сердца.

Этиология миксом, также как вообще причина развития опухолей, не выяснена до настоящего времени. Спорным остается гистогенез этих новообразований. Наши собственные исследования и данные литературы позволяют со всей определенностью отвергнуть представление о миксомах как об ослизненных тромбах. Такие взгляды на происхождение миксом,

возможно, связаны с тем, что эти опухоли осложняются вторичным тромбозом.

Однако при гистологическом исследовании препаратов, изготовленных из различных отделов новообразования, можно четко определить границу между опухолью и вторичным тромбом. Неправомерным также представляется взгляд на миксому как на вторичное ослизнение опухолей соединительнотканного, мышечного и другого генеза.

Наши собственные гистологические и ультраструктурные исследования миксом сердца позволяют высказать предположение о сосудистом происхождении опухолевых клеток, которые приобретают способность продуцировать и выделять во внеклеточное пространство миксоидные вещества.

Мировой опыт наблюдения и хирургического лечения опухолей сердца берет свое начало с 50-х годов XX века. Большинство развитых европейских стран имеют большой опыт в лечении данного заболевания. Мировыми лидерами по проведению операций являются: Россия (Б.В. Петровский с соавт., 1997, Г.И. Цукерман с соавт., 1999), Китай (S. Liu et al., 2002, Q. Meng et al., 2012), Франция (L. Pinede et al., 2001), Индия (Khan MSet al., 2013), Италия (R. Scrofani et al., 2002).

В отечественной литературе описаны наблюдения, в которых были диагностированы и успешно прооперированы миксомы сердца (В.А. Бухарин с соавт., 1974; Б.В. Петровский и Б.А. Константинов, 1985). В институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 1962 г. по 1992 год было прооперировано 19 больных, по поводу миксом правых отделов сердца (В.Э. Кавсадзе, 1994).

За 21 год (с 1966 по 1986 г.г.) в Хмельницком областном патологоанатомическом бюро из 7358 аутопсий в 94 (1,27%) были выявлены новообразования сердца. Первичные опухоли отмечены в 9 наблюдениях (0,12%) от общего числа аутопсий, из них только у 2-х больных была диагностирована миксома сердца (И.М. Дмитрук с соавт., 1988). Авторы

отмечают, что первичные опухоли сердца не были выявлены при жизни в связи с недообследованием больных и делают вывод о недостаточно высоком уровне клинической диагностики как первичных, так и метастатических опухолей сердца.

Миксомы сердца - доброкачественные, первичные внутрисердечные опухоли, которые по встречаемости превалируют среди всех первичных доброкачественных опухолей сердца (Н.У. Rhim et al., 2001).

S.T. Baksaas с соавт. в 2001г. сообщает о 30 пациентах с опухолями сердца, резецированными в Национальном госпитале Осло с 1990 по 1999. У 27 пациентов были доброкачественные опухоли, среди них 25 миксомы, преимущественно, в левом предсердии. У одного пациента была первичная злокачественная опухоль (рабдомиосаркома) и у двоих в сердце - метастазы злокачественных опухолей. Летальных исходов не наблюдали ни в раннем послеоперационном периоде, ни в отдаленном периоде (срок наблюдения от четырех до 10 лет). В этом сообщении заслуживает внимания тот факт, что трое больных с первичными и вторичными злокачественными опухолями были радикально прооперированы с хорошими результатами, хотя, известно, что операции при злокачественных опухолях в сердце, как правило, имеют паллиативный характер. Авторы полагают, что, когда в сердце имеют место метастазы злокачественных опухолей, вопрос об оперативном лечении решается в зависимости от состояния больного и объема метастазирования.

Li S, Gao Ch в 2017 г ретроспективно оценили результаты хирургического лечения 225 пациентов, у которых была резекция опухоли сердца с января 1993 по май 2016 года. Проанализированы клинические характеристики и операционная информация пациентов, сопоставлены параметры операции, послеоперационные осложнения, прогноз среди пациентов после мини-торакоми и обычных процедур. В общей сложности проведено 228 операций, в том числе 156 традиционных открытых операций (68,4%), 60 роботизированных резекций новообразований (26,3%) и 12 мини-торакотомических процедур (5,3%). У

232 пациентов (94,8%) была выявлена миксома, среди прочих новообразований были диагностированы фибромы (1,3%) и липомы (0,9%). Послеоперационные осложнения отмечены у 36 пациентов (15,8%). Наиболее часто отмечены нарушения ритма сердца (8,8%), а осложнения со стороны легких на фоне искусственной вентиляции (4,8%) заняли второе место. Общий риск рецидива миксомы составил 2,7%. Время искусственного кровообращения (ИК) в группе мини-торакамии было больше, чем у робототехнической группы ($p=0.034$) и обычной группы ($p=0,002$). Госпитальная выживаемость составила 100%. Не было существенных различий в неблагоприятных событиях между тремя группами спустя шесть месяцев наблюдения ($p=0.285$).

1.2 Эпидемиология миксом сердца

Распространенность миксом сердца в различных странах мира трудно определить, так как отсутствуют национальные регистры по этой нозологии. Лишь F. García Gallego с соавт. (1999) опубликовали первое сообщение по базе данных испанского национального регистра опухолей сердца, включившего на 31 декабря 1997 года 165 наблюдений.

Миксомы сердца могут формироваться в любом возрасте. В литературе описаны миксомы сердца у грудных детей и у детей более старшего возраста.

Исследователи из Австралии (R.A. Elderkin et al., 2002) проанализировали базы данных за 20-летний период (с 1980 по 2000 годы) по опухолям сердца в педиатрической клинике. Определяли частоту встречаемости, диагностику, гистологию и исходы при первичных опухолях сердца. У 12 пациентов было диагностировано четыре гистологические типы опухолей: преобладающий тип - рабдомиомы, а также миксомы, фибромы и миокардиальные гамартомы.

Поскольку первичные опухоли сердца у детей и младенцев чрезвычайно редки, наши знания о них основаны преимущественно на сообщениях об единичных клинических наблюдениях, и надо признать, что

публикаций о миксомах и других опухолях в сердце у детей гораздо меньше, чем о кардиальных неоплазмах у взрослых. Другой возрастной особенностью является то, что у взрослых миксома наиболее частая опухоль из первичных новообразований в сердце, а в педиатрической группе на первом месте находятся рабдомиома, а на втором - фиброма. Особенностью рабдомиома сердца у детей является возможность их самопроизвольной регрессии, в результате чего у части пациентов детского возраста отпадает необходимость в хирургическом вмешательстве. Кардиальные миксома в детском возрасте могут представлять собой часть миксомного синдрома и иметь семейную предрасположенность (Xu J et al, 2015). У 13 летнего подростка в связи с длительными головными болями провели рентгенографию и эхокардиографическое исследование, при котором была обнаружена миксома в левом предсердии (Xu J, Gao Y et al., 2015).

Известны случаи миксома сердца у людей старческого возраста. Однако чаще всего они встречаются в возрасте 37-55 лет.

Миксома сердца могут встречаться как у женщин, так и мужчин, но, тем не менее, у женщин эти опухоли встречаются в 2-3 раза чаще, чем у мужчин. Отсутствует какая-либо этническая предрасположенность в распространенности миксом сердца.

1.3 Гистогенез миксом сердца

Миксома сердца - новообразование неизвестного гистогенеза. За последние годы в литературе появилось много статей, посвященных этому вопросу.

А. Русси с соавт. (2000) поддерживают гипотезу о происхождении клеток стромы миксом сердца от мультипотентной мезенхимы, способной к дифференцированию в нервные и эндотелиальные клетки. Е. Acebo et al., в 2001г. провели гистологический и иммуногистохимический анализ, так называемых, структур Прихарда, располагающихся в области овальной ямки и в окружающем эндокарде, и доказали что выявленные Прихардом

структуры имеют особенности строения зрелых эндотелиальных клеток, и связано это с возрастными изменениями в этой области.

T. Kono et al. (2011) исследовали взаимосвязь между ангиогенезом и экспрессией фактора роста в сосудистой эндотелии миксом сердца, с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимических методов. Установлено, что имеется прямая корреляция между размерами опухоли и плотностью распределения в ней микрососудов. Кроме того, обнаружена прямая связь между интенсивностью ангиогенеза и уровнем экспрессии фактора роста на эндотелиальных клетках. Примечательным является также отсутствие в этих наблюдениях экспрессии фактора роста в тканях предсердной перегородке. По мнению авторов, в миксомах сердца продуцируется фактор роста сосудистого эндотелия, который, вероятно, стимулирует ангиогенез и рост опухоли.

В Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов совместно с институтом теоретической и экспериментальной биофизики, основываясь на гистологическом и электронно-микроскопическом опыте исследования миксом сердца, выдвинули гипотезу о мезодермальном происхождении опухолевых клеток. Были исследованы миксомы методом полиакриламидного гель-электрофореза. В этих препаратах выявили белки, соответствующие по молекулярной массе тяжелым цепям, а также существенным и регуляторным легким цепям миозина предсердного типа. Авторы считали, что необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения происхождения миксом сердца из миокарда (В.И. Шумаков с соавт., 2001).

1.4 Классификация миксом сердца

Опираясь на исследования многих авторов можно выделить три вида миксом:

1) спорадическая, наиболее распространенная (F. Fernandes, 2001.; T. Dijkhuizen, 2001);

2) семейная, генетически передающаяся по наследству (С. Fukuda, 2001);

3) множественные миксомы, к ним же относится Корней комплекс (Т. Dijkhuizen, 2001; Т. Kondoh et al., 2001; J.W. Szokol et al., 2002) или миксоидный синдром (S.K. Moore et al., 2000).

Другие авторы наблюдали случай множественной возвратной миксомы сердца, который был выявлен у 42-х летней женщины. Первый диагноз был поставлен в возрасте 24 лет, тогда ей удалили миксомы из правого желудочка и левого предсердия, в 36 лет первый рецидив – удалили из левого и правого предсердий и правого желудочка, еще через шесть лет второй рецидив, миксомы были обнаружены в правом предсердии и желудочке. Чрезпищеводная эхокардиография показала небольшую опухоль в области межпредсердной перегородки, расположенной близко к верхней полой вене, и 2 большие опухоли в правом желудочке, 1 возле выносящего тракта и другая почти полностью затрудняла ток крови в правую ветвь легочной артерии. Было проведено хирургическое лечение, удалены все опухоли и проведена реконструкция правой легочной артерии (Ren DY et al, 2014).

В сердечно-сосудистом центре клинической больницы Чилийского университета с 1977 до 1999 годы лечились четыре пациента с Карней-комплексом. Особенностью этих наблюдений является присутствие злокачественных внесердечных опухолей, наследственная предрасположенность, и длительность наблюдения до 23 лет. До настоящего времени у всех пациентов рецидивов не обнаружено. По сравнению с другими наблюдениями, опубликованными в литературе, пациенты по возрасту были более молодые (средний возраст 26 лет, преобладали женщины - 62 %). Миксомы сердца были обнаружены во всех камерах сердца: 64 % в левом предсердии; 44 % в правом предсердии; 14 % в левом желудочке и 12 % в правом желудочке. Выявленные опухоли в 41 % были множественными и поражали больше чем одну камеру сердца в 31 %. Была отмечена наследственная предрасположенность (52 %). Внесердечные

проявления: 68 % пигментационное поражение кожных покровов, 40 % кожные миксомы, 37% корковая болезнь надпочечника, 27 % миксоидная фиброаденома груди, у пациентов мужского пола в 34 % случаев опухоли яичек. В некоторых случаях выявлена аденома гипофиза, меланотическая шваннома и патология щитовидной железы. Авторы рекомендуют у больных с миксомным синдромом во время операции тщательно осматривать все четыре камеры сердца, так как возможна атипичная локализация миксомы. Поэтому у таких пациентов предпочтительной является правосторонняя атриотомия и комбинированный верхне-трансептальный доступ к левому предсердию. Необходимо тщательное обследование всех членов семьи, особенно молодого возраста. Миксомокомплекс появляется как мультисистемное заболевание, иногда имея неблагоприятный прогноз и злокачественной течение, и все еще необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания и диагностики (A. Edwards et al., 2002).

Карней комплекс - наследственная, аутосомная болезнь с многоцентрическими опухолями во многих органах. Обычными компонентами Карней-комплекса являются миксома сердца, пятнистая пигментация кожи и повышенная эндокринная активность. Первичная пигментная узловатая адренкортикальная дисплазия - чрезвычайно редкая причина синдрома Кушинга у младенцев, детей и молодых людей. Эта патология бывает спорадической или частью семейного синдрома и Карней-комплекса.

Мужчина, 23 лет, был госпитализирован в связи эпизодами потери сознания. При эхокардиографии были обнаружены три объемных образования в правом желудочке и одно - в левом желудочке. Наиболее крупное образование, размерами 4 x 5 см, находилось в области выводящего тракта правого желудочка, и оно пролабировало через клапан в легочный ствол. Кроме того, мягкие массы, размерами 4 x 5 см, были найдены в брюшной стенке, слева, в области подреберья. На лице и туловище были множественные пигментированные пятна. Гистологическое исследование

резецированных опухолей, включая опухоль брюшной стенки, показало, что они являются миксомами (К. Ejima et al., 2013). Авторы полагают, что в этом наблюдении имеет место миксоидный синдром.

Карней комплекс очень редкое, аутосомно доминантное, мультисистемное заболевание. Этот генетический дефект, отвечающий за формирование Карней комплекса, локализуется в коротком плече хромосомы 2 (2p16). Клинически может проявляться пятнистой кожной пигментацией, кожными и сердечными миксомами, эндокринными нарушениями (синдром Кушинга, акромегалия), опухолями яичек и опухолями периферических нервов (шванномами) (P. Morillas, 2001; S. Schulz, 2001).

По данным J.C. Watson et al. (2000), Карней комплекс характеризуется также опухолями гипофиза, при которых отмечается повышение активности соматотропного гормона. Это клинически проявляется гигантизмом или акромегалией и требует проведения нейрохирургических вмешательств.

В литературе приводятся также сообщения о так называемых семейных миксомах, т.е. опухолей у нескольких членов семьи и у детей одних и тех же родителей. Объясняется это явление генетической трансмиссией по аутосомному типу (Г.И. Цукерман с соавт., 1999). Подобный случай отметили и С. Fukuda с соавт. (2011).

1.5 Локализация миксом сердца

Миксомы могут формироваться во всех отделах сердца. Однако чаще эти опухоли располагаются в левом предсердии.

Миксомы левого предсердия наиболее частые доброкачественные внутрисполостные опухоли сердца.

R. Tiraboschi et al., (2000) приводят данные о 26 пациентах (8 мужчин, 18 женщин) с левопредсердными миксомами, которые были хирургически удалены. Основными клиническими проявлениями были: застойная сердечная недостаточность, одышка, аритмии, боль в груди и обмороки. Диагноз был установлен до операции всем пациентам эхокардиографически,

и у восьми пациентов была выполнена кардиоангиография. Все опухоли были иссечены без резекции межпредсердной перегородки. Двум пациентам параллельно с удалением опухоли было выполнено аортокоронарное шунтирование. В раннем послеоперационном периоде был один летальный исход из-за необратимой фибрилляции желудочков. В последующем послеоперационном наблюдении, на протяжении 25 лет, летальных исходов не было. Трое пациентов, через несколько лет после операции, имели летальный исход по причине не связанной с сердцем. У одного пациента после резекции миксомы, был отмечен рецидив опухоли, которая была успешно удалена. В других случаях рецидивов не наблюдалось. Хирургическое лечение миксом левого предсердия может быть предпринято исключительно на основе результатов эхокардиографии, а коронарографию необходимо выполнять пациентам старше 50 лет для исключения патологии коронарных артерий. Резекцию миксом из левого предсердия необходимо выполнять в ранние сроки после постановки диагноза из-за высокого риска клапанной обструкции или системных эмболий. Биатриальный подход позволяет произвести осмотр всех камер сердца, ограничивает травматизацию опухолевых масс и облегчает полное удаление опухоли. Таким образом, хирургическое вмешательство эффективно у пациентов с миксомами левого предсердия и большинство из них имеют хороший прогноз. В редких случаях наблюдается рецидив миксомы, особенно при семейных миксомах. Поэтому рекомендуется проводить и в отдаленном послеоперационном периоде клиническое и эхокардиографическое обследование.

Gururani K, Kumar P. (2016) описали наблюдение, в котором у пациента при проведении двухмерной эхокардиографии была обнаружена огромное образование в правом предсердии, пролабирующее в полость правого желудочка. Пациенту была выполнена операция в условиях искусственного кровообращения, удалена опухоль размерами 12 на 5 см, операция прошла

без осложнений. Гистологическое исследование подтвердило диагноз миксомы.

Миксомы правого предсердия являются более редкими наблюдениями и их описания единичны: S. Guhathakurta, J.P. Riordan, 2000; S.K. Surabhi с соавт. (2014).

В институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с 1962 г. по 1992 год было прооперировано 19 больных, страдавших миксомами правых отделов сердца (В.Э. Кавсадзе, 1994).

Миксомы трикуспидального клапана чрезвычайно редки, в литературе описано только 1 наблюдение. А.А. Volourian с соавт. (2000) приводит описание наблюдения миксомы, растущей из створки трикуспидального клапана у пятилетнего ребенка. Опухоль прикреплялась к септальной створке трикуспидального клапана и клинически проявлялась правожелудочковой сердечной недостаточностью. Пациент хорошо перенес хирургическое удаление опухоли. В течение следующих 30 месяцев рецидива не было отмечено.

Fernández AL et al., в 2013г. сообщают об успешной хирургической резекции миксомы, произрастающей из створки аортального клапана.

Некоторые авторы описывают случаи локализации миксом на створках митрального клапана (J.M. Remes Troche et al., 2001). Опасность обструкции выносящего тракта левого желудочка сердца была у 26-летнего мужчины с миксомой, растущей из створки митрального клапана со стороны желудочковой поверхности. Хирургическое удаление опухоли привело к полному выздоровлению пациента (I. Keeling et al., 2000).

В.В. Choi с соавт. (2001) приводит данные о 31 наблюдении миксом на митральном клапане, описанные в литературе и собственное наблюдение, в котором миксома локализовалась и на предсердной и на желудочковой поверхности передней створки митрального клапана.

В отличие от миксом, располагающихся в предсердиях, желудочковые миксомы встречаются очень редко. Поэтому каждое наблюдение является

предметом сообщения в печати. A.S. Gopal с соавт. (2001) сообщают о трех больных, у которых была клиника и эхокардиографические сходные данные, указывающие на обструкцию выносящего тракта правого желудочка сердца. Гистологическое исследование показало три различных типа опухоли: миксома, саркома и метастатическая опухоль. На основании данных литературы авторы этой публикации полагают, что внутрисердечные правожелудочковые опухоли в области выносящего тракта встречаются от 70 до 140 раз чаще при злокачественных, чем при доброкачественных опухолях. Кроме того, если речь идет о первичных опухолях сердца, то саркомы диагностируются в два раза чаще в этих местах по сравнению с миксомами.

Susupaus A, с соавт. (2016) сообщает случай множественных, биатриальных миксом сердца у 34-летнего мужчины, который предъявлял жалобы на одышку при физической нагрузке, увеличение живота в размере и периферические отеки. Других проявлений, типа кожной пигментации, грудных опухолей и эндокринных нарушений, при первом обследовании не обнаружено. Наследственность не отягощена. Используя трансторакальную эхокардиографию, была обнаружена биатриальная миксома, прикрепляющаяся к межпредсердной перегородке. На операции обнаружена большая миксома в правом предсердии, которая через открытое овальное окно выходила в левое предсердие, и небольшая миксома прикрепляющаяся к свободной стенке правого предсердия. После успешной резекции межпредсердной перегородки и свободной стенки правого предсердия, дефект межпредсердной перегородки был закрыт перикардиальной заплатой.

Миксомы сердца - внутрисердечные опухоли. Поэтому как казуистические случаи можно рассматривать сообщения (N. Amamoto, T. Kondoh, 2001; F. Rendon et al., 2002) об интрамуральных миксомах. У 27-летней женщины, которая не предъявляла никаких жалоб, при рентгенографии легких случайно была обнаружена опухоль в переднебоковой стенке левого желудочка. При последующем эхокардиографическом исследовании была выявлена гетерогенная масса в

переднебоковой стенке левого желудочка. После операции гистологическое исследование опухоли верифицировало интрамуральную миксому. (N. Amamoto, T. Kondoh, 2001).

1.6 Сочетание миксомы сердца с опухолями другой локализации.

Редко описаны случаи сочетания миксомы сердца с опухолями другого гистогенеза и другой локализации. Kośmider A с соавт. (2013) сообщают о 56-летнего мужчине, у которого была миксома левого предсердия, почти полностью перекрывающая левое атриовентрикулярное отверстие, и одновременно колоректальная карцинома, которая привела к непроходимости кишечника. Пациенту в условиях искусственного кровообращения удалили миксому предсердия, а двумя неделями позднее - карциному кишечника. Через два года после операций у пациента отсутствовали рецидивы опухолей.

Миксома сердца может сочетаться с папиллярной фиброэластомой (E. Prifti et al., 2000, Ferreira R et al, 2013). У 68-летнего мужчины одновременно обнаружили миксому правого предсердия и аденокарциному легкого (M.J. Mejuto Martí et al., 2001).

1.7 Сочетание миксомы сердца с другими видами патологии сердца

Миксомы сердца могут сочетаться с врожденными пороками сердца. H. Murayama с соавт. (2001) сообщили о пациентке, 31 года, с ДМПП и опухолью в правом предсердии, вызывающую частичную динамическую обструкцию трехстворчатого клапана.

Mitropoulos F et al. в 2014г. сообщили о сочетании тетрады Фалло с Карней-комплексом у мужчины 34 лет, который в возрасте трех лет был прооперирован по поводу тетрады Фалло, была диагностирована левопредсердная миксома.

K. Sato et al. в 2007г. описали 70-летнего мужчину с дефектом межжелудочковой перегородки с легочной гипертензией и миксомой левого

предсердия. Пластика дефекта межжелудочковой перегородки и удаление миксомы привело к полному выздоровлению.

Abdou M et al. в 2014г, сообщили о проведении успешного хирургического лечения пациентки 71 года страдающей миксомой левого предсердия и гипертрофической кардиомиопатией. После удачного удаления опухоли и частичной резекции миокарда выходного отдела левого желудочка наблюдалась стабилизация состояния, что дало возможность временно воздержаться от трансплантации сердца.

У пожилых пациентов миксомы сердца могут сочетаться с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. У 78-летней женщины, которая была проведена операция: резекция миксомы и аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения (.Imbalzano E et al., 2014).

1.8 Морфологическая характеристика миксом сердца

Макроморфология. Размер миксом, в среднем, варьирует в пределах от 1 до 12 см в диаметре, а масса в пределах от 0,6 до 80 г (M.F. Jimenez-Navarro, 2001; J.M. Remes Troche, 2001, Espinola-Zavaleta N et al, 2013).

По данным Б.В. Петровского с соавт. (1997.) миксомы сердца имеют размер от 5 мм до 11 см в диаметре и массу от 2 до 250 грамм.

Макроскопическая картина миксом также разнообразна, Г.И. Цукерман с соавт. (1999) в зависимости от формы опухоли различают три вида миксом: 1) овоидные плотные образования (овальные, яйцевидные, шаровидные); 2) дольчатые образования, состоящие из нескольких крупных долей; 3) ворсинчатые образования (гроздевидные), напоминающие по виду гроздь винограда.

Миксомы левого предсердия иногда достигают гигантских размеров, заполняя всю предсердную полость (Bowman JN, 2017). Через атриовентрикулярное отверстие они могут пролабировать в левый желудочек, достигая его верхушки (Roussakis Aet al., 2016).

В миксомах часто могут встречаться желтовато-белесоватые очажки обызвествления, также влияющие на цвет опухоли (Г.И. Цукерман с соавт., 1999). Миксомы левого предсердия могут быть с выраженным кальцинозом (M. Trinca et al., 2002). В единичных наблюдениях отмечены хорошо васкуляризированные образования. (Иванов А.С.и соавт., 2011)

Гистологическое строение. При гистологическом исследовании миксом обнаруживались клетки различной формы (полигональные, округлые, веретенообразные, звездчатые). Они преимущественно располагаются изолированно в миксоматозном матриксе, содержащем ретикулиновые и коллагеновые волокна и большое количество мукополисахаридов. Опухолевые клетки могут формировать многослойные муфты вокруг тонких извилистых сосудов, расположенных в миксоматозном матриксе. Клетки опухоли, расположенные на поверхности, могут образовывать крипты, которые иногда гиалинизируются. Также часто обнаруживаются компоненты типа кровеносных сосудов, фибринозного экссудата, глыбки гемосидерина, очаги некробиоза, участки различной степени кальцификации, плазматические клетки.

Известна полипотентная способность клеток миксом сердца с дифференциацией их в эпителиальные, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Однако очень редко встречаются миксомы сердца с формированием хрящевой ткани (Singhal P et al., 2014).

Миксомы левого предсердия бывают с кистозно измененными и внутренними кровоизлияниями (K.T. Lee et al., 2001).

Н.А. Сеjas с соавт. (2000) на основании изучения гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, PAS-реакцией, трехцветной окраской по Масону и импрегнированных серебром по Del Rio Hortega, описывают морфологию опухолевых клеток в миксомах или в опухолях с миксоидным перерождением (миксоидная фибросаркома, миксоидная липосаркома, эмбриональная рабдомиосаркома, хондрома, хондросаркома, миксоидная лейомиосаркома, шваннома и

одонтоамелобластома). В миксоме и миксоидной фибросаркоме присутствуют звездчатые клетки с множественными отростками, в их цитоплазме – гранулы секрета муцина, которые диффундируют в межклеточное пространство. Липобласты миксоидных липосарком также имеют звездчатую форму с множественными отростками, а цитоплазма содержит капли липидов. Рабдомиобласты с полосчатой цитоплазмой, содержат миофибриллы и сигароподобные ядра. Шванномы состоят из веретенообразных и биполярных клеток с длинными и тонкими эндоплазматическими отростками. Хондробласты в хондромах и хондросаркомах имеют широкую цитоплазму с короткими отростками. Одонтобласты в одонтоамелобластомах имеют широкую цитоплазму и длинные отростки. По мнению авторов, эти морфологические детали могут помочь в дифференциальной диагностике при исследовании препаратов, окрашенных иммунопероксидазным методом.

Иммуногистохимическая характеристика. В миксомах наблюдается экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия, которая отсутствует в тканях предсердий и межпредсердной перегородки. Примечательно, что чем выше экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия, тем меньше размер опухоли. Кроме того, плотность микрососудов в миксомах с высоким уровнем экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия выше, чем в миксомах с низкой экспрессией фактора роста. Отмечается обратная корреляция между размером опухоли и отношением плотности микрососудов в центральной части к плотности микрососудов в периферийной части миксома (Т. Kono et al., 2011). Авторы считают, что продукция в миксомах сердца фактора роста сосудистого эндотелия способствует ангиогенезу в опухолях. В плазме крови у больных с миксомами сердца также повышается уровень фактора роста сосудистого эндотелия (K.R. Bennett et al., 2001).

В миксомах сердца экспрессируется виментин, S-100 протеин и нейрон специфичная энлаза (Н. Oyama et al., 2001).

Кардиальные миксомы иногда секретируют интерлейкин-6. Однако патогенез секреции клетками миксомы интерлейкина-6 (IL-6) неизвестен. Имеется сосудистая изоформа тяжелой цепи миозина SM2. Она экспрессируется в зрелых гладкомышечных клетках. Другая изоформа тяжелой цепи миозина SMemb определяется в незрелых клетках мезенхимы. J. Suzuki с соавт. (2000) выдвинул гипотезу о том, что эти незрелые мезенхимальные клетки играют основную роль в секреции IL-6. По данным этих авторов в сосудистых щелях миксом сердца, образованных клетками опухоли, экспрессируется изоформа SMemb, но не изоформа SM2, присутствующая в гладкомышечных клетках. Повышенную транскрипцию IL-6 также наблюдали в клетках с экспрессией SMemb. Поэтому незрелые клетки мезенхимы играют основную роль в воспалении и патогенезе кардиальной миксомы (J. Suzuki et al., 2000).

A. Ricci с соавт. (2012) провел клинико-гистологический и иммуногистохимический анализ 53 кардиальных миксом. Клетки стромы экспрессировали фактор Виллебранда (эндотелиальный маркерный ген) в 12 из 53 случаев и цитоплазматические нейропептиды типа протеинового генного продукта 9.5 (50 из 53 случаев), S100 белок (47 из 53) и нейрон-специфическую энолазу (30 из 53), все эти маркеры экспрессировали в 30 (57 %) из 53 опухолей. В клетках стромы отсутствовали секреторные гранулы и положительная реакция на эпителиальные или гладкомышечные белки. Они были обнаружены в двух из 53 исследованных миксом. Внесердечные симптомы наблюдали у семи из 53 пациентов, они исчезли после резекции опухоли. Иммуногистохимически в них были выявлены эпителиальные маркеры (цитокератин и карциноэмбрионный антиген), белок S100, и нейронспецифическая энолаза, которая ранее была обнаружена в слизистой оболочке кишки человека.

Генетические исследования. Несмотря на широкое использование генетических методов вообще в онкологии, подобные исследования опухолей сердца менее известны. Связано это, скорее всего, с редкостью

патологии. Тем не менее, недавние молекулярно-генетические исследования первичных опухолей сердца (миксомы, липомы, рабдомиомы, фибромы) не столько пролили свет на их патогенез, сколько обеспечили понимание основных механизмов роста клеток сердца и дали стратегические направления в разработке способов регенерации поврежденного миокарда.

Ген Карней-комплекса расположен в области хромосомы 17q2 (М.М. Goldstein et al., 1999; М. Casey et al., 2000, 2001). Авторы уверены, что диагностика Карней-комплекса обязательно должна быть основана на молекулярно-генетических исследованиях. В качестве примера они приводят наблюдение, подтверждающее это положение. В семье, в которой были случаи клинического проявления Карней-комплекса, один из членов был подвергнут всестороннему клиническому обследованию, признаки заболевания отсутствовали. Однако молекулярно-генетические исследования говорили об обратном; действительно, спустя определенное время у этого члена семьи заболевание в полной мере проявилась клинически.

Генетические маркеры опухолей являются поврежденными генами, регулирующими митоз и апоптоз. В парафиновых срезах 19 миксом сердца посредством иммуногистохимических методов определяли экспрессию *ras*-генов (протоонкогены) и *p53*-генов (супрессоры опухолевого роста). Кроме того, использовали полимеразную цепную реакцию для усиления 1 и 2 экзонов *ras*-генов и 5 – 8 экзонов *p53*-гена. В трех из 19 миксом иммуногистохимическими методами была выявлена выраженная экспрессия протеина *ras p21*. Напротив, ядерный *p53*-ген не был обнаружен ни в одной из исследованных миксом. Из трех миксом, экспрессировавших *ras p21*, в двух были найдены точечные мутации *K-ras*, Gly 12Asp. Дальнейший скрининг остальных миксом показал отсутствие мутаций и полиморфизма во всех экзонах *ras*- и *p53*-генов. Таким образом, хотя миксомы сердца являются доброкачественными опухолями, в некоторых случаях может иметь место мутация *ras*-генов (Н. Karga et al., 2000).

При семейном типе миксом сердца имеются мутации в PRKAR1-альфа гене, который кодирует регуляторную субъединицу протеинкиназы А (С.Ј. Vaughan et al., 2001).

1.9 Клиническая картина миксоидного синдрома

При миксомах сердца у части больных отсутствует клиническая симптоматика. В большинстве таких случаев миксомы сердца обнаруживают случайно при проведении эхокардиографического исследования.

У другой части больных клиническая картина весьма разнообразна, но симптомы, по большей части, не специфичны. Несмотря на то, что миксомы являются гистологически доброкачественными опухолями, клиническое течение может быть неблагоприятным.

Разнообразие клинической картины миксом связана с размером, подвижностью и локализацией опухоли.

Клиническая картина миксом сердца очень многолика и вариабельна. Хирургическое лечение миксом сердца дает очень хорошие результаты, проблема остается в своевременной диагностике этих опухолей сердца, что позволило бы избежать дальнейших осложнений. J. Alvarez-Sabin с соавт. (2001) оценивал влияние неврологической манифестации в диагностике и прогнозе миксомы сердца. Всего было обследовано 28 пациентов с миксомами сердца. Средний возраст пациентов, с неврологическими проявлениями, составил 49.22 лет, и 60.84 лет у больных без неврологических проявлений ($p = 0.0325$). Клиническая картина складывалась из: симптомов со стороны сердца (92.8 %), общей симптоматики (71.4 %) и эмболическим синдромом (39.3 %). У девяти пациентов (32.1 %) была эмболия в сосуды головного мозга; у семи из них развился ишемический инсульт, у 6 пациентов это было первым проявлением болезни. В послеоперационном периоде неврологических нарушений не наблюдали. Итак, наиболее частое неврологическое проявление у пациентов с миксомами сердца - транзиторные ишемические атаки. Однако ни у одного

пациента не была сразу диагностирована причина неврологических нарушений.

Большие миксомы левого предсердия могут вызывать обструкцию митрального клапана (L.A. Lanza et al., 2002).

Иногда миксома правого предсердия клинически проявляется только в форме кровохарканья. У молодой женщины с левопредсердной миксомой, диагностированной трансторакальной эхокардиографией, кровохарканье было основным проявлением заболевания. После удаления опухоли симптом исчез (L. Fácila-Rubio et al., 2003).

Основные клинические проявления. Миксомы сердца имеют разнообразные клинические проявления (Ren DY et al., 2015).

Симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы - застойная сердечная недостаточность; нетипичная загрудинная боль; признаки митрального стеноза и митральной недостаточности, стеноза легочной артерии, недостаточности и стеноза трикуспидального клапана, стеноза аортального клапана; нарушение ритма сердца (тахикардия, мерцательная аритмия); синкопальные состояния

У девочки двух с половиной лет миксома левого предсердия привела к застойной сердечной недостаточности. Удаление опухоли привело к полному выздоровлению пациентки (A. Massimo et al., 2003).

Предсердные миксомы могут проявляться классической триадой: конституционными симптомами, эмболическими осложнениями и внутрисердечной обструкцией (N. Kang и C.F. Hughes, 2001) .

При миксомах сердца не исключена внезапная остановка сердца.

Общие симптомы (конституциональные проявления) - повышенная утомляемость; бледность кожных покровов; повышение температуры тела; снижение массы тела; в крови лейкоцитоз, повышение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка, анемия. У пожилых пациентов с миксомами сердца возможно развитие кахексии.

Известно, что при миксомах сердца имеется взаимосвязь между конституционными симптомами и экспрессией интерлейкина - 6. Однако нет четкой характеристики миксом сердца, которые протекают с конституционными симптомами. Поэтому А. Endo с соавт. (2002) провел в Японии многоцентровое исследование по выяснению особенностей миксом сердца у больных, у которых были конституционные симптомы. Анкетные листы были разосланы кардиологам во все университетские клиники Японии. К конституционным симптомам относили: лихорадку, потерю в весе, повышение уровня С-реактивного белка или гаммаглобулина. Кроме того, у некоторых пациентов определяли концентрацию интерлейкина – 6. Были получены данные о 249 пациентах с первичными опухолями сердца (миксомы – 204, другие первичные доброкачественные опухоли сердца – 15, первичные злокачественные опухоли сердца - 30, которые были прооперированы в период с 1993 по 1996 годы. Лихорадка и потеря в весе имели место соответственно у 15 и 6 % пациентов с миксомой сердца, в то время как С-реактивный белок и гаммаглобулин были повышены соответственно у 39 и 21 % пациентов. В совокупности конституционные симптомы были выявлены у 49 % пациентов. Все конституционные симптомы исчезли после резекции опухоли. Возраст, пол, локализация опухоли и частота эмболий статистически значимо не отличались у пациентов при наличии и при отсутствии конституционных симптомов. У пациентов с конституционными симптомами миксомы сердца были более крупными, множественными и чаще давали рекуррентные осложнения.

В. Salobir с соавт. (2014) привел наблюдение, в котором у женщины, 45 лет, с миксомой левого предсердия были умеренные проявления конституциональных симптомов и эмболического синдрома. Был обнаружен повышенный уровень антифосфолипидных антител при поступлении в больницу, а после хирургического удаления опухоли их уровень нормализовался. Известно, что миксомы сердца имеют специфическую способность вызывать системное воспалительное состояние с симптомами,

свидетельствующими о генерализации процесса, вероятно опосредованными продукцией воспалительных медиаторов в опухоли. Это наблюдение показывает, что миксомы, возможно, были также вовлечены в продукцию антифосфолипидных антител, которые могли быть только побочным продуктом системной воспалительной реакции. Однако они могли также играть роль в образовании тромбов на поверхности миксомы и в системной эмболии.

Эмболии - наиболее частые в сосуды головного мозга, в периферические артерии, а в коронарные артерии очень редко.

Возможность развития эмболических осложнений связана с консистенцией миксом, наибольшую опасность представляют мягкотканые опухоли с дольчатым строением или с наличием ворсинчатых отростков.

Narikrishnan S с соавт. (2014) исследовал отношение между эхокардиографической морфологией миксом сердца и системными эмболиями у 25 пациентов. Эхокардиографически было выделено два типа миксом: округлые опухоли с плотной поверхностью и малоподвижные ($n = 13, 52 \%$), и полипоидные опухоли, характеризующиеся мягкой поверхностью и непостоянной формой, - очень мобильные ($n = 12, 48 \%$); множественный регрессионный анализ показал, что причиной системных эмболий является полипоидный тип миксом ($p = 0.0029$).

Baek SH с соавт. (2014) сообщили о пациенте с острым инсультом, вызванным миксомой, который имел хороший результат на фоне быстрой реканализации через механическую тромбэктомию. 46-летний мужчина был принят с острыми симптомами правой гемиплегии и глобальной афазии. Спиральная компьютерная томография головного мозга показала окклюзию левой внутренней сонной артерии. Осуществлена тромбэктомию из окклюзированного сосуда. Эндоваскулярным методом и получен успешный результат. А патологоанатомическое исследование удаленного эмбола выявило наличие ткани миксомы сердца. Трансторакальная эхокардиограмма выявила миксому левого предсердия, при которой большая масса была

прикреплена к задней стенке предсердия. Неврологические дефициты пациента восстановились за исключением слепоты левого глаза.

Острый инфаркт миокарда может быть причиной обследования и выявления миксомы левого предсердия (A. Sachithanandan et al., 2002).

C. Tóth и M. Lengyel (2002) также сообщают об остром инфаркте миокарда, который был первым появлением миксомы левого предсердия.

Тяжелые эмболические осложнения при миксоме левого предсердия могут сопровождаться отеком легких и глубокой комой. Подобные проявления были вызваны одновременной эмболией с полной обструкцией внутренних сонных артерий и брюшной аорты ниже отхождения почечных артерий (Ikeda A et al., 2014).

Предсердная миксома может иметь не только симптоматику со стороны сердца, но системные проявления и эмболические осложнения (M. Shah et al., 2002).

D. Dominguez Garcia с соавт. (2000) сообщает о 73-летней пациентке, которая поступила в клинику с признаками двухсторонней ишемии нижних конечностей. После эмболэктомии из артерий нижних конечностей провели трансторакальную эхокардиографию, которая показала наличие опухоли в левом предсердии. Удаленная предсердная опухоль оказалась миксомой.

При миксомах, локализующихся в правых отделах сердца, возможна эмболия сосудов малого круга кровообращения. M. Oshiumi с соавт. (2001) опубликовали следующее наблюдение. Двадцатипятилетняя женщина была госпитализирована с жалобами на боль за грудиной и одышку. Диагностировали миксому правого предсердия, осложнившуюся эмболией легочной артерии. В условиях искусственного кровообращения была выполнена экстренная операция. Ножка сосочковой опухоли крепилась своим узким основанием к свободной стенке правого предсердия. Опухоль была удалена вместе с участком стенки предсердия, и проведена эмболэктомия из легочной артерии. Послеоперационный период протекал без осложнений. Однако через 3 месяца после операции при

гемодинамической сцинтиграфии отмечена область пониженной перфузии в нижней доле левого легкого. По мнению авторов, необходимо наблюдение в отдаленном периоде после операции из-за высокого риска рецидива миксомы и возможных повторных эмболий.

Е. Serè с соавт. (2002) сообщил о миксоте левого предсердия и периферической эмболии у двух больных с сопутствующей пароксизмальной или постоянной фибрилляцией предсердий. Вероятно, в обоих случаях эмболические эпизоды были связаны с фибрилляцией предсердий. Диагноз миксомы предсердия был установлен позже при помощи эхокардиографии.

Ihsen Z et al. (2016) сообщают о случае мальчика в возрасте 11 лет, который был направлен для этиологической диагностики ишемического инсульта. Трансторакальная эхокардиография выявляет миксому в левом предсердии. Пациента направили на операцию. Диагноз был подтвержден и опухоль была резецирована.

В другом наблюдении, мужчина, 54 лет, был госпитализирован в связи с острыми болями в груди, параплегией и острой почечной недостаточностью. Компьютерная томография и ангиография брюшной полости выявили полную окклюзию брюшного отдела аорты, включая уровень отхождения почечных артерий. Массы, обтурирующие аорту, были удалены, и гистологическое исследование показало, что это эмболы предсердной миксомы (P. Veroux et al., 2002).

Клиническая симптоматика при миксомах сердца очень вариабельна, но большая часть миксом протекает бессимптомно. Зачастую миксома является диагностической находкой при обследовании, операции на сердце или при аутопсии.

Инфицированные миксомы сердца встречаются редко, но имеют различные клинические проявления (P.L. Brazill, 2007). Иногда они могут протекать в форме лихорадки неясного генеза (J.M. Prince et al., 2002). Всего было сообщено только о семи пациентах с инфицированными миксомами правого предсердия (M. Puvanewary et al., 2001).

Предсердные миксомы могут проявляться и манифестировать различными клиническими признаками, что является причиной несвоевременной диагностики.

Кожные проявления у больных с миксомой сердца бывают часто. Они могут быть следствием эмболии опухолевых клеток в сосуды кожи или же следствием более сложных синдромов. M.J. García-F-Villalta с соавт. (2002) сообщают о 33-летнем пациенте, который обратился к дерматологу по поводу папулезных эритем на ногах, включая стопы, а также болей в обеих ногах. Гистологическое исследование кожи обнаружило наличие эмболии сосудов миксоматозными клетками, что явилось ключом к постановке диагноза миксомы сердца. Это редкое наблюдение, в котором диагноз опухоли сердца был поставлен на основании обследования, проведенного дерматологом. Поэтому гистологическая диагностика миксомных эмболов любой локализации имеет жизненно важное значение для диагностики и лечения этого заболевания.

Эмболии, занимающие по частоте проявления второе место, отмечены у 33 (29 %) пациентов. У мужчин риск развития этих осложнений выше, чем у женщин. Неврологические проявления, связанные с эмболиями в сосуды головного мозга, также чаще встречаются у мужчин, причем у лиц молодого возраста (L. Pinede et al., 2001).

У 29-летнего пациента до обнаружения левопредсердной миксомы заболевание проявилось эмболией в артерию сетчатки с потерей зрения одного глаза (O. Salehian et al., 2013).

Saito Y с соавт. (2017) сообщает о 76-летнем пациенте, который потупил с жалобами на слабость в правой верхней конечности. У него был инфаркт правой лобной доли в предыдущем месяце. Магнитно-резонансная томография выявила зоны гиперинтенсивности в левой прецентральной извилине, который указывал на острый инфаркт головного мозга. Трансторакальная эхокардиография выявила нормальную функцию левого желудочка и никаких нарушений. Однако чреспищеводная эхокардиография

показала небольшую опухоль круглой правильной формы в левом предсердии, прикрепленные к межпредсердной перегородке. На основании полученных данных диагностирован рецидивирующий инфаркт головного мозга вследствие эмболизации, вызванной миксомой левого предсердия, а на 36-й день госпитализации выполнена резекция опухоли сердца.

В клинической картине при миксомах сердца может присутствовать экссудативный плеврит. Женщину, 43 лет, за восемь месяцев до госпитализации лечили по поводу экссудативного плеврита, который рассматривали как туберкулезный. При поступлении были следующие симптомы: рецидив правостороннего плеврального выпота, боли в груди, беспокойство и ночная одышка. В плевральной жидкости было низкое содержание белка. Компьютерная томография, бронхоскопия и ультразвуковое исследование органов брюшной полости не выявили патологию. Эхокардиография показала большую левопредсердную опухоль с обструкцией кровотоку на уровне митрального клапана. При гистологическом исследовании удаленной опухоли оказалось, что она является миксомой. Спустя три недели после операции был новый рецидив правостороннего плеврального выпота, который на этот раз был с высоким содержанием белка. Плеврит вылечили нестероидными противовоспалительными препаратами (I. Strâmbu et al., 2012).

Второй тип из классической триады клинических проявлений - конституциональные симптомы (34 %) свидетельствуют о генерализации процесса: лихорадка, потеря в весе; или симптомы, сходные с клиникой коллагенозов. Все эти проявления связаны с повышением секреции интерлейкина-6. У женщин системные проявления встречаются чаще (L. Pinede et al., 2001).

Высокий уровень в крови интерлейкина-6 до резекции миксомы сердца свидетельствует о генерализации процесса и иммунопатологии. После удаления опухоли его уровень снижается до нормы. У оперированных больных следует регулярно проверять уровень интерлейкина-6 в крови, так

как его повышение может говорить о рецидивировании миксомы (С.Е. Mendoza et al., 2001).

У 72 (64 %) пациентов имелись аускультативные признаки сердечной патологии, чаще всего в псевдо-патология митрального клапан (53.5 %) (Koukis Ie et al., 2013).

Большое число миксом (98) диагностированы до операции, после более широкого использования с 1977года эхокардиографии, как неинвазивной диагностической процедуры (L. Pinede et al., 2001).

Миксомы могут препятствовать как притоку, так и оттоку крови из полостей сердца (Rashidi N et al, 2012).

1.10 Диагностика миксом сердца

Опухоли сердца достаточно редкое заболевание, а из-за неспецифичности клиники, или отсутствия таковой, диагностика затруднительна.

Физикальные методы исследования позволяют выявить наличие шума. Например, могут быть выявлены признаки стеноза или недостаточности клапанов, признаки легочной гипертензии. Интенсивность и наличие шумов может зависеть от изменения положения тела больного.

Подвижные миксомы предсердий при попадании в атриовентрикулярные отверстия могут симулировать клинику стеноза клапанов (Spartalis M et al., 2017). Причем западание опухоли в атриовентрикулярное отверстие происходит, как правило, во время диастолы, препятствуя нормальному заполнению кровью желудочка сердца.

Рентгенологически можно выявить изменение сердечной тени, когда опухоль достигает значительных размеров. На электрокардиограмме могут быть нарушения ритма - мерцательная аритмия, тахикардия, тахиаритмия, трепетание предсердий.

В настоящее время методом выбора для начальной диагностики опухолей сердца является двухмерная эхокардиография, позволяющая точно

определить размер опухоли, локализацию, место прикрепления, подвижность и характер гемодинамики. Наиболее предпочтительна через пищеводная эхокардиография, которая позволяет выявить мелкие образования и может помочь лучше определить характер локализации и эхоструктуру, способствовать оптимальному выбору хирургического подхода, тактику предоперационного периода (A. Cis et al., 2001; Harikrishnan S et al., 2012).

T. Harada с соавт. (2001) подчеркивают целесообразность использования трехмерной эхокардиографии для визуализации новообразований сердца, что дает дополнительную информацию для хирургов о локализации и области прикрепления к полостям сердца опухоли.

В Национальном Сердечно-сосудистом центре (Осака, Япония) провели исследование, которое было направлено на выяснение вопроса: произошли ли изменения в клинической характеристике миксом сердца в течение прошедших двух десятилетий? Были проанализированы истории болезни 57 пациентов (мужчины - 22, женщин - 35; возраст – 52 ± 14 года) с миксомой сердца, которые были оперированы в центре между маем 1978 и июлем 1997 года. Пациентов разделили на две группы. Одна группа пациентов (n=30) была прооперирована в первом десятилетии (1978-1987), а вторая группа (n=27) – во втором десятилетии (1988-1997). Характеристика пациентов, дооперационная симптоматика и эхокардиографические данные в этих двух группах не различались. Напротив, максимальные размеры миксомы в первой группе были значительно больше, чем во второй группе (6.3 ± 2.7 см против 4.3 ± 1.3 см, $p=0.012$). Такая же тенденция отмечена и относительно массы опухолей (76 ± 80 г против 25 ± 18 г, $p=0.054$). Количество бессимптомных пациентов во второй группе также было больше (7 % против 26 %, $p=0.07$). Авторы (S. Yuda et al., 2002) полагают, что эти различия связаны с улучшением техники и разрешающей способности эхокардиографии.

Диагностическая ценность трансторакальной и чрезпищеводной эхокардиографии составляет 93.3 % (139/149) и 96.8 % (30/31), соответственно (Q. Meng et al., 2013).

Транспищеводная эхокардиография, выполненная интраоперационно по поводу острой окклюзии аорты, неожиданно выявила миксому левого предсердия, которая была успешно удалена попутно с операцией на аорте (A. Ouattara et al., 2008).

В некоторых случаях ультразвуковая диагностика является неадекватной в предоперационной оценке, в этих случаях рационально использовать такие методы как магнитно-резонансная томография и компьютерная томография. Эти методы помогают оценить характер паракардиальных структур, определить наличие опухолевой инвазии в крупные сосуды и средостение. Кроме того магнитно-резонансная томография позволяет дифференцировать миксомы сердца, злокачественные опухоли и тромбы в полостях сердца ориентируясь на плотность образований (T. Sommer et al., 1999; M. Puvaneswary et al., 2000, 2001).

Проблемы в диагностике возникают, когда опухоль небольшая, или ее локализация атипична или неточно указана.

Для визуализации миксом сердца также применяют ангиографию (J.I. Sawaya, H.A. Dakik, 2000).

1.11 Дифференциальная диагностика миксом сердца

Миксомы могут симулировать многие заболевания сердца, а также инфекционные, иммунологические и злокачественные процессы. Поэтому миксомы необходимо дифференцировать с болезнями клапанов сердца, кардиомегалиями, септическим эндокардитом, нарушениями ритма сердца. При системных и легочных эмболиях, периодических синкопальных состояниях и сердечной недостаточности, тоже следует заподозрить эту патологию сердца.

Миксомы сердца могут проявляться различными внесердечными симптомами. Иногда миксомы дифференцируют с хроническими воспалительными процессами, аутоиммунными васкулитами и коллагенозами.

Эмболия артерий головного мозга и артерий конечностей при миксомах левого предсердия могут имитировать клинику васкулита.

В отличие от миксом другие доброкачественные опухоли сердца могут быть не только внутрисполостными, но и иметь интрамуральную или эпикардальную локализацию. Злокачественные же опухоли характеризуются агрессивностью и инфильтрирующим ростом (M.L. Grebenc et al., 2000).

Изолированный метастаз в сердце миксоидной хондросаркомы явление чрезвычайно редкое. Из Клинического центра Загребского университета (L. Banfic et al., 2001) сообщили о необычном случае изолированного отдаленного метастаза внекостной миксоидной хондросаркомы правого голеностопного сустава в правый желудочек сердца у 46-летней женщине. Гистологический диагноз на основании исследования биоптата – миксома правого желудочка сердца. Диагноз был подтвержден и после гистологического исследования удаленной опухоли. Девять месяцев после операции пациентка чувствовала себя хорошо, а семью месяцами позже она умерла в местной больнице от тотальной сердечной недостаточности. Гистологическое исследование аутопсийного материала показало наличие миксоидной хондросаркомы правого голеностопного сустава с единственным метастатическим поражением сердца. Перикард и миокард были тотально инфильтрированы метастазами опухоли.

Почти все злокачественные опухоли - саркомы встречаются преимущественно в правых полостях сердца. Исключением из этого правила являются лейомиосаркома. Эта первичная злокачественная опухоль располагается преимущественно в левом предсердии, как и миксомы. Ann SH с соавт. (2012) сообщает о женщине, 53 лет, у которой были симптомы

митрального стеноза и легочной гипертензии. В результате проведенного обследования предположили, что у пациентки левопредсердная миксома. Вид опухоли, иссеченной при операции, не вызывал сомнения в том, что это доброкачественная миксома. Однако патогистологическое исследование неожиданно показало, что опухоль является миксоидным вариантом первичной лейомиосаркомы. Иммуногистохимическое и электронномикроскопическое исследования подтвердили диагноз. Лучевую терапию посчитали противопоказанной из-за легочной гипертензии. Спустя два месяца после операции повторная эхокардиография показала рецидив опухоли в левом предсердии. Больная умерла через несколько дней после обнаружения рецидива опухоли.

Тем не менее, первичные злокачественные опухоли сердца могут мимекрировать под доброкачественные. Подобные наблюдения опубликованы в литературе (М.Х. Joseph et al., 2001): пациент поступил в больницу с аритмией и подозрением на внутрисердечную доброкачественную опухоль (миксому), что было подтверждено трансторакальной эхокардиографией. При транспищеводной эхокардиографии было обнаружено обширное объемное образование с признаками злокачественной инвазии – ростом не только в полость сердца, но и в средостение с пережатием сосудов. Была выполнена биопсия, гистологический диагноз: высокодифференцированная лимфома. Таким образом, транспищеводная эхокардиография и биопсия позволили в дифференциальной диагностике опухоли сердца.

Миксомы необходимо дифференцировать с саркомами. Левожелудочковая ангиосаркома имела сходство с миксомой, и только гистологическое исследование опухоли позволило поставить правильный диагноз (Kim E et al., 2017).

Опухоль из левого предсердия первоначально расценивали как миксому, а позднее гистологическое исследование показало, что это

злокачественная фибросаркома с миксоидным перерождением (Т. Hishitani et al., 2001).

Так же миксомы чаще всего приходится дифференцировать с тромбами (Strecker T et al., 2017). Для тромбов характерной локализацией является ушко левого предсердия, но может формироваться и в полости предсердия. Для тромбов в полостях сердца характерными являются следующие симптомы: наличие мерцательной аритмии, увеличение полости левого предсердия, стеноз митрального или трикуспидального клапанов, появлению сердечной недостаточности и наличие эхопозитивного образования непосредственно в полости предсердия. У больных после протезирования митрального и/или трикуспидального клапанов также существует опасность формирования тромбов в полостях сердца на фоне нарушения антикоагулянтной терапии.

По мнению D. Paydarfar с соавт. (2001) магнитно-резонансная томография, в отличие от эхокардиографии позволяет дифференцировать миксомы сердца от свежих и старых тромбов в полостях сердца.

Миксомы сердца нужно дифференцировать с варикозом межпредсердной перегородке. Это редкое заболевание впервые описано патологами в конце 19 столетия. Варикоз обычно располагается в нижней части межпредсердной перегородки и не превышает двух сантиметров в диаметре. С. Gully с соавт. (2000) приводят данные литературы о случае, когда варикоз в межпредсердной перегородке до операции был диагностирован как предсердная миксома, а также собственное наблюдение, в котором правильный диагноз был поставлен до операции с помощью транспищеводной эхокардиографии.

Миксомы сердца нужно также дифференцировать с аневризмами межпредсердной перегородки. При транспищеводной эхокардиографии у 70-летней женщины с ревматическим митральным стенозом и ишемической болезнью сердца были обнаружены кистозные гетерогенные массы в правом предсердии с ножкой, прикрепленной к межпредсердной перегородке.

Предположили, что миксома или тромб. При резекции этого образования оказалось аневризмой межпредсердной перегородки, заполненная кровью (I. Ginon et al., 2002).

Нужно иметь в виду, что миксомы, имеющие в подавляющем большинстве случаев доброкачественный характер, иногда могут быть злокачественными опухолями не только по клиническому течению, но и по критериям роста и гистологической характеристике (A. Pucci et al., 2000).

1.12 Лечение миксом сердца

Лечение миксом исключительно хирургическое. Оперативное лечение необходимо проводить в ранние сроки после установления диагноза. Экстренность операций связана с возможностью развития осложнений, угрожающих жизни больных. Среди таких опасных осложнений чаще всего встречаются эмболия в мозг, коронарные сосуды, легочные артерии, а также вклинение опухоли в атриовентрикулярные отверстия.

Обширные инсульты, связанные с эмболическими осложнениями при миксомах сердца, в связи с высоким риском для жизни больного являются противопоказанием к немедленному оперативному вмешательству. Однако при небольших инсультах и при удовлетворительном состоянии пациента не исключается возможность резекции миксомы сердца в сравнительно ранние сроки. Японские авторы (S. Kanemitsu et al., 2011) описали четвертый известный случай удаления миксомы левого предсердия в ранние сроки после множественной эмболии, включая сосуды головного мозга. Пациентка, 59 лет, была госпитализирована из-за острой боли в обеих ногах, нечувствительности правой руки и анартрии. Ангиография конечностей показала полную окклюзию правой локтевой артерии, левой лучевой артерии и подколенных артерий. Магнитно-резонансная томография головного мозга выявила многочисленные мелкие инфаркты различной давности. Эхокардиографически обнаружено объемное образование в левом предсердии. На основании этих данных был поставлен диагноз: миксома

левого предсердия, осложненная множественными эмболиями, включая эмболию сосудов головного мозга. Операция на открытом сердце немедленно после эмболии вообще противопоказана из-за возможности развития геморрагического инфаркта или отека головного мозга. Однако рецидив эмболии может ухудшить состояние пациента, и можно упустить время операции. Поэтому удаление миксомы левого предсердия было выполнено через четыре дня после эмболии. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При определенных обстоятельствах требуется отсрочка операции удаления миксом сердца.

При удалении миксом, имеющих большие размеры и рыхлую консистенцию, имеется большой риск эмболических осложнений во время операции. Поэтому при хирургическом лечении миксом левого предсердия предлагаются различные хирургические подходы для снижения риска осложнений и более радикального удаления опухоли.

R. Kunitomo et al. (2001) провели сравнительный анализ хирургических подходов используемых для удаления миксом из левого предсердия. Они использовали четыре вида подходов: право-боковую торакотомию (n=2), транссептальный биатриальный (n=4), обычный транссептальный (n=4) и верхний транссептальный подход (n=4). Все операции были выполнены в условиях искусственного кровообращения. Авторы отметили, что наилучшие результаты были достигнуты при использовании верхнего транссептального подхода.

Японские хирурги (A. Marumoto et al., 2001) также считают верхний транссептальный подход удобным при удалении миксом из левого предсердия, т.к. этот метод позволяет без особых затруднений удалить опухоль при мини-стернотомии и малом кожном разрезе. Ими была удалена миксома из левого предсердия у 32-летнего мужчины. Эхокардиографически была выявлена опухоль размером 76x25 мм, опухоль произрастала из межпредсердной перегородки. Миксому удалили, используя минимальную

стернотомию и верхний транссептальный подход. Через два года после операции рецидива опухоли не наблюдалось.

Е. Citterio et al., в 2001г. приводят опыт 50 минимально инвазивных вмешательств (с октября 1999 по октябрь 2000 года) с системой port-access при хирургическом лечении многих заболеваний сердца. Средний возраст пациентов составил 56.5 лет. Наряду с реконструкцией митрального клапана (23 операции), имплантацией протезов клапанов (14 операций), пластикой дефекта межпредсердной перегородки (9 операций), ушиванием парапротезной фистулы (2 операции) и коррекцией недостаточности трикуспидального клапана (1 операция) с помощью этого метода была также удалена миксома сердца у одного пациента. Среднее время пережатия аорты и использования искусственного кровообращения составило 53 ± 19 и 77 ± 27 минуты соответственно. Среднее время пребывания в стационаре составило шесть суток. По мнению авторов, минимально инвазивная операция port-access - надежная альтернатива обычной операции при лечении многих заболеваний, в том числе и миксом сердца. Применение этого метода уменьшает операционный травматизм, дает лучший косметический результат и обеспечивает более быструю реабилитацию пациентов.

В более поздней работе эти же авторы (P. Schroeyers et al., 2012) сообщают о девяти пациентах (мужчины – 3, женщины – 6) с предсердными миксомами, прооперированными посредством video-assisted Port-Access за период с февраля 1997 по апрель 2010 года. Использовали Heartport Endo-CRV и Endo-aortic clamp system. Средний возраст пациентов был 54 ± 21.9 года. Большинство пациентов было с клинической симптоматикой и имело хорошую функцию левого желудочка. У двух пациентов были выполнены дополнительные операции – протезирование митрального клапана и сосудистый шунт для диализа. В среднем, время пережатия аорты было 69 ± 32.8 минуты, а среднее время перфузии – 103 ± 42.7 мин. Не было никакой необходимости в стернотомии. Среднее время пребывания в палате интенсивной терапии и в стационаре было 1 ± 1.4 и 6 ± 3.9 дня

соответственно. Тромбоэмболические или ишемические осложнения в послеоперационном периоде отсутствовали. Также отсутствовала госпитальная летальность. Не отмечали рецидивов опухолей. По мнению авторов, Port-Access для резекции миксом сердца является неоценимой альтернативой стернотомии с теми же самыми золотыми стандартами результатов и качества операции. Целесообразность таких операций авторы объясняют еще и тем, что большинство пациентов молодые, активные, сосредоточены на послеоперационном комфорте, для них важна косметическая сторона операции и быстрое заживление раны с максимальной реабилитацией, что во многом зависит от степени инвазивности вмешательства.

Хирургическое лечение sporadических миксом сердца - безопасный и эффективный метод с удовлетворительными ранними и отдаленными результатами.

Послеоперационные осложнения После удаления миксомы правого предсердия могут возникать особые формы (macroreentrant) трепетания предсердий (F.G. Cosio et al., 2000).

Иногда неврологические осложнения возникают у больных спустя продолжительное время после полной резекции опухоли (K.K. Oguz et al., 2001; W.C. Jean et al., 2001). У 32-летней женщины через пять лет после резекции миксомы из левого предсердия появились эпизоды парестезии правой руки и лица длительностью от 15 до 20 минут. Обследование выявило множественные, периферические, веретенообразные аневризмы мозговых сосудов. Была произведена левосторонняя лобная трепанация черепа для резекции и гистологического исследования одной из аневризм. Патогистологическое исследование показало, что развитие аневризм было вызвано окклюзией артерий миксомными эмболами (W.C. Jean et al., 2001).

Таким образом, неврологическая симптоматика может сопровождать или способствовать диагностике предсердной миксомы. Редко, как в приведенном наблюдении, миксоматозные аневризмы могут проявляться

через столько лет после радикального удаления первичной опухоли. У пациентов, после удаления миксомы левого предсердия, возможен риск развития ишемических явлений головного мозга, связанных с аневризмой. Поэтому пациенты с неврологической симптоматикой должны тщательно обследоваться, даже в отдаленном послеоперационном периоде после удаления миксомы (W.C. Jean с соавт., 2001).

1.13 Трансплантация сердца при миксоме сердца

Трансплантация сердца при опухолях сердца применяется при невозможности их радикального иссечения с сохранением функциональной полноценности сердца. В литературе (A. Gowdamarajan, R.E. Michler, 2000) сообщается о 28 пациентах, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в случаях неоперабельных первичных опухолях сердца. Из них у семи пациентов были доброкачественные опухоли (фиброма – 5, рабдомиома – 1, феохромоцитомы -1). В остальных наблюдениях (21 пациент) были злокачественные опухоли (саркома – 15, злокачественная фиброгистиоцитома -3, лимфома - 3). После трансплантации сердца средняя продолжительность жизни пациентов с доброкачественными опухолями составила 46 месяцев, а со злокачественными опухолями - 12 месяцев. Однако у семи пациентов со злокачественными опухолями в среднем через 27 месяцев после трансплантации отсутствовали признаки возвратного заболевания. Тем не менее, если при доброкачественных неоперабельных опухолях сердца трансплантация обеспечивает излечение пациентов, то целесообразность трансплантации сердца у пациентов со злокачественными опухолями остается спорной. Дальнейшее приобретение опыта позволит разработать стратегию и тактику комплексного лечения этого контингента больных, включающего трансплантацию сердца, радио- и химиотерапию.

При миксомах иногда также требуется радикальная операция – ортотопическая трансплантация сердца. D.J. Goldstein, et al. (1995) описали казуистический случай миксомы сердца, распространяющейся на легочные

вены и верхнюю полую вену. Чтобы полностью удалить опухоль, потребовалось бы удаление левого предсердия и частичная резекция верхней полую вены. Поэтому была выполнена трансплантация сердца по бикавальной методике с благоприятным исходом.

Прогноз. Если не проводят хирургического удаления миксомы, то прогноз плохой. И все же бывают исключения из этого правила. У 85-летнего мужчины, который страдал хроническим обструктивным заболеванием дыхательных путей и застойной сердечной недостаточностью в течение 15 лет, аускультация сердца выявила пансистолический шум. Эхокардиографическое исследование показало наличие в левом предсердии кальцинированного образования, ножка которого была прикреплена к межпредсердной перегородке. Это образование существенно не нарушало гемодинамику в левом предсердии. Пациент отказался от операции и продолжал длительное время находиться на консервативной терапии (бронхолитические и мочегонные средства, а также дигоксин). У пациента отсутствовали явления эмболии или внутрисердечной обструкции. При последующих эхокардиографических исследованиях не было отмечено роста опухоли (J.F. Kay и W.H. Chow, 2002). Таким образом, у пожилых пациентов кальцинированные миксомы левого предсердия могут быть с замедленным ростом, без обструкции полости предсердия и без оперативного лечения иметь относительно благоприятный прогноз.

Однако приведенный пример является эксклюзивным наблюдением, и исключения только подтверждают правило – миксомы сердца требуют как можно более быстрого хирургического вмешательства. Особенно это относится к больным с миксомным синдромом. J. Moreno Izarra с соавт. (2000) сообщает о миксомном синдроме у молодого человека. Он длительное время страдал артритом и рецидивирующим поражением кожи, погиб в связи множественными инфарктами головного мозга в результате многократных эмболий, источником которой была кардиальная миксома.

Kothari J с соавт. (2016) сообщает о случае рецидива миксомы левого предсердия, которая клинически проявилась повторными инсультами.

Хирургическое лечение миксом сердца обычно дает хороший результат. Госпитальная летальность после операций по поводу миксом сердца составляет от 2% до 10% (Abu Abeeleh M et al,2017). У некоторых авторов (Wang H et al,2017) госпитальная летальность отсутствовала.

В большинстве случаев удачных операций удаления миксом сердца прогноз благоприятный. Достигается полное излечение больных. При последующем наблюдении в течение 76,4 (1-241) месяцев 50 больных, перенесших операцию удаления миксом сердца, рецидивы не были обнаружены (Yuan SM et al,2014).

Имеется сообщение (S.N. Piper et al., 2000), в котором после удаления саркомы предсердия возник рецидив опухоли. Однако удивительным является то, что вторичная опухоль представляла собой миксому. Ее удаление и последующая химиотерапия позволили добиться радикального излечения пациента.

Рецидивы миксомы сердца встречаются редко. Как правило, они наблюдаются при семейных и множественных миксомах (Kwon OY et al., 2015).

D.Reber и D.E. Birnbaum в 2011г. сообщили о наблюдении, в котором через два года после резекции миксомы из правого предсердия произошел рецидив опухоли в обоих предсердиях - множественные опухоли в правом предсердии и одна опухоль в левом предсердии. Все они были впоследствии удалены. В следующие три года рецидивы отсутствовали. Авторы считают, что в данном случае изначально была мультицентрическая миксома.

Рецидивы миксомы сердца довольно редкое явление. N. Sadeghi с соавт. (2002) приводят наблюдение, в котором после успешной резекции миксомы из левого предсердия рецидив возник на передней створке предсердной поверхности митрального клапана. Рецидив миксомы, обычно, происходит из-за неадекватной резекции опухоли или из-за ее

мультицентричности. Однако авторы полагают, что рецидив миксомы на митральном клапане произошел вследствие имплантации эмбола.

К. Каунак с соавт. (2001) и называет эмболию миксомы в бедренные артерии «метастазами». Y. Terada с соавт. (2000) считает, что миксомы сердца имеют потенциал для метастатического роста, и миксому кожи, появившуюся через 15 лет после удаления миксомы левого предсердия, называет метастатическим поражением.

Отдаленный прогноз хороший. Было только четыре летальных исхода (в среднем через три года) из 112 оперированных пациентов. Частота возвратных миксом левого предсердия не высокая (5 %), но в отдаленном послеоперационном периоде желательно регулярное проведение эхокардиографии. Это, особенно, касается молодых пациентов (L. Pinede et al., 2001).

Прогноз при злокачественных опухолях сердца пессимистический; 50 % пациентов умирают в течение шести месяцев. Очевидно, что только радикальная резекция опухоли - самая важная составляющая в комплексном лечении, определяющая длительность выживания пациентов. A. Hoffmeier с соавт. (2003) сообщили о двух пациентах, у которых радикальная резекция злокачественных опухолей сердца была достигнута только после эксплантации и последующей аутотрансплантации сердца.

1.14 Заключение

Таким образом, изучение непосредственных и отдаленных результатов в зависимости от морфологической дифференцировки новообразований является далеко неизученной задачей, что являлось целью настоящей работы.

В литературных источниках отсутствуют современные исследования, обобщающий большой клинический опыт оценки результатов хирургического лечения в зависимости от локализации миксом, их строения, размеров и мест прикрепления. Дискутируются и факторы риска возможных

дооперационных осложнений и их связь с видом опухоли, ее локализацией и размерами.

Нет единого мнения о видах доступов к полостям сердца при резекции опухолей, а так особенностях течения послеоперационного периода в зависимости от исходного состояния пациентов и наличия легочной гипертензии высоких степеней. Имеются только единичные сообщения о выполнении сочетанных операций таких как удаление опухоли в сочетании с АКШ или коррекцией врожденных пороков сердца, а так же результатов резекции опухолей с протезированием клапанов сердца. Как правило приводятся данные о структуре отдельнооперированных миксом, а анализ морфоструктуры, их распределение по большим статистикам отсутствует. Не полностью отражены в литературе и факторы риска развития осложнений послеоперационного периода и частота встречаемости рецидивов образований и сравнение структурных особенностей рецидивов миксом с первоначально удаленными опухолями.

Отсутствует единый подход к оптимальной хирургической тактике основанной на анализе изучения непосредственных и отдаленных результатах.

Все эти вопросы и явились основанием для проведения данного исследования.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика материала исследования.

Проведён ретроспективный анализ оперативно удалённых объёмных образований из полостей сердца в ФГБУ «Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ за 25 лет, в период с 1992 по 2017 годы. Всего за этот период оперировано 132 пациента. Количество оперированных больных в год колебалось от 3 до 13.

Средний возраст пациентов составил $54.0 \pm 15,43$ лет Мужчины 65 пациентов, что составили 49%, женщины 69 человек - 51%. Диагнозы направляющего учреждения распределились следующим образом: доброкачественное новообразование сердца – 115 пациентов (88%), тромб в полости сердца– 13 пациентов (9%), злокачественные новообразования – 4 чел. – 3%

Среди пациентов 15 (12%) имели врожденные пороки сердца в сочетании с опухолью. Они были представлены: открытым артериальным протоком у 4 больного (3,1%), двустворчатый аортальный клапаном у 7 больных (5,4%), дефектом межпредсердной перегородки у 4 больных (3,1%).

Так же 69 (60%) пациентов имели сопутствующие соматические заболевания: ишемическую болезнь сердца со стенотическим поражением коронарных артерий, сахарный диабет, гипертоническую болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких.

Ретроспективный анализ клинико-морфологических параллелей показал, что по своей морфологической структуре из 132 удаленных первичных новообразований сердца 115 оказались миксомами, в 8 препаратах диагностирован тромб разной степени организации. Злокачественных новообразований присутствовало только у 2 больных и были представлены саркомами сердца. Доброкачественные образования

отмечались у 7 больных и были представлены в 5 случаях фибромой, в 2 случаях липомой.

Учитывая редкую частоту встречаемости и малочисленность наблюдения, формирование групп сравнения не представляется возможным. В дальнейшем исследовании оценивались только группа пациентов с миксомами сердца.

2.2 Методы исследования

Обследование пациентов проходило в условиях кардиохирургического отделения и включало: сбор жалоб, анамнестических данных, лабораторные методы диагностики: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, исследование уровня интерлейкина-6, интерлейкина-2, антитела к фактору Виллебранта, электрокардиографию, эхокардиографию с цветным дуплексным сканированием, рентгенографию органов грудной клетки, спиральную компьютерную томографию с 3D реконструкцией, магнитно-резонансную томографию.

Сбор анамнеза начинался с уточнения наличия специфических жалоб пациентов. Особое внимание уделялось наличию одышки при физических нагрузках и в покое, болям в области сердца и грудной клетке, наличию удушья, общей слабости, наличию кратковременной потери сознания, кровохарканья, потеря в весе за короткий период времени. Анализируя полученные данным можно говорить о том, что самыми частыми жалобами пациентов были: одышка у 83% пациентов, общая слабость - 84% % пациентов, удушье – 38% пациентов.

Инструментальные методы обследования: ЭКГ. Запись электрокардиограммы проводилась на аппарате «Mingograph Siemens SIEREG» фирмы SIEMENS (Германия). Запись проводилась со скоростью 50 мм/с в трех стандартных, трех усиленных однополюсных отведениях от конечностей, а так же в шести стандартных грудных отведениях. Проводился анализ сердечного ритма, частоты сердечных сокращений, функций

возбудимости и проводимости миокарда, положение электрической оси сердца, степень гипертрофии миокарда различных камер сердца, наличие сердечных шумов. Как показал анализ ЭКГ, самыми частыми были изменения электрической оси сердца (в сторону камеры содержащей опухоль), наличие нарушений ритма сердца, нарушение проводимости, изменения частоты сердечных сокращений. Увеличение камер сердца: левого и правого предсердий

ЭХО-КГ. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате с двухмерной эхокардиографией и цветным дуплексным картированием. Полученные данные записывались на диск с последующим покадровым просмотром. По данным ЭХО-КГ оценивались следующие параметры: размер левого предсердия (передне-задний), размер правого желудочка (передне-задний), диаметра аорты и легочной артерии, характеристики левого желудочка (конечно-диастолический и конечно-систолический размеры, ударный объем, фракция изгнания), скорости кровотока в аорте и легочной артерии, наличие и степень легочной гипертензии наличие стеноза и недостаточности клапанного аппарата, наличие сопутствующей кардиальной патологии. Проводилось исследование положения опухоли, ее размера, формы, места прикрепления, подвижности, наличие обструкции кровотоку (Рисунок 1).



Рисунок 1. Двухмерное ЭХО-КГ. Миксома левого предсердия, пролабирующая в митральный клапан.

Полученные данные сравнивались с показателями нормы в зависимости от площади поверхности тела. Производилась оценка степени нарушения гемодинамики, а так же оценка послеоперационной динамики изменения размерных и скоростных показателей.

Анализ послеоперационных результатов проводилось с использованием ЭХО-КГ при котором, определялось отсутствие остатков опухоли в просвете полостей сердца, герметичность перегородок сердца, размеры полостей сердца, скоростные параметры в аорте и легочной артерии и наличие и степень легочной гипертензии.

Для наиболее точной диагностики опухоли сердца с 2007 года выполнялась спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография на аппарате Siemens Magnetom Harmony 1.0Т с последующей трехмерной реконструкцией изображения. Исследование выполнялось по методике объемного сканирования. Согласно протоколу измерялись: размеры опухоли, ее форма, место прикрепления, размеры полостей сердца, сократительная способность миокарда (Рисунок 2).

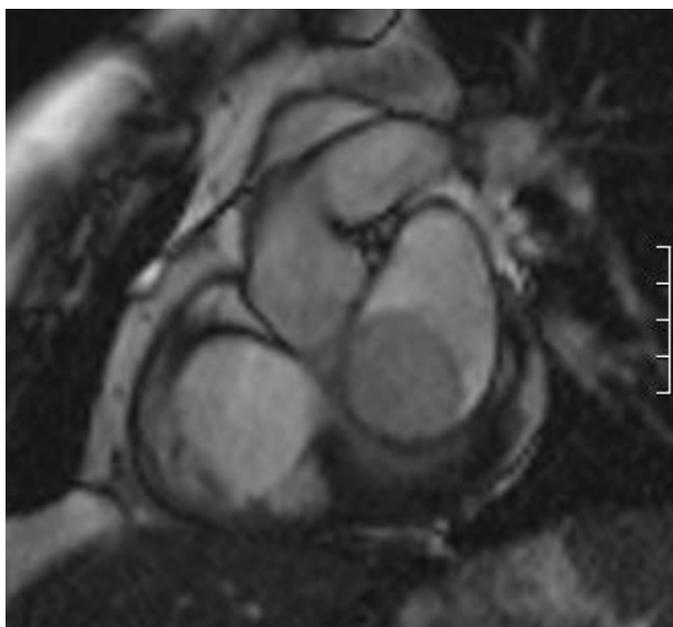


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография. Миксома левого предсердия

Согласно проведенным интраоперационным сравнительным измерениям размеров опухоли и ее формы магнитно-резонансная томография дает более точные размеры опухоли, место ее прикрепления, объем заполнения полости сердца, что дает, возможно, более точно определиться с хирургической тактикой: операционным доступом и местом рассечения перегородок или свободной стенки, зонами канюляции полых вен при локализации образования в правом предсердии. Это позволяет значительно снизить риск интраоперационной травматизации опухоли и как следствие эмболических осложнений.

Недостатком СКТ и МРТ является отсутствие возможности адекватной оценки нарушений гемодинамики, в частности определения степени легочной гипертензии.

Из этого следует вывод, что оба метода (ЭХО-КГ, МРТ и СКТ) являются неотъемлемой частью диагностики опухоли сердца.

Всем пациентам старше 45 лет выполнялась коронарография, для исключения стенотического поражения коронарных артерий и оценки степени васкуляризации опухоли (Рисунок 3).



**Рисунок 3. Коронарограмма правой коронарной артерии.
Васкуляризация миксомы левого предсердия**

2.3 Хирургическое лечение опухолей сердца.

Хирургическое лечение проводилось в операционной после многокомпонентного анестезиологического пособия. Во время операции проводится искусственная вентиляция легких с контролем частоты дыхания, мониторинг электрокардиограммы, артериального и венозного давления, кислотно-основного состояния крови. Оптимальным хирургическим доступом в нашем исследовании являлась срединная стернотомия. Затем выполнялась перикардотомия, наложение кисетных швов на аорту и полые вены. При локализации опухоли в правом предсердии наложение кисетных швов для венозных магистралей выполнялось, по возможности, вне зоны наличия образования, что исключит возможную его фрагментацию при постановке венозных магистралей аппарата искусственного кровообращения. Подключается аппарат искусственного кровообращения по схеме «аорта-полые вены». После начала искусственного кровообращения и охлаждения больного до 30-32 градусов, выполнялось наложение зажима на аорту и введение кардиopleгического раствора в корень аорты. После полной остановки сердца выполнялась атриотомия или вентрикулотомия. Выбор хирургической методики зависит от расположения опухоли, ее размеров, места прикрепления и отношения к клапанному аппарату. При локализации образования в правом предсердии разрез делается над проекцией опухоли, таким образом, чтоб можно было удалить ее единым блоком. При этом визуализируется место фиксации опухоли, которое удаляется вместе с эндокардом, отступя от края ножки не менее 5 мм. После удаления опухоли полость правого предсердия и правого желудочка многократно промывалась холодным физиологическим раствором и проводится визуальный осмотр для выявления возможных фрагментов опухоли и других очагов возможной ее локализации. При локализации новообразования в полости левого предсердия оптимальным доступом является – двухпредсердный. Если ножка миксомы фиксирована к овальной ямке, то на эту область со стороны правого предсердия накладываются держалка, тракция за которую поднимает

межпредсердную перегородку (Рисунок 4). Круговым разрезом отсекается МПП в области овальной ямки, отступя от края ножки 0,5 см. Если удалить образование через образовавшийся дефект невозможно, то производилось дозированное его расширение кверху от овальной ямки вплоть до свода предсердия.

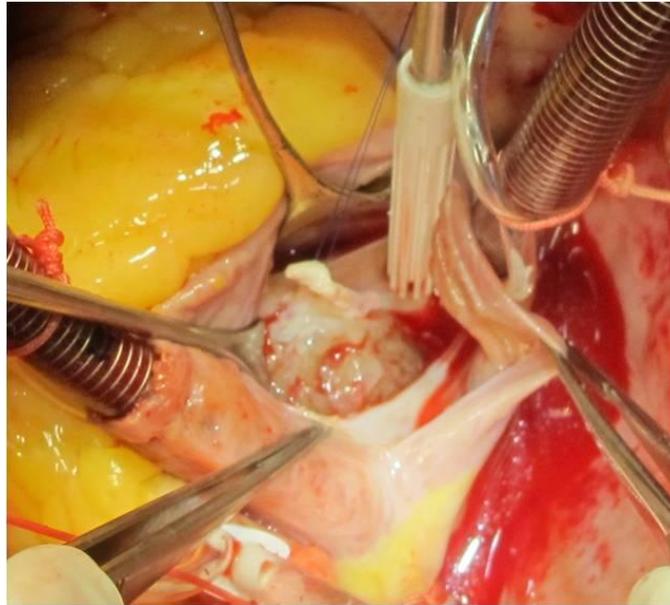


Рисунок 4. Техника удаления миксомы через межпредсердную перегородку

После удаления аналогично промывались и осматривались левые отделы сердца. Выполнялась пластика образовавшегося дефекта перегородки заплатой из ксеноперикарда, что является профилактикой развития деформаций и нарушений ритма сердца. У 47 больных в начале освоения данной проблемы выполняли ушивание межпредсердной перегородки.

После удаления выполняется макроскопическая оценка образования, его формы, размеры, особенности строения, консистенции. Разрезы на полостях сердца ушивались. Проводилась профилактика воздушной эмболии, согревание больного и снятие зажима с аорты. При стабильных показателях гемодинамики и ритма сердца отключался аппарат искусственного кровообращения.

Удаленную опухоль передавали в отделение патологической анатомии для гистологического и иммуногистохимического исследования.

После окончания оперативного вмешательства пациент переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии. Оценивалась степень нарушения кровообращения, необходимость кардиотонической поддержки и продолжения искусственной вентиляции легких. На протяжении последних лет в НМИЦ ТИО им. акад. В.И.Шумакова действует программа ранней активизации пациентов, направленная на восстановление функции самостоятельного дыхания в первые часы после окончания оперативного лечения, что направлено на профилактику развития легочных осложнений. Среди кардиотонической поддержки самым распространенным препаратом являлся домапин. Его применение потребовалось у 62% пациентов в раннем послеоперационном периоде в средней дозе $2,7 \pm 0,6$ мкг/кг/мин, диапазон составил от 1,5 до 6,5 мкг/кг/мин. Так же имело место применение добутрекса у 8% пациентов, а так же адреналина и норадреналина у 1,7 % пациентов каждый при проявлениях сосудистой недостаточности.

Анализ послеоперационных результатов проводился с использованием ЭКГ ЭХО-КГ.

По данным ЭКГ проводился анализ сердечного ритма, частоты сердечных сокращений, функций возбудимости и проводимости миокарда, изменение положения электрической оси сердца по сравнению с исходной, степень гипертрофии миокарда различных камер сердца, появление или регресс нарушений ритма сердца и нарушений проводимости.

По данным ЭХО-КГ определялось отсутствие остатков опухоли в просвете полостей сердца, герметичность перегородок сердца, размеры полостей сердца, скоростные параметры в аорте и легочной артерии, наличие и степень легочной гипертензии.

2.4 Морфологические методы исследования

Макроморфологические методы исследования. Определяли размеры и вес присланного операционного материала. Описывали цвет на поверхности и на разрезе, а также определяли консистенцию новообразований сердца. Для микроскопического исследования вырезали кусочки из разных отделов присланного материала.

Гистологические методы исследования. Образцы новообразований фиксировали в 10% забуференном формалине (рН 6,8-7), обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки, из которых готовили на микротоме фирмы Leica RM 2145 срезы толщиной 3 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином, проводили PAS-реакцию, и окраску трихромом по Массону.

Иммуногистохимические методы исследования. Использовали непрямой иммунопероксидазный метод на срезах, полученных из тех же парафиновых блоков, которые были использованы для гистологических методов. Для лучшей фиксации срезов, предметные стекла предварительно обрабатывали адгезивом (расвором Poly-L-Lysine, 0.1%). Моноклональные антитела фирмы Novocastra NCL-MB2 использовали для визуализации В-лимфоцитов, NCL-L-CD3-PS1 – Т-лимфоцитов, NCL-TRAF1 - фактора некроза опухолей (TNF), NCL-CD-25-305 – интерлейкина-2 (IL-2). С помощью поликлональных антител той же фирмы NCL-APAF1 определяли активирующий фактор протеазы апоптоза-1.

Демаскировку антигенов и проведение иммунопероксидазной реакции осуществляли согласно протоколу фирмы Novocastra.

Электронномикроскопическое исследование. Для электронномикроскопического исследования кусочки, иссеченные из присланного материала, измельчали до объема 0.5-1.0 мм³ в 2.0% забуференном растворе глутарового альдегида. В таком же растворе проводили фиксацию материала в течение суток. Постфиксацию осуществляли в 0.5%-ном растворе четырехоксида осмия. Кусочки

обезвоживали в спиртах восходящей крепости и ацетоне, а затем заливали в аралдит. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме "NOVA". Изучение препаратов проводили на микроскопе JEM - 100 (Япония).

2.5 Статистическая обработка результатов исследования

После завершения сбора материала, были Анализ и обработка данных проводились на компьютере с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ для расчетов IBM SPSS STATISTICS 20(IBM SPSS Ins., США). В качестве критериев оценки выборки использовался критерий Шапиро-Уилка. Анализы результатов представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SP), верхней и нижней границ 95-го доверительного интервала для параметрических и в виде медианы и интерквартильного размаха для непараметрических данных.

Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех критериев и тестов критический уровень зависимости принимался за 5%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

За период с 1992 по 2017 годы в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России было оперировано 115 пациента с миксомами сердца. Динамика количества хирургических операций по годам за указанный период представлен на рисунке 5:

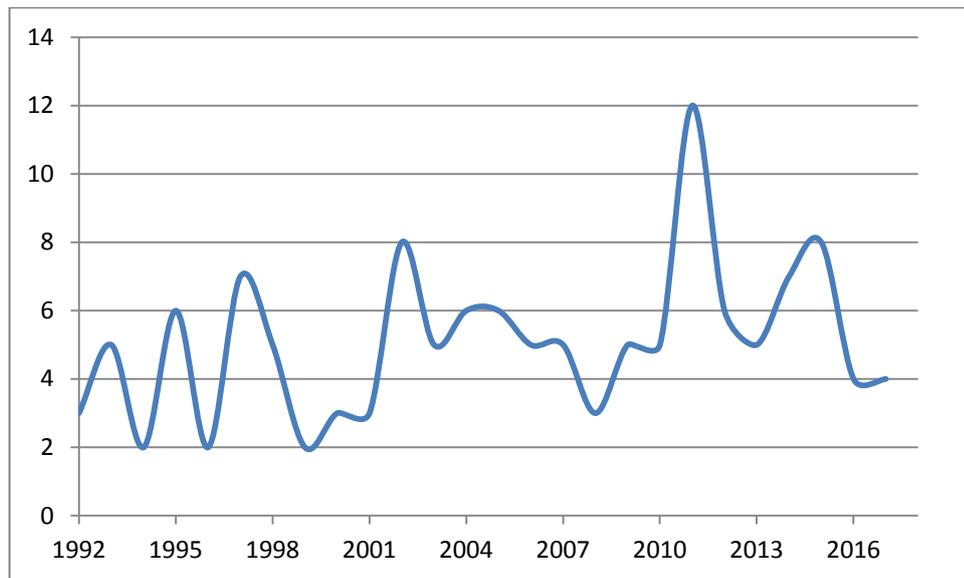


Рисунок 5. Динамика операций удаления миксом по годам выполнения (n=115)

3.1 Клиническая характеристика пациентов с миксомой сердца.

Средний возраст пациентов составил $57,0 \pm 13,52$ года и колебался от 8, до 77 лет. Среди оперированным пациентов было 6 детей в возрасте от 8 до 18 лет. Половая принадлежность распределилась следующим образом: мужчины (56 пациентов) что составляет 49%, женщины (59 пациентов) - 51%. Диагнозы направляющего учреждения распределились следующим образом: доброкачественное новообразование сердца – 107 пациентов (93%), тромб в полости сердца– 5 пациентов (4%), злокачественные новообразования – 3

чел. – 3%. Однако во всех наблюдениях, по данным морфологии, удаленные опухоли оказались миксомой.

Среди пациентов 15 (12%) имели врожденные пороки сердца в сочетании с опухолью. Они были представлены: открытым артериальным протоком у 4 больного (3,1%), двустворчатый аортальный клапаном у 7 больных (5,4%), дефектом межпредсердной перегородки у 4 больных (3,1%)(рисунок 6).

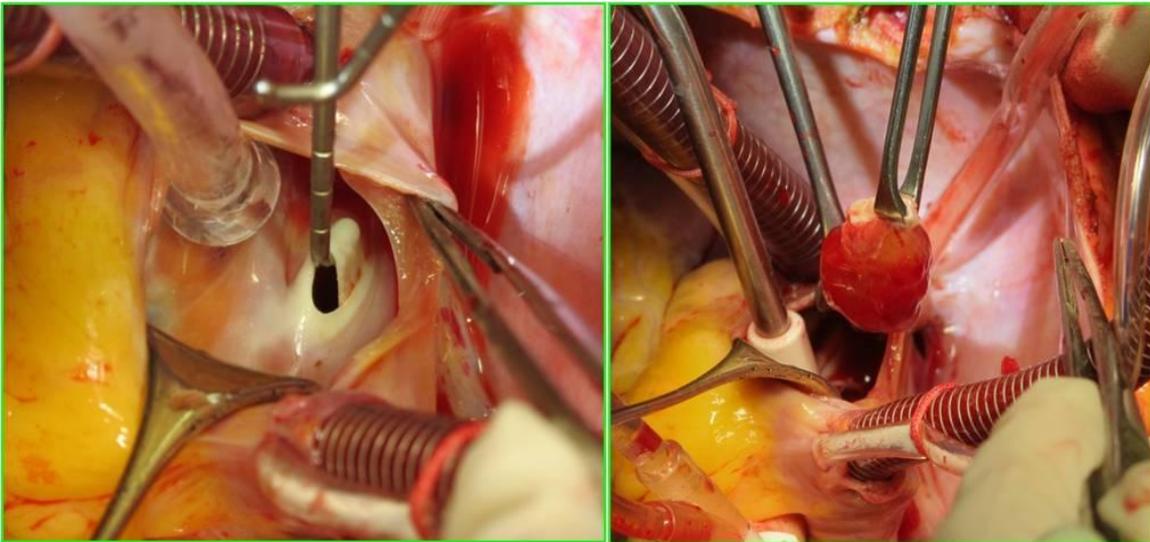


Рисунок 6 Сочетание миксомы левого предсердия с дефектом межпредсердной перегородки

Сопутствующие заболевания, в виде ишемической болезни сердца, сахарного диабета, гипертонической болезни, хронических обструктивных заболеваний легких, отмечались у 62 пациентов (54%), подобных заболеваний не отмечено у 53 пациентов (46%).

При поступлении пациенты предъявляли жалобы: на общую слабость – 108 пациентов (94%), на одышку – 99 пациентов (86%), на кратковременную потерю сознания – 20 пациентов (17%). Проведенная этим пациентам спиральная компьютерная томография выявила патологические изменения только у двух пациентов без наличия неврологического дефицита и синкопальные состояния очевидно были связаны с обструкцией кровотока на уровне митрального клапана миксомой. Удушье отмечалось у 45 пациентов

(39%), кровохарканье у 8 пациентов (7%). У этих пациентов была отмечена легочная гипертензия II – III степени. Лихорадка от 37,5 до 38 градусов отмечалась у 6 пациентов (5%), потеря веса у 3 пациентов (2%). Боли в области сердца отмечали у себя 12 пациентов. У этих больных на коронарографии были выявлены стенотические поражения коронарных артерий, потребовавших одномоментного выполнения аорто-коронарного шунтирования.

При осмотре обращали на себя внимание изменения цвета кожных покровов у 44 пациентов (38%), что могло косвенно свидетельствовать о наличии миксоидного синдрома, увеличение печени у 25 пациентов – 22%. периферические отеки у 22 пациентов (19%), асцит у 2 пациентов (1,8%).

3.2 Лабораторная диагностика

При проведении лабораторной диагностики в общем анализе крови анемия отсутствовала. Среднее количество эритроцитов составило 4.32 ± 0.52 млн. и колебалось от 3,12 млн. до 5,71 млн., уровень гемоглобина составлял 140.0 ± 17.43 г/л (минимальный уровень – 92г/л, максимальный – 175г/л), уровень гематокрита составлял $41.3 \pm 3.45\%$ и варьировался в пределах от 30,8 до 48,6%, уровень лейкоцитов составлял 7.1 ± 2.55 тыс. и колебался от 3,7 тыс., до 19,6тыс., уровень тромбоцитов составлял 244.0 ± 60.92 и показатели изменялись от 71 до – 406, уровень СОЭ: средний - 13.0 ± 13.26 мм, минимальный – 2мм, максимальный – 77мм.

Уровень С-реактивный белка составил 3.0 ± 11.50 и колебался от 0 до 96; уровень прокальцитонина определялся от 0,98 до 189, в среднем 94.55 ± 133.57 ; уровень общего белка составил – 77.25 ± 6.65 и варьировался от 50,9 до 93,9; альбумин – 42.0 ± 3.26 , (минимальный – 38,9, максимальный – 48,7); уровень АСТ: средний – 22.0 ± 20.02 минимальный – 6,1, максимальный – 101; уровень АЛТ составил 21.0 ± 23.8 и колебался от 6 до 218; средний уровень фибриногена – 4285.0 ± 1323.88 , минимальный – 2098, максимальный – 8890

В миксомах сердца наблюдается экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия, которая отсутствует в тканях предсердий и межпредсердной перегородки. Примечательно, что чем выше экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия, тем меньше размер опухоли. Продукция в миксомах сердца фактора роста сосудистого эндотелия способствует ангиогенезу в опухолях.

Установлено, что миксома сердца продуцирует интерликин – 6. Конституциональные симптомы связаны с действием этого цитокина. Было проведено исследование на 15 пациента по определению уровня интерликина в до и послеоперационном периоде. По результатам проведенного нами анализа уровень интерликина – 6 до удаления опухоли колебался от 6,1 до 7,4 мг/мл, а после операции от 2,8 до 4,1. мг/мл. Установлено, что именно незрелые мезенхимальные клетки способствует секреции интерликина – 6, поэтому именно эти клетки играют основную роль в воспалении и патогенезе кардиальной миксомы.

3.3 Инструментальная диагностика миксом сердца

По данным ЭКГ при поступлении синусовый ритм отмечался у 99 пациентов (86%), мерцательная аритмия у 16 пациентов (14%). Средний уровень ЧСС -78.0 ± 13.55 и колебался от 47 до 126 ударов в минуту.

Электрическая ось сердца при поступлении имела следующие характеристики: отклонение влево у 51 пациентов (44%), отклонение вправо у 12 пациентов (11%), горизонтальное положение отмечалось у 12 пациентов (10%), вертикальное положение у 8 пациентов (7%), нормальное положение у 32 пациентов (28%).

Нарушение проводимости были представлены в виде: АВБ (I ст.) у 4 больных (4%), БПНПГ у 20 больных (17%), БПВЛНПГ у 7 больных (5,5%), нарушений не отмечалось у 84 больных и это 73% от общего числа.

Нарушения ритма такие как: тахикардия отмечалась у 2 пациентов (2%), наджелудочковая экстрасистолия у 9 пациентов (8%), желудочковая

экстрасистолия у 1 пациента (0,8%), мерцательная аритмия у 13 пациентов (11.6%).

По данным ЭХО-КГ:

Размер левого предсердия (ЛП) (передне-задний) составил в среднем 4.35 ± 0.93 см. и колебался от 2,5 см. до 6,8 см; передне-задний размер правого желудочка (ПЖ) составил 2.9 ± 0.69 см (от 1,8см. до 6 см.); размер правого предсердия (ПП) (передне-задний) имел следующий диапазон значений: средний показатель - 3.10 ± 0.43 см., минимальный – 2,1см, максимальный – 4,1см. Показатели измерения левого желудочка (ЛЖ) распределились следующим образом: конечный диастолический размер (КДР): средний показатель – 5.00 ± 0.64 см, минимальный – 3,5 см, максимальный – 7,1 см; конечный систолический размер (КСР) средний показатель – 3.20 ± 0.73 см, минимальный – 2,1 см, максимальный – 6,4 см; конечный диастолический объем (КДО) средний показатель – 120.0 ± 38.02 мл, минимальный – 51 мл, максимальный – 257 мл; ударный объем (УО) средний показатель – 76.0 ± 19.81 мл, минимальный – 36 мл, максимальный – 158 мл; фракция изгнания (ФИ) средний показатель – 66.0 ± 7.61 %, минимальный – 30%, максимальный – 80%. При этом низкой фракцией изгнания левого желудочка (менее 45%) характеризовались пациенты с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) отмечено у 4 пациентов (2,5%), гипертрофия задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) отмечена у 1 пациента (0,8%). У этих пациентов сопутствующим заболеванием была гипертоническая болезнь. Легочная гипертензия, причиной которой была обструкция кровотока миксомой на уровне митрального клапана отмечена у 74 пациентов (64,4%); из них I степень у 25 больных (33,8%), II степень у 36 больных (48,7%), III степень у 13 пациентов (17,6%).

При оценке функционирования клапанного аппарате регургитация на трикуспидальном клапане диагностирована у 31 больных (27%). При этом все эти пациенты имели легочную гипертензию II-III степени. Среди этих

пациентов I степень недостаточности имели 20 больных, II ст. – 11 больных; регургитация на митральном клапане отмечалась у 18 больных (16%). Клапанной патологии не отмечалось у 65 больных (57%). Регургитация на митральном клапане имела следующие характеристики: I ст. определялась у 6 больных, II ст. у 11 больных, III ст. у 2 больных.

Локализация опухолей, по данным Эхо-КГ, распределилось следующим образом: в левом предсердии опухоль диагностирована у 105 пациентов (91%), в правом предсердии у 10 пациентов (9%), в левом желудочке опухоль отмечена у 1 пациента и она была в сочетании с опухолью левого предсердия.

Размеры опухолей имели следующие характеристики: Длина опухоли в среднем составила 4.0 ± 1.70 см и колебалась от 0,8 см до 9,2 см; ширина опухоли 3.60 ± 1.46 см, (от 0,9 см до 8,3 см); диаметр опухоли в среднем составил 4.0 ± 1.02 см, минимальный размер 1,7 см., максимальный размер 5 см.

По форме все опухоли распределились на: овоидную у 105 пациентов (91%), дольчатую у 7 пациентов (6,3%) и ворсинчатую у 3 больных (2,7%).

Опухоль была фиксирована к следующим структурам сердца: к межпредсердной перегородке у 105 пациентов (91%), к межжелудочковой перегородке у 1 пациентов (1%), к свободной стенке камеры сердца у 9 пациентов (8%).

Подвижность опухоли (наличие ножки) диагностировано у 106 больных (92%), фиксированная опухоль определялась только у 9 больных (8%).

Выраженная обструкция кровотоку опухолью отмечалась у 83 пациента (72%), опухоль не создавала обструкции у 32 больных (28%), как правило, обструкции подвергались атрио-вентрикулярные клапаны (у 30 пациентов).

Всем пациентам, достигшим возраста 45 лет (74 пациента (64%)) проводилась диагностическая коронарография. Стенотическое поражение коронарных артерий, требующее хирургического лечения, выявлено у 12

пациентов (11%). В одном наблюдении выявлена хорошо васкуляризированная опухоль левого предсердия.

Магнитно-резонансная томография органов грудной клетки (МРТ ОГК) была выполнена у 23 больных и представила следующие результаты исследования пациентов: ЛП имело средний показатель 4.60 ± 0.83 см и колебалось от 2,7 см. до 5,9 см; средний размер ПЖ составил 3.2 ± 0.85 см, минимальный – 2,2 см, максимальный – 5,2 см; размер ПП варьировался от 3,1 см до 6,2 см и имело средний показатель – 4.10 ± 0.8 см; средний показатель КДР ЛЖ составил 4.90 ± 0.95 см, минимальный размер – 3,3 см, максимальный размер – 7,7 см; КСР ЛЖ определялся в диапазоне от 2,3 см до 7,3 см, а средний показатель составил 2.9 ± 1.04 см.

Длина опухоли колебалась от 1,1 см. до 8,2 см. и имела средний показатель – $4,70 \pm 1,78$ см.; диапазон размера ширины опухоли колебался от 1,0 см до 7,6 см, а в среднем составил $3,80 \pm 2,0$ см.; высота опухоли имела средний показатель $3,75 \pm 1,38$ см, минимальное значение 1,0 см, максимальное значение 5,8 см; в среднем диаметр опухоли составил $4,3 \pm 1,41$ см и колебался от 3,0 см до 5,0 см. Опухоли по форме распределились следующим образом: овоидная определялась у 22 пациентов, дольчатая у 1 пациентов. Опухоль была фиксирована: к МПП у 21 пациентов, свободной стенке камеры сердца у 2 пациентов.

Наличие ножки опухоли и, следовательно, ее подвижность определялось у 19 пациентов, фиксированная опухоль отмечена у 4 пациентов.

Наличие эмболического синдрома было диагностировано у 4 больных (3,2%). Он имел следующие характеристики: эмболия сосудов головного мозга у 2 человек (1,6%); эмболизация периферических сосудов у 2 человек (1,6%).

3.4 Особенности хирургического лечения первичных миксом сердца

Пациентам были проведены следующие виды хирургического лечения: изолированное удаление опухоли проведено 43 больному (37%). В основном эти операции выполнялись на начальном этапе освоения проблемы до 1998 года. Удаление опухоли + пластика перегородки проведено 41 больным (36%), удаление опухоли + пл. клапана – 6 больным (5%), удаление опухоли + протезирование клапана – 13 больным (11%), удаление опухоли + АКШ было проведено у 12 больных (11%).

Хирургический доступ осуществлялся: через ЛП у 80 пациента (72%), через ПП у 35 пациентов (28%).

Среднее значение времени операции составило $187,0 \pm 94,98$ мин и колебалось от 95 мин. до 769 мин.

Время искусственного кровообращения имело следующий диапазон значений: минимальное значение составило 19 мин, максимальное – 247 мин., среднее значение $55,0 \pm 49,23$ мин. Ишемия миокарда составила в среднем $29,0 \pm 35,46$ мин, и варьировалось от 0 до 157 мин. Удаление миксом правого предсердия выполнялось на работающем сердце в условиях искусственного кровообращения. Минимальная температура тела во время операции имела среднее значение $32,4 \pm 3,60$ градусов и колебалась от 22 градусов до 36,4 градусов.

Опухоль имела следующие интраоперационные характеристики: длина составила $5,0 \pm 2,08$ см. и колебался от 1,5 см до 10,0 см; ширина опухоли варьировалась от 1,0 до 10,0 см., а средний показатель составил $4,00 \pm 1,99$ см; высота опухоли в среднем составила $4,00 \pm 1,39$ см, минимальный показатель – 2,0 см, максимальный показатель – 6,0 см; диаметр опухоли колебался от 1,0 до 10,0 см, а в среднем составил $5,0 \pm 2,62$ см.

Интраоперационно опухоли имела овоидную форму у 99 пациентов (86%), дольчатую у 13 пациентов (12%), ворсинчатую у 3 пациентов (2%). При вскрытии полостей сердца место фиксации определялось: к МПП у 102 пациентов (84%), к МЖП у 2 пациентов (2%), к створкам митрального клапана (МК) у 1 пациента (0,6%), к свободной стенке камер сердца у 10 пациентов (13%). Наличие ножки опухоли диагностировано у 104 пациентов (90%). По консистенции опухоли имели следующие показатели: плотная опухоль диагностирована у 74 пациентов (64%), желеобразная у 27 пациентов (23%) (Рисунок 7), неорганизованная у 14 пациентов (13%).



Рисунок 7. Желеобразная миксома левого предсердия, удаленная с ножкой

Сравнительная характеристика размеров опухолей на этапе диагностики и оперативного лечения представлена в таблице 1.

Таблица 1.

**Сравнительная характеристика размеров опухолей на этапе
диагностики и оперативного лечения (n - 115)**

Показатель		ЭХО-КГ (n=115)	СКТ и МРТ 2007 г. (n=23)	Интраоперационные данные (n=115)
Размер	Длина опухоли (см)	4,0 ± 1,7	4,7 ± 1,78	5,0 ± 2,08*
	Ширина (см)	3,6 ± 1,46	3,8 ± 2,0	4,0 ± 1,99*
	Высота (см)	3,2±1,27	3,75 ± 1,38	4,0 ± 1,39*
	Диаметр (см)	4,0 ± 1,02	4,3 ± 1,41	5,0 ± 2,62*
Диаметр ножки опухоли		1,5±0,6	1,8±0,7	1,6±0,9*
Форма	Овоидная (%)	91	94	86*
	Ворсинчатая (%)	2,7	1	2*
	Дольчатая (%)	6,3	5	12*

*P>0,05

Сравнивая результаты оценки размеров и консистенции миксом оцененные интраоперационно и методами инструментальной диагностики, таких как ЭХО-КГ и МСКТ достоверной разницы получено не было. Расхождение размеров укладывались в ошибку метода (не более 6-8 мм) и не влияли на тактику оперативного лечения. Таким образом, неинвазивные методы исследования, такие как ЭХО-КГ и МСКТ являются высоко достоверными в оценке не только локализации опухолей, но и их анатомических особенностей (размеры, место крепления к полостям сердца,

наличие ножки, подвижность). На основании их заключения можно не только планировать тактику хирургического лечения (доступ, объем резекции), но и предположить тип первичного новообразования.

3.5 Характеристика послеоперационного периода

В наличии кардиотонической поддержки к концу операции не нуждались 33 пациента (29%), была необходима 82 (71%) пациентам. Применялись следующие препараты: допмин у 69 пациентов (82%) в средней дозе $2,7 \pm 0,6$ мкг/кг/мин, диапазон составил от 1,5 до 6,5 мкг/кг/мин; добутрекс у 12 пациентов (14%), в средней дозе $3,1 \pm 0,8$ мкг/кг/мин, показатель колебался от 1,5 до 7,5 мкг/кг/мин; адреналин у 1 чел. (1,7%) дозировка которого колебалась от 20 до 300 нг/кг/мин и в среднем составила $160 \pm 27,4$ нг/кг/мин; норадреналин у 2 чел. (2,7%), в среднем применялся в дозировке $190 \pm 29,1$ нг/кг/мин, и колебания дозировки составляли от 50 нг/кг/мин до 350 нг/кг/мин.

Искусственная вентиляция легких в послеоперационном периоде характеризовалась следующими временными показателями: средний $39,4 \pm 11,3$ мин, минимальное – 13 мин, максимальное – 136 мин. Максимальное по продолжительности ИВЛ 20160 минут отмечено у одного больного и была связано с развитием в раннем послеоперационном периоде полиорганной недостаточности, что потребовало применения методов вспомогательного кровообращения, экстракорпоральных методов детоксикации и продленной искусственной вентиляции легких.

В связи с ускоренным темпом отделяемого по страховочным дренажам рестернотомия в первые послеоперационные сутки потребовалась 3 пациентам (2,3%). Источник кровотечения был обнаружен у 2 пациентов. В одном случае он представлял собой кровоточащий сосуд ложа внутренней грудной артерии у пациента с сочетанной операцией - удаление миксомы + АКШ, в другом источником явился несостоятельный кисетный шов места канюляции нижней полой вены.

Госпитальная летальность составила 4 пациента (3,5%) и была связана с развитием аритмогенной недостаточности у 1 больного, острой миокардиальной недостаточностью у 2 больных и развитием полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у 1 больного.

Все летальные исходы отмечены у пациентов с сочетанными операциями – протезирование митрального клапана у 3 больных и у одного больного удаление миксомы сочеталась с АКШ по поводу сопутствующей ишемической болезни сердца.

Таким образом, факторами риска госпитальной летальности являются наличие сопутствующей патологии митрального клапана требующей его коррекции и сопутствующая ишемическая болезнь сердца со стенотическим поражением коронарных сосудов, диктующая необходимость одновременно с удалением опухоли выполнения АКШ.

В раннем послеоперационном периоде у пациентов были диагностированы следующие нелетальные осложнения: гиповентиляция нижней доли правого легкое у 3 больных, гиповентиляция нижней доли левого легкое у 2 больных, средней доли у 3 больных.

Ателектаз нижней доли правого легкого диагностирован у 3 больных.

Пневмония нижней доли правого легкого у 4 больных, пневмония нижней доли левого легкого диагностировано у 1 больных.

Гидроторакс выявлен у 6 человек. Средний объем удаленной при пункции жидкости в плевральных полостях составил 600 ± 180 мл, минимальный - 200 мл, максимальный – 1300 мл.

Пневмоторакс диагностирован у 1 человека. Дренирование и эвакуация воздуха проводилась в течение 2 суток.

Развитие легочных осложнений напрямую зависит от длительности проведения искусственной вентиляции легких. Длительность ИВЛ более 300 минут в послеоперационном периоде повышает риск развития осложнений на 50 %.

Развитие послеоперационного поражения солидных органов имела следующие характеристики: печеночная недостаточность у 6 пациентов – (4%); почечная недостаточность у 8 пациентов (7%); реактивный панкреатит у 6 пациентов (5%). Как правило, развитие поражения данных органов входило в комплекс проявления полиорганной недостаточности.

Дополнительная стимуляция диуреза в раннем послеоперационном периоде потребовалась у 17 пациентов. В качестве основного диуретического средства применялся фуросемид (лазикс). Средняя суточная дозировка составила $80 \pm 11,6$ мг, минимальная – 10 мг, максимальная – 220 мг.

Послеоперационный госпитальный период составил в среднем $13,0 \pm 5,8$ дней и колебался от 5 до 36 дня.

Первичное заживление раны диагностировано у 106 пациентов (95%), вторично у 6 пациентов (4,8%). Вторичное заживление раны связано с развитием инфекционных воспалительных процессов в послеоперационной ране.

Средний показатель койкодня до операции составил $6,0 \pm 3,55$, и этот показатель варьировался от 1 до 37.

Период нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии при неосложненном течении послеоперационного периода составил в среднем $2,0 \pm 0,91$ дней и колебался от 1 до 4 дней. При наличии осложненного течения послеоперационного периода, связанного с проявлениями дыхательной и сердечной недостаточности, длительность пребывания составила в среднем $8,0 \pm 2,1$ дня.

Период нахождения после операции в профильном отделении при отсутствии осложнений составил в среднем $7,0 \pm 2,4$ дней, минимальное значение составило – 5 дней, максимальное – 12 дней. При наличии осложнений период составлял в среднем $10 \pm 3,7$ дней

Среднее количество койкоднев пребывания в клинике составило $20,0 \pm 8,22$, минимальное – 4, максимальное – 57.

Всем пациентам перед выпиской из стационара проводили контрольное обследование:

По данным ЭКГ при выписке: синусовый ритм отмечен у 89 пациентов (79%), узловой ритм в первые дни после операции у 5 пациентов (4%), в последующие дни у всех пациентов отмечалось восстановление синусового ритма, мерцательная аритмия у 16 пациентов (13,8%).

Электрическая ось сердца имела следующие характеристики: отклонение влево у 44 пациентов (43%), отклонение вправо у 6 пациентов (5,5%), горизонтальное положение у 7 пациентов (7%), вертикальное положение у 8 пациентов (7,8%), нормальное положение у 36 человек (36%).

Нарушение проводимости представлены в виде синатриальной блокады у 6 пациента (6,6%), атрио-вентрикулярной блокады у 8 пациентов (7%), блокады правой ножки пучка Гиса у 14 пациентов (12%), блокада левой ножки пучка Гиса у 9 пациентов (7%).

Были диагностированы следующие нарушения ритма: наджелудочковая экстрасистолия у 8 пациентов (7%), желудочковая экстрасистолия у 3 пациентов (2,7%), мерцательная аритмия у 9 пациентов (8%).

Эхо-КГ при выписке представлена следующими параметрами и характеристиками: средний показатель ЛП составил $3,8 \pm 0,84$ см, и колебался от 2,2 см до 6,7 см; ПЖ имел средний показатель $2,8 \pm 0,41$ см и диапазон значений от 1,7 см до 5,5 см; размер ПП колебался от 2,4 см до 5,5 см. и имел средний показатель – $3,4 \pm 0,47$ см; КДР ЛЖ имел средний показатель – $4,8 \pm 0,61$ см и колебался от 3,7 см до 6,9 см; КСР ЛЖ имел средний показатель – $3,2 \pm 8,17$ см и колебался от 2,1 см до 88,0; средний показатель КДО ЛЖ составил $112,0 \pm 36,87$ мл, минимальное значение – 5,8 мл, максимальное значение – 245 мл; ЛЖ УО варьировался от 41,0 до 138 мл и в среднем составил $72,0 \pm 18,72$ мл; ФИ имела средний показатель – $65,0 \pm 6,65\%$ и колебалась от 38,0 до 80%.

Легочная гипертензия на момент выписки имела следующие характеристики: I степень наблюдалась у 37 пациентов (32%), II ст. – 33 пациентов.(29%) III степень – у 12 пациентов (10%). Легочной гипертензии не отмечено у 33 пациентов (29%). Динамика изменения размерных показателей сердца представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Динамика изменения размерных показателей сердца

Показатель	Исходная ЭХО-КГ до операции	Контрольная ЭХО-КГ перед выпиской	P
ЛП (см)	4,35 ± 0,93	3,8 ± 0,84	<0.01
ПЖ (см)	2,9 ± 0,69	2,8 ± 0,51	>0.05
ПП (см)	3,1 ± 0,43	3,4 ± 0,47	>0.05
КДР ЛЖ (см)	5,0 ± 0,64	4,8 ± 0,61	>0.05
КСР ЛЖ (см)	3,2 ± 0,73	3,2 ± 8,17	>0.05
КДО ЛЖ (см)	120,0 ± 38,02	112,0 ± 36,87	>0.05
ЛЖ УО (см)	76,0 ± 19,81	72,0 ± 18,72	>0.05
ФИ (%)	66,0 ± 7,61	65,0 ± 6,65	>0.05
Давление в ЛА:			
0 ст. (%)	36	29	>0.05
I ст. (%)	22	32	>0.05
II ст. (%)	31	29	>0.05
III ст. (%)	11	10	>0.05

Таким образом, несмотря на радикальность выполненного оперативного лечения в госпитальном периоде по данным ЭХО-КГ достоверной динамики размеров полостей сердца не было. Единственным показателем, который достоверно уменьшился ($P < 0.01$), является передне-задний размер левого предсердия, который сократился с $4,35 \pm 0,93$ до $3,8 \pm 0,84$ см после удаления миксомы левого предсердия.

Характеристика осложнений периода нахождения в профильном отделении была представлена выпотным плевритом у 2 пациентов (1,7%), развитием нарушений ритма у 14 пациентов (11%), несостоятельностью грудины у 1 пациента (0,6%).

3.6 Рецидивы миксом левого предсердия

Изучение отдаленных результатов на предмет выявления рецидивов опухоли показало, что из всех пациентов, оперированных по поводу миксом сердца, рецидив был диагностирован у двух больных (1,7%) после резекции миксомы левого предсердия: через шесть лет в одном случае, а в другом - через три года и три месяца после первой операции. Ниже приводим описание этих двух наблюдений.

Наблюдение № 1. Больной Т., в возрасте 60 лет, обратился за медицинской помощью по поводу появившейся одышки и кровохарканья. При прохождении обследования выявлена опухоль левого предсердия. 01 марта 1996 года произведено удаление миксомы левого предсердия доступом через левое предсердие. Опухоль овоидной формы, размерами 3,5 x 7 см. Опухоль удалена вместе с ножкой. Резекция перегородки не проводилась. Межпредсердная перегородка была ушита непрерывным швом. Через шесть лет в связи с вновь появившимися жалобами обратился в клинику. При выполнении ЭХО-КГ был выявлен рецидив опухоли сердца. В левом предсердии определялось округлое образование диаметром 5 см, фиксированная к межпредсердной перегородке. 16 мая 2002 года проведена операция, при которой проведено удаление рыхлой опухоли левого

предсердия, которая в связи с большими размерами удалена фрагментарно, удалили часть межпредсердной перегородки в области ножки опухоли с последующей пластикой дефекта заплатой из ксеноперикарда. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Результаты макроскопического исследования. Четыре фрагмента опухолевидного образования, общей массой 65 г. Наибольший фрагмент был размерами 5x4x3 см, а наименьший - 1,5x1x1 см. Поверхность фрагментов имела вид «цветной капусты», студневидной консистенции, серовато-белесоватого цвета с участками тёмно-вишнёвого цвета. Ножка представляла собой плотную ткань, белесоватого цвета, округлой формы. На разрезе все четыре фрагмента - бурого цвета, мягкой консистенции.

Результаты гистологического исследования. Опухоль представлена мукоидным веществом, в котором чётко различаются миксомные клетки, фибробласты, очаги кровоизлияний, сидерофаги. Также определяется большое количество мелких сосудов. В центральной части миксомы обнаружены железистые структуры из опухолевых клеток с мукоидным веществом в просвете. Наблюдается очаговая лимфоидноклеточная инфильтрация. Это могло быть связано с возможным бурным ростом образования и его инфицированием. Непосредственно в ножке визуализируются дистрофически изменённые кардиомиоциты, местами перемежающиеся с фиброзной тканью и прослойками жировой клетчатки. В удалённом фрагменте межпредсердной перегородки - атрофия кардиомиоцитов и склероз интерстиция.

Патологоанатомический диагноз. Рецидив миксомы левого предсердия. Морфологическая картина была полностью идентична исследованиям опухоли удаленной в процессе первой операции.

Наблюдение № 2. Второй больной М. 44 лет, проходил обследование в эндокринологической отделении по поводу сахарного диабета. При выполнении ЭХО-КГ, как случайная находка, выявлены опухоли в левом и правом предсердии. Так же было подтверждено наличие ишемической

болезни сердца. Рекомендовано оперативное лечение. Операция по удалению опухолей вместе с участками межпредсердной перегородки и маммарокоронарный анастомоз с ПМЖВ была выполнена 29 октября 2008 года. Клинический диагноз: ИБС безболевого форма. Миксомы левого и правого предсердий. Однако гистологическое исследование подтвердило диагноз миксомы только в левом предсердии, а удалённое образование из правого предсердия представляло собой красный тромб (рисунок 8).

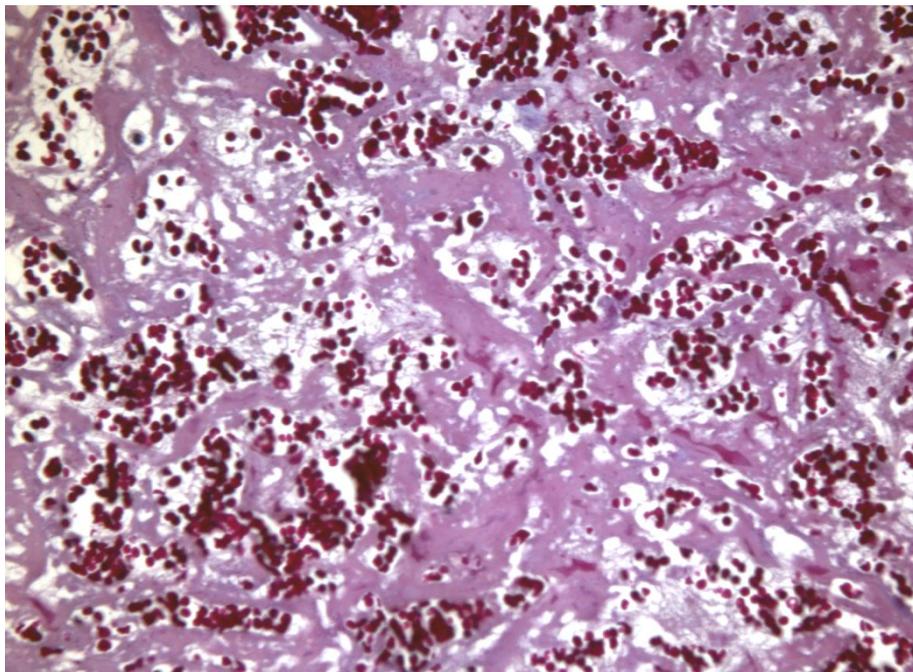


Рисунок 8 . Больной М., 44 года. Красный тромб правого предсердия.

Окраска по Массону. Ув. микроскопа x400.

Через три года и три месяца при выполнении контрольного обследования выявлен рецидив миксомы. По данным коронарографии поражения коронарных артерий не выявлено. 16.02.2012 г. была выполнена повторная операция: удаление множественных миксом левого предсердия также с участком межпредсердной перегородки и протезирование митрального клапана в связи с комбинированным пороком и вовлечением задней створки в опухолевый процесс. При макроскопической оценке удаленных образований: опухолевые образования студневидной

консистенции, пестрого вида серого цвета с бурыми и темно-вишневыми участками размерами от 2 до 4 сантиметров. Створки митрального клапана утолщены, хорды миксоидной консистенции, серого цвета

Результаты гистологического исследования. Опухолевая ткань представлена овально-округлыми отростчатыми клетками с крупными овальными гиперхромными ядрами, разделены большим количеством гомогенного эозинофильного основного вещества. Клетки расположены рыхло, малочисленными гнездами (рисунок 9). Множественные капилляры сформированы набухшим эндотелием. Участки кровоизлияний. Морфологическая характеристика клеток полностью соответствовала первичной опухоли. Фрагмент стенки межпредсердной перегородки с выраженной дистрофией и баллонной вакуолизацией кардиомиоцитов. В створках митрального клапана явления диффузно-очагового склероза, местами имеется разволокнение и набухание волокон.

Патологоанатомический диагноз. Миксома сердца. Склероз створок митрального клапана.

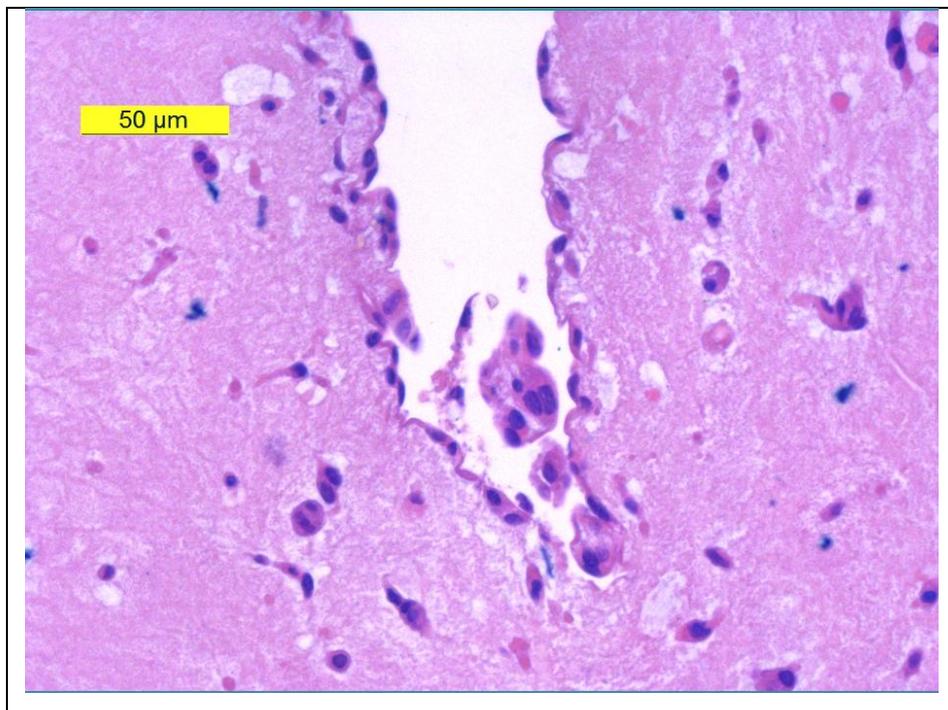


Рисунок 9. Больной М., 47 лет. Рецидив миксомы левого предсердия.

Окраска по Массону. Ув. микроскопа x400.

3.7 Заключение

Проведенный анализ данных госпитального периода у пациентов с миксомами сердца показал несоответствие диагнозов направившего учреждения с диагнозом установленным по данным гистологического исследования у 8 (7%) пациентов из 115. При обследовании были выявлены сопутствующие врожденные пороки сердца (ДМПП, ОАП) и наличие ишемической болезни сердца, что потребовало, в дальнейшем, сочетанных хирургических вмешательств - устранение ВПС и АКШ.

Проявления миксоидного синдрома отмечено у 38 пациентов и выразалось пигментацией кожных покровов. Дополнительно обращали внимание на воспалительные тесты, такие как С-реактивный белок и уровень интерликина 2 и 6.

Помимо лабораторных показателей, анализировали данные ЭКГ, ЭХО-КГ, СКТ и МРТ. Ультразвуковая диагностика, а так же результаты СКТ и МРТ дают объективную картину, характеризующую объемные образования и такие параметры как размеры опухоли, зоны ее фиксации, размеры ножки, подвижность новообразования, его отношение к атрио-вентрикулярному клапану. При этом достоверных различий в показателях этих методов между собой не выявлено.

Из 115 пациентов у 106 опухоль была подвижна, а в остальных наблюдениях плотно фиксирована к камере сердца. При этом обструкция кровотоку через атрио-вентрикулярный клапан отмечена у 72 % пациентов(83 больных).

Для выявления возможного стенотического поражения коронарных сосудов у больных старше 45 лет выполнялась коронарография, которая показала необходимость выполнения коронарного шунтирования у 11 % обследованных, а в одном случае диагностирована хорошо васкуляризированная опухоль левого предсердия.

Все пациенты были оперированы в условиях искусственного кровообращения. При этом у пациентов с опухолью в правом предсердии (10

больных) ее удаляли без пережатия аорты, а при локализации в левом предсердии использовали кардиоплегию.

Сравнивая размеры удаленных миксом с таковыми оцененными по данным ЭХО-КГ и МРТ надо отметить, что МРТ дает результаты максимально приближенные к интраоперационным.

Госпитальная летальность составила 3,5 % и была отмечена у 4 пациентов, которым выполнялась сочетанная операция с выполнением АКШ у 1 больного и у 3 пациентов, которым выполнено протезирование митрального клапана.

Особенностью пациентов с исходной легочной гипертензией является достоверное отсутствие ее динамики в госпитальном периоде, что свидетельствует о закреплении повышенного сосудистого тонуса сосудов малого круга кровообращения, несмотря на выполненное радикальное лечение. Этот факт требует дальнейшей оценки и изучения динамики в отдаленном послеоперационном периоде.

Рецидивы заболевания с образованием миксом в левых отделах сердца отмечен у 2 больных со сроком 4 и 6 лет после удаления первичной опухоли. При этом морфологическая картина удаленных опухолей при повторной операции была абсолютно идентичной с первичным оперативным вмешательством.

Глава 4

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКСОМ СЕРДЦА

4.1. Макроморфологическая характеристика

Макроскопически миксомы сердца были трёх типов:

1 тип) в виде одного округлого узла с гладкой капсулой (рисунок 10);

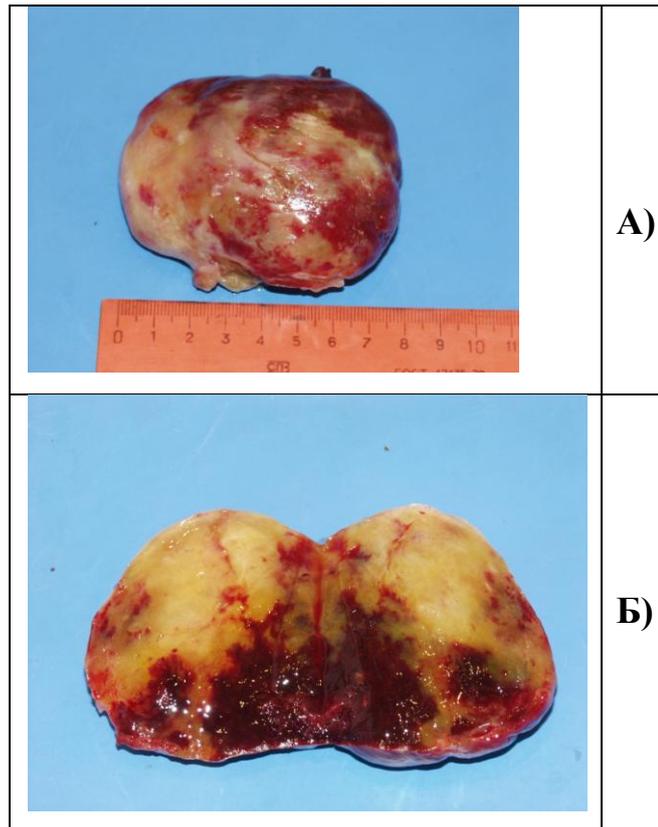


Рисунок 10. Больной Л., 66 лет. Тип 1. Макропрепарат миксомы правого предсердия.

А). Образование на ножке размером 8х6 см, массой 140 г, овальной формы, желеобразной консистенции.

Б). На разрезе - пёстрого вида (чередование желтых и темно-красных участков).

2 тип) бугристые, покрытые также чёткой капсулой (рисунок 11, 12);

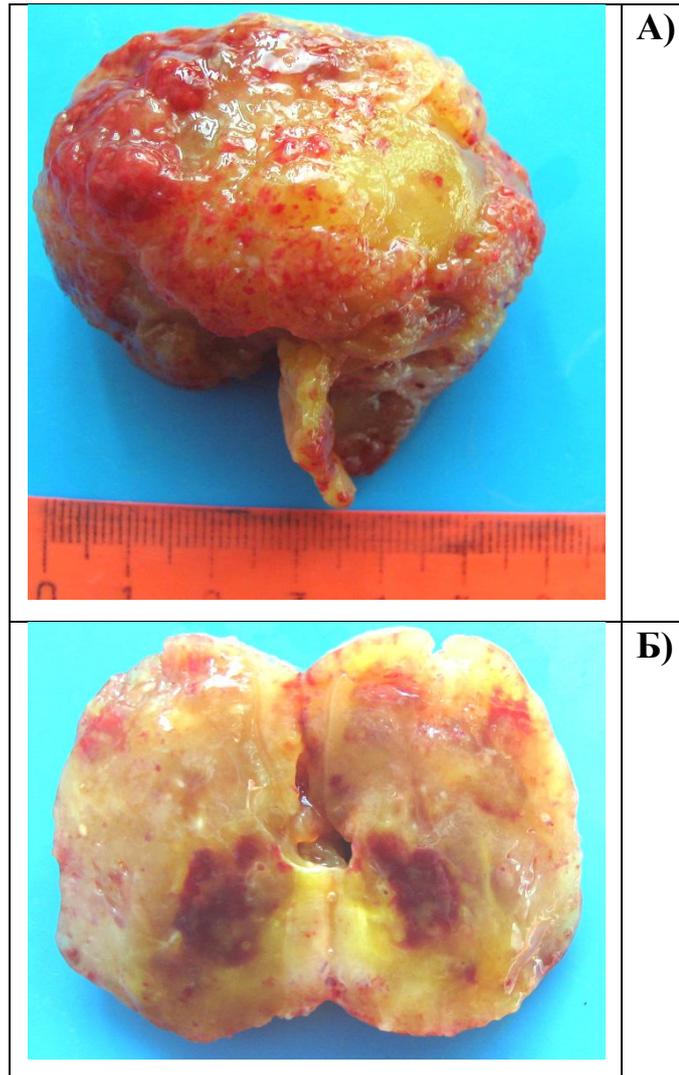


Рисунок 11. Больной Т., 51 года. Тип1. Макропрепарат миксомы левого предсердия.

А). Образование левого предсердия, размерами 6х5 см, массой 50 г.

Б). На разрезе. Участки кровоизлияния красного цвета.

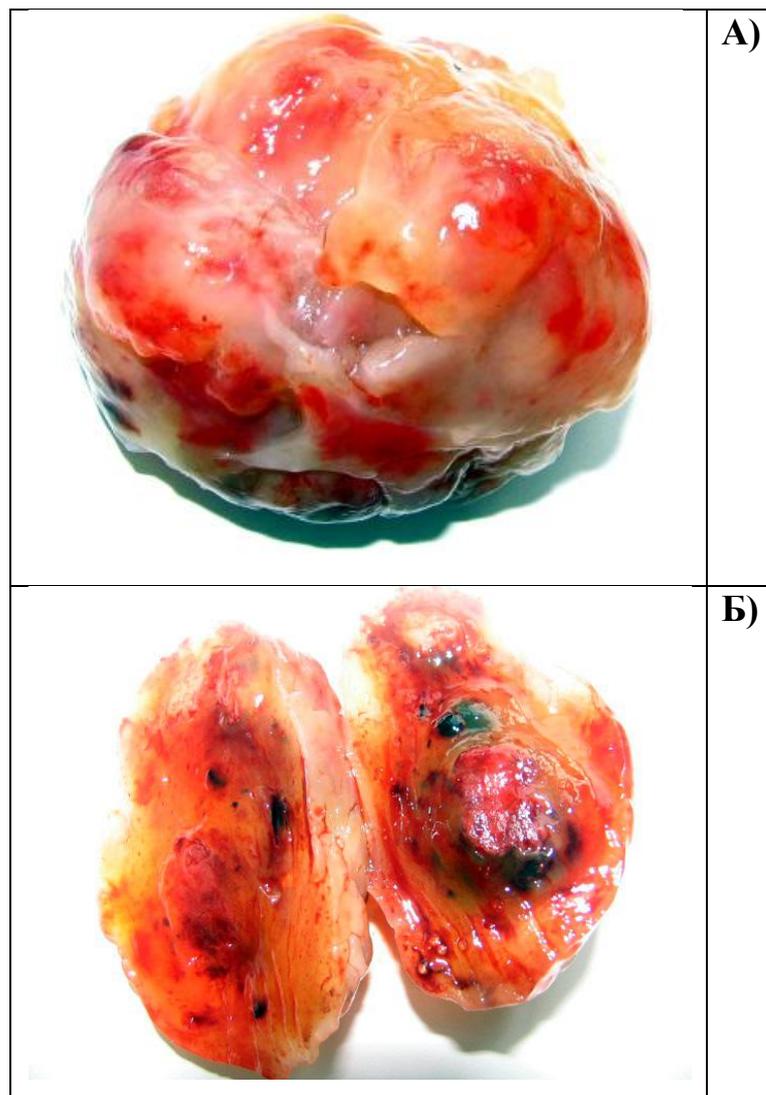


Рисунок 12. Больная В., 65 лет. (Тип 2) Макропрепарат миксомы левого предсердия.

А). Образование левого предсердия, размерами 5,5х5 см, массой 45 г.

Б). На разрезе - пестрого цвета, с участками множественных кровоизлияний

3 тип) виллёзные, желеобразной консистенции, с множественными ворсинками на поверхности (рисунок 13, 14).



Рисунок 13. Больной Б., 20 лет. (Тип 3) Макропрепарат миксомы левого предсердия.

Образование дольчатого строения, поверхность ворсинчатая, масса 90 г, рыхлой, желеобразной консистенции.



Рисунок 14. Больная Ф., 50 лет. (Тип 3) Макропрепарат миксомы левого предсердия. Образование дольчатого строения, рыхлой, желеобразной консистенции, массой 150 г.

Миксомы первого вида были в 24 (24,8%) наблюдениях, второго вида – в 27 (27,3%) наблюдениях, а ворсинчатые – 53 (47,9%) наблюдениях. Консистенция у миксом с капсулой в виде одного узла самая плотная, а наиболее рыхлые по консистенции виллёзные опухоли.

При оперативном удалении виллезных миксом, учитывая их желеобразную консистенцию и легкую фрагментацию при удалении, не удавалось резецировать их одним блоком. Поэтому на гистологическое исследование присылали множественные фрагменты опухоли (рисунок 15, 16).

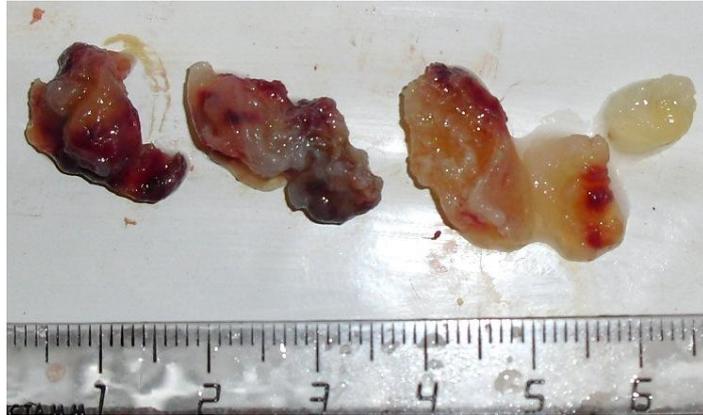


Рисунок 15. Больная А., 58 лет. Макропрепарат миксомы левого предсердия. Пять фрагментов опухолевого образования студневидной консистенции, размерами от 0,6 см до 2,2x1 см в поперечнике, пестрого вида, серого цвета с бурыми участками.



Рисунок 16. Больная Ф., 61 года. Макропрепарат миксомы левого предсердия. Три фрагмента опухолевого образования студневидной консистенции, размерами 5,5x2x4 см, 4x2x2 см и 2,5x1x0,8 см, пестрого вида, с чередованием участков серого цвета с бурыми участками.

Поверхность миксом, в основном, желтоватая с участками красного и серого цвета. На разрезе опухоли мягкой, слизеподобной консистенции. Все опухоли присоединяются к эндокарду перегородки сердца ножкой, которая была различной по толщине и длине. Размер ножки составлял по данным ЭХО-КГ в среднем - $1,5 \pm 0,6$ см, по данным МРТ - $1,8 \pm 0,7$ см. В области ножки консистенция более плотная, белесоватого цвета (рисунок 11, 17).

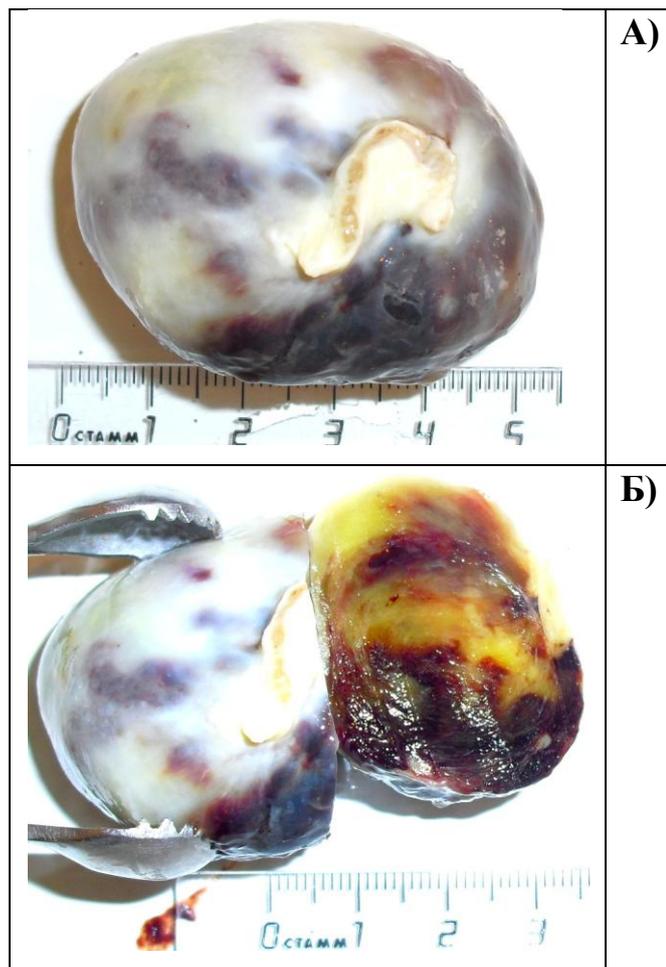


Рисунок 17. Больная Б., 57 лет. Макропрепарат миксомы левого предсердия.

А). Образование овальной формы размерами 5х3,7 см, массой 35 г, плотной эластической консистенции, поверхность гладкая, пёстрая с чередованием серых и бурых очагов. На боковых поверхностях ножка в виде белесоватой площадки диаметром до 1 см.

Б). На разрезе студневидной консистенции, пестрого вида – от светло-жёлтого до тёмно-вишневого.

Как правило, вместе с ножкой опухоли на гистологическое исследование присылают резецированный фрагмент межпредсердной или межжелудочковой перегородки при ее субэндокардиальной резекции.

Поперечный размер миксом, удалённых без фрагментации, составляет $5,23 \pm 1,48$ см и колебался в пределах от 1,1 до 9,2 см.

Макроскопически миксомы правого и левого предсердий, а так же удаленные из полости желудочка не отличаются между собой.

4.2. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика

Миксомы сердца чрезвычайно разнообразны по соотношению клеток опухоли и слизеподобной межклеточной стромы. Даже в различных частях одной и той же самой опухоли наблюдается весьма значительное различие соотношения опухолевых клеток и слизеподобной стромы.

Клетки опухоли имеют различную форму: веретенообразные, звёздчатые, округлые или неправильную форму (рисунок 18, 19).

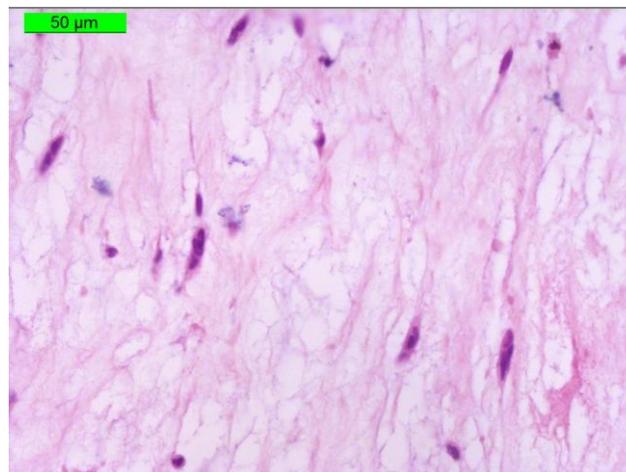
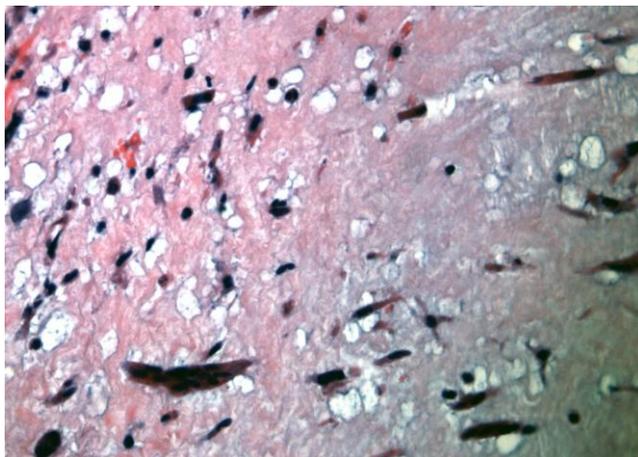
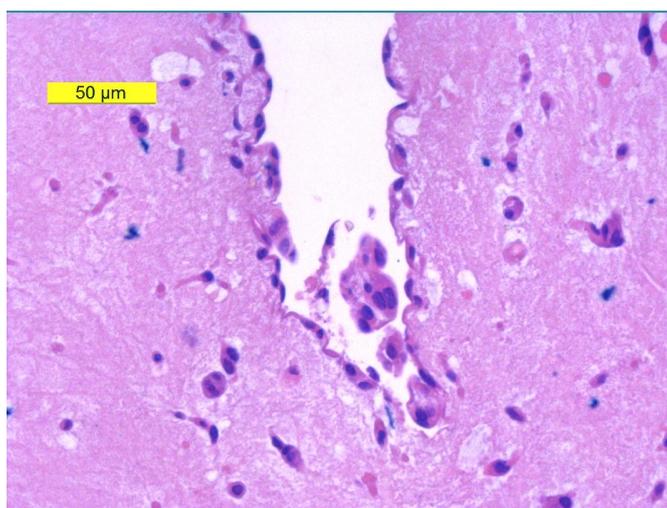


Рисунок 18. Больная Б., 51 года. Миксома левого предсердия. В матриксе содержатся клетки опухоли удлинённой формы с отростками. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.микроскопа x400.



**Рисунок 19. Больная Ф., 50 лет. Миксома левого предсердия. Базофилия
внеклеточного матрикса в миксоме левого предсердия. Окраска
гематоксилином и эозином. Ув. микроскопа x400.**

Клетки миксомы расположены в межклеточном матриксе изолированно, в виде пар или образуют различного размера кластеры. Встречаются миксомы, в которых опухолевые клетки образуют концентрические фигуры. Ядра иногда большие и гиперхромные. Митозы отсутствуют. Поверхность миксом выстлана опухолевыми клетками, сходными с эндотелием (рисунок 20).



**Рисунок 20. Больной М., 48 лет. Миксома левого предсердия. Выстилка
поверхности ворсинок опухоли левого предсердия эндотелиоподобными
клетками миксомы. Окраска гематоксилином и эозином.
Ув. микроскопа x400.**

Внеклеточный матрикс миксомы состоит из аморфного, напоминающего слизь вещества, которое эозинофильно (рисунок 17), а в некоторых наблюдениях с очаговой базофилией (рисунок 18). Внеклеточный матрикс содержит кислые и нейтральные мукополисахариды, окрашивающиеся соответственно альциановым синим в синий цвет и Шифф-реактивом в малиновый цвет. Количество фиброзных и эластических волокон не значительное. При трёхцветной окраске по Массону выявляются только единичные коллагеновые волокна. На поверхности миксомы часто бывают видны депозиты фибрина. Иногда встречались небольшие участки кальциноза (рисунок 21).

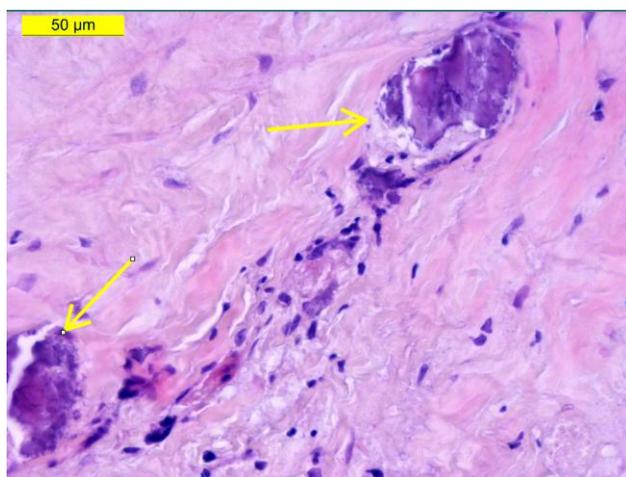


Рисунок 21. Больной И., 41 года. Миксома правого предсердия. Микрокальцификаты (стрелки жёлтого цвета) в ножкеопухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.микроскопа x400.

Тонкостенные кровеносные сосуды не имеют базальной мембраны. Их поперечное сечение варьирует от 24 до 260 мкм (рисунок 22, 23)

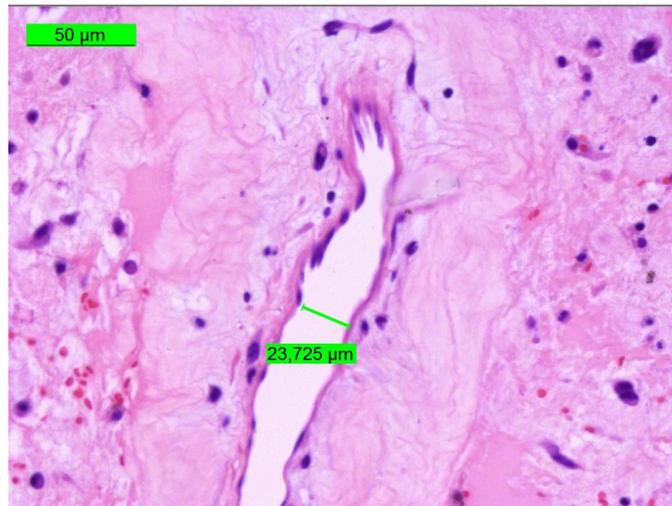


Рисунок 22. Больная А., 58 лет. Миксома левого предсердия Продольный срез тонкостенного кровеносного сосуда, состоящего только из эндотелия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.микроскопа х400.

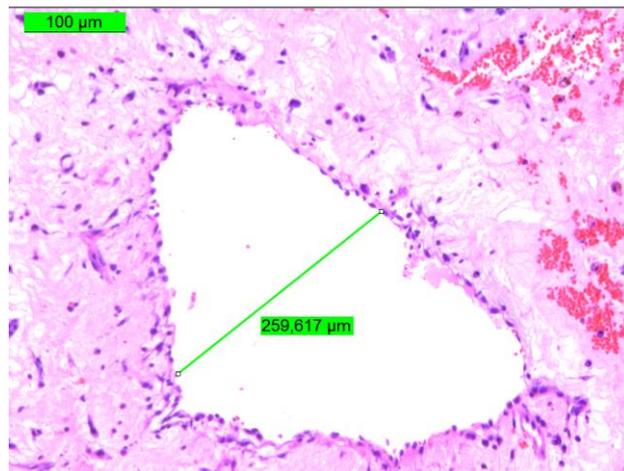


Рисунок 23. Больная А., 58 лет. Миксома левого предсердия. Поперечный срез тонкостенного кровеносного сосуда, состоящего только из эндотелия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.микроскопа х400.

. Встречаются полнокровные кавернозноподобные сосуды (рисунок 18-23). Местами кровеносные сосуды окружены концентрическими структурами (рисунок 24).

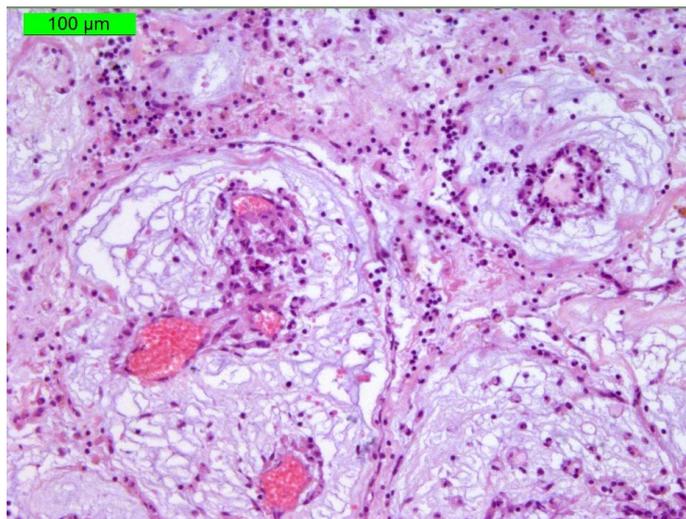


Рисунок 24. Больная Ц., 35 лет. Миксома левого предсердия. Стенка кровеносных сосудов сформирована из клеток опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. микроскопа х400.

Стенка кровеносных сосудов часто состоит из опухолевых клеток, которые располагаются в один или два слоя (рисунок 25), или образуют многослойные структуры (рисунок 26).

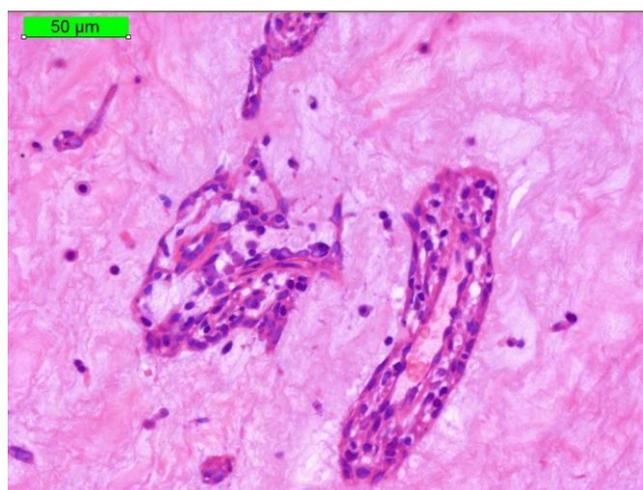


Рисунок 25. Больной Л., 65 лет. Миксома левого предсердия. Стенка кровеносных сосудов миксомы состоит из опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. микроскопа х400.

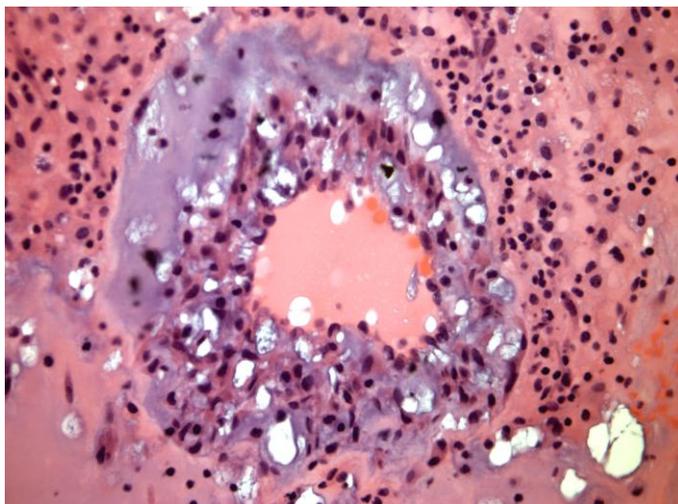


Рисунок 26. Больная М., 75 лет. Стенка кровеносного сосуда окружена в виде муфты несколькими слоями клеток опухоли в миксоме левого предсердия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. микроскопа x400.

В области ножки миксом кровоснабжение миксом осуществляется артериями мышечного типа (рисунок 27), часто с признаками склероза их стенки (рисунок 28).

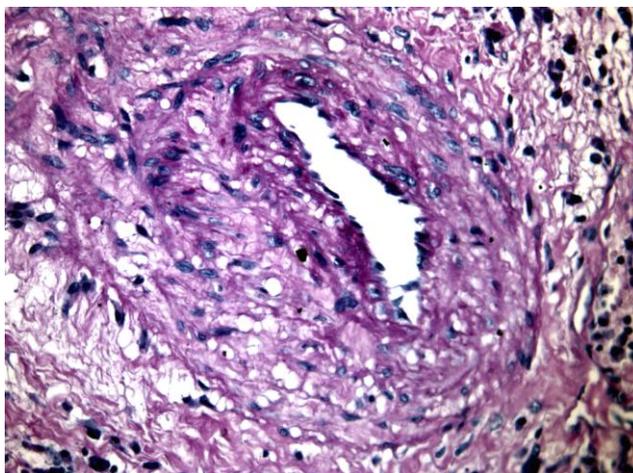


Рисунок 27. Больная Ф., 50 лет. Миксома левого предсердия. Артерия мышечного типа в ножке. PAS-реакция и гематоксилин. Ув. микроскопа x400.

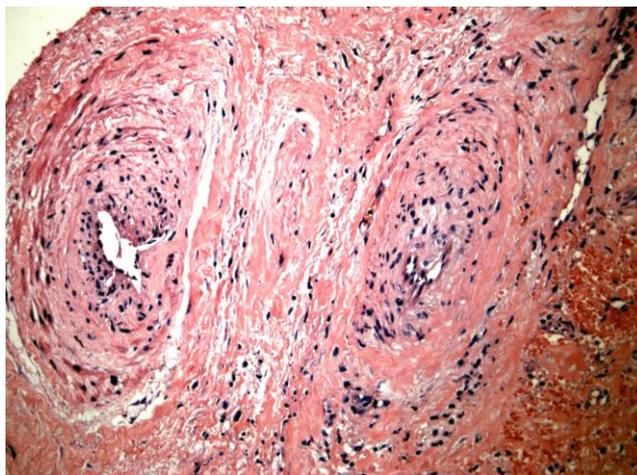


Рисунок 28. Больной К., 15 лет. Миксома левого предсердия. Склероз артерий мышечного типа в ножке миксомы левого предсердия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. микроскопа x400.

Особое внимание обращали на морфоструктуры ножки опухоли и наличие неизмененных тканей по границе резекции, что свидетельствовало о радикальности операции.

В области прикрепления ножки миксомы к стенке предсердия наблюдается дистрофия и атрофия кардиомиоцитов с замещением их соединительной тканью (рисунок 29).

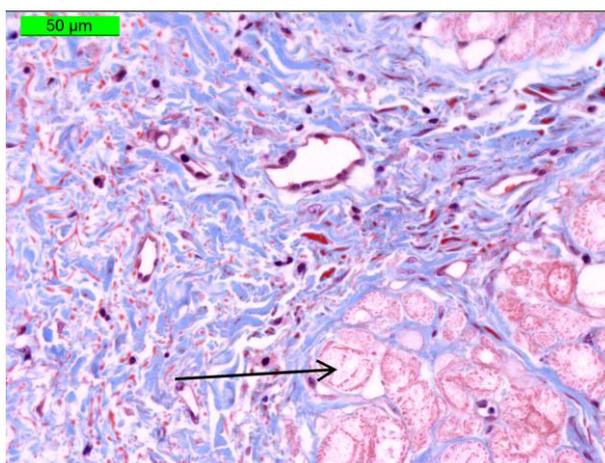


Рисунок 29. Больная П., 64 лет. Миксома правого предсердия Атрофия кардиомиоцитов (стрелка чёрного цвета) межпредсердной перегородки в области ножки. Окраска по Массону. Ув. микроскопа x400.

Аналогичные изменения наблюдаются и в прилегающих участках миокарда межпредсердной стенки, иссечённой при удалении миксомы (рисунок 30). Однако опухолевых клеток на границе резекции обнаружено не было. Это свидетельствовало о выполненном радикальном вмешательстве.

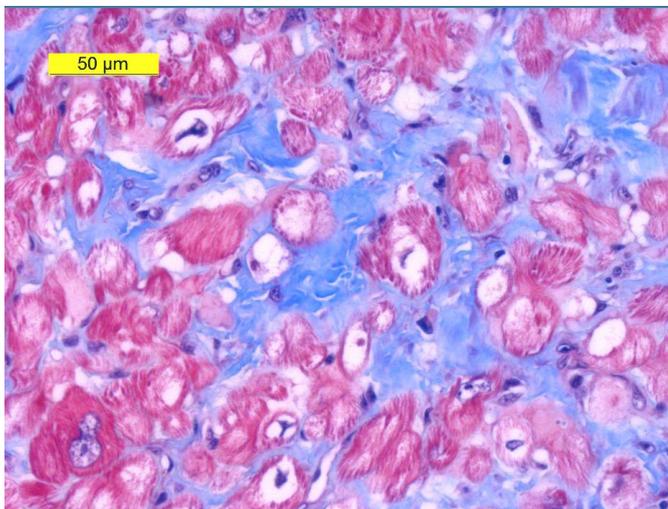


Рисунок 30. Больная Ф., 61 год. Миксома левого предсердия. Дистрофия кардиомиоцитов и склероз миокарда межпредсердной перегородки в области ножки. Окраска по Массону. Ув. микроскопа x400.

В большинстве миксом имеются кровоизлияния, которые при гистологическом исследовании имеют различную степень выраженности (рисунок 31, 32).

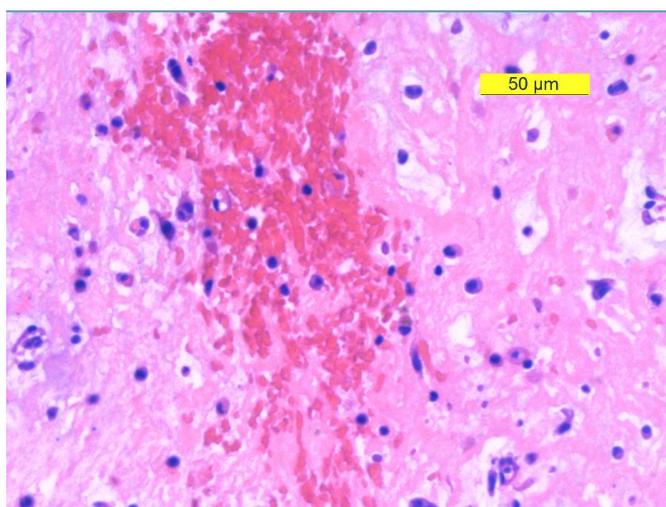


Рисунок 31. Больной К., 15 лет. Миксома левого предсердия. Микрокровоизлияние в миксеме. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. микроскопа x400.

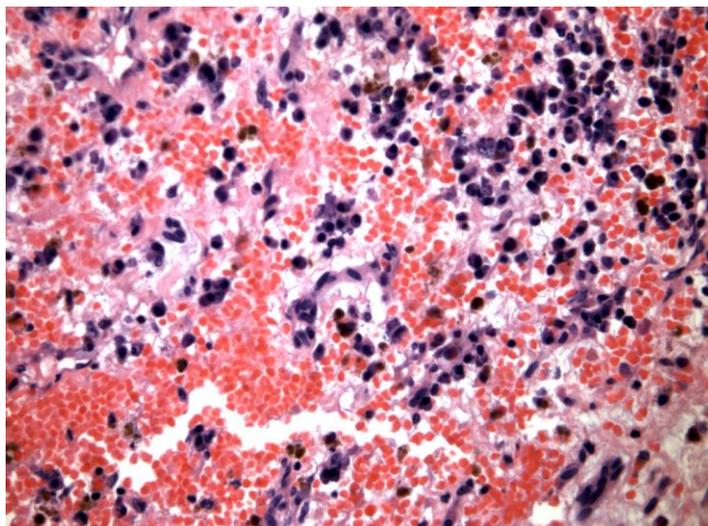


Рисунок 32. Больная Ф., 50 лет. Миксома левого предсердия. Массивные кровоизлияния в строме. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. микроскопа x400.

При этом наблюдается скопление большого количества сидерофагов, нагруженных гемосидерином (рисунок 33), который при окрашивании по Перлсу окрашивается в синий цвет.

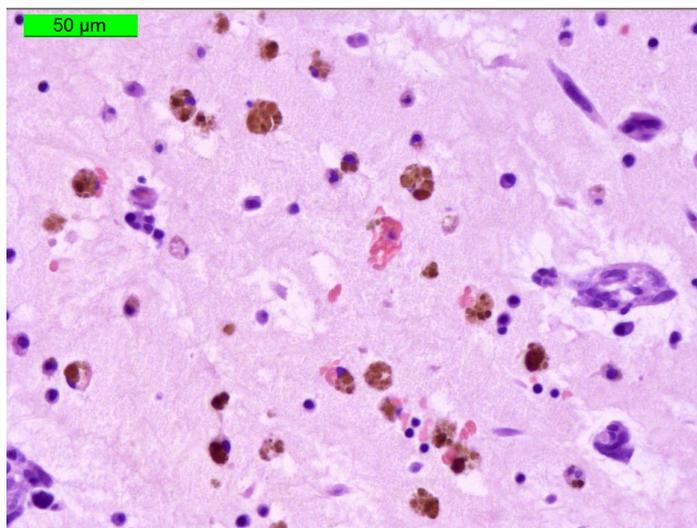


Рисунок 33. Больной Д., 76 лет. Миксома левого предсердия. Гемосидерин в макрофагах миксомы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. микроскопа x400.

Наряду с кровоизлияниями для миксом характерно образование на поверхности тромбов, которые могут иметь микроскопический характер (рисунок 34, 35).

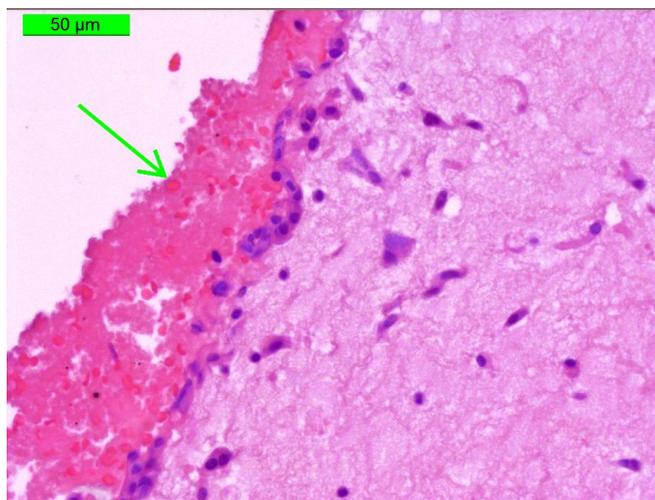


Рисунок 34. Больной З., 61 года. Миксома левого предсердия.

Тромботические наложения на поверхности миксомы левого предсердия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. микроскопа x400.

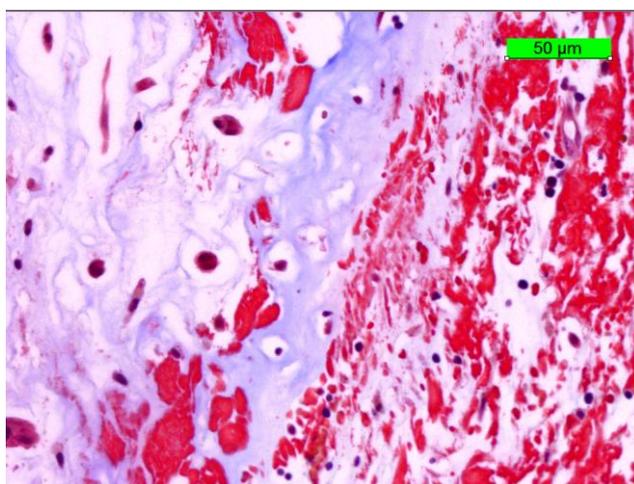
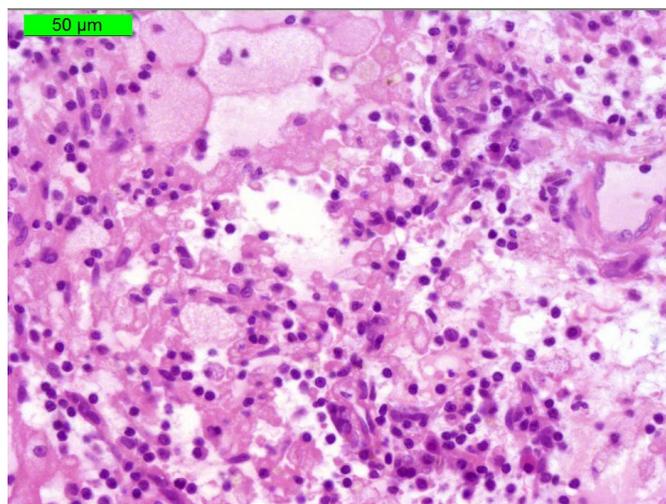


Рисунок 35. Больная С., 64 года. Миксома левого предсердия.

Кровоизлияния в поверхностных отделах миксомы и формирование тромба, фиксированного к опухоли. Трёхцветная окраска по Массону.

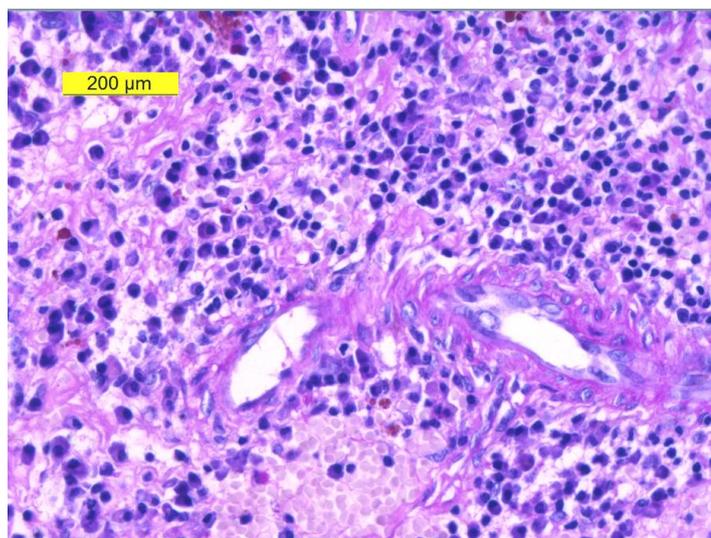
Ув. микроскопа x400.

В миксомах часто видны признаки хронического воспаления с различной степенью инфильтрации лимфоидными клетками (рисунок 36).

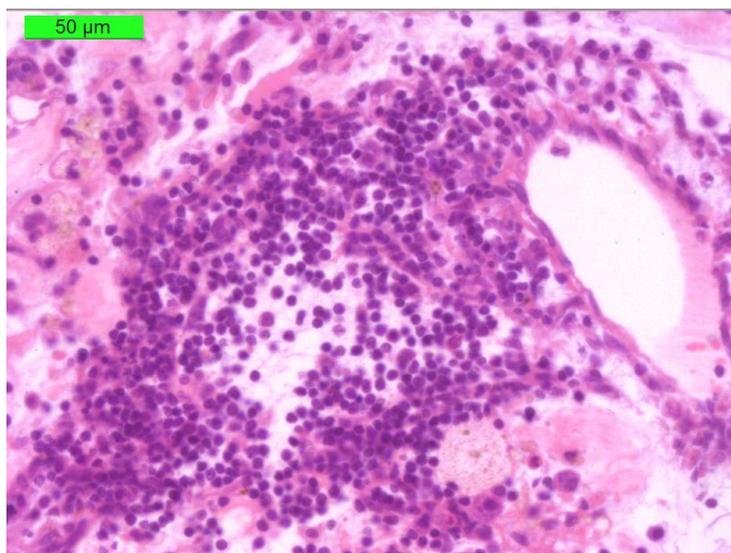


**Рисунок 36. Больная В., 39 лет. Миксома левого предсердия
Мононуклеарная инфильтрация. PAS-реакция. Ув. микроскопа x400.**

Инфильтрация лимфоидными клетками бывает не только непосредственно в опухоли, но встречается и в ножке миксомы (рисунок 37), приобретая характер фолликула (рисунок 38).

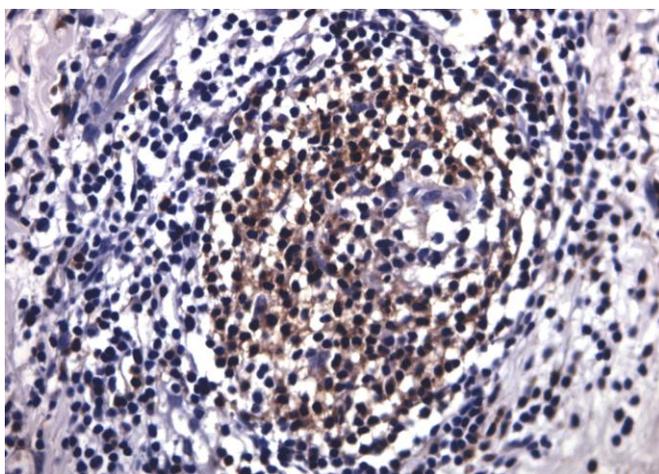


**Рисунок 37. Больная Ф., Миксома левого предсердия. 50 лет.
Воспалительная инфильтрация в ножке миксомы левого предсердия.
PAS-реакция и гематоксилин. Ув. микроскопа x400.**



**Рисунок 38. Больная В., 39 лет. Миксома левого предсердия.
Мононуклеарная инфильтрация в форме фолликула в области ножки.
PAS-реакция. Ув. микроскопа х400.**

Центральные зоны фолликулярных структур в миксомах состоят из В-лимфоцитов (рисунок 39).



**Рисунок 39. Больной Н., 39 лет. Миксома левого предсердия
Центральные зоны фолликулярных структур в миксомах состоят из В-лимфоцитов. Непрямой иммунопероксидазный метод с NCL-MB2.
Докраска ядер гематоксилином. Ув. микроскопа х400.**

В мононуклеарных клетках имеет место экспрессия фактора некроза опухоли (рисунок 40), интерлейкина-2 (рисунок 41, 42), слабая экспрессия активирующего фактора протеазы апоптоза-1 (рисунок 43).

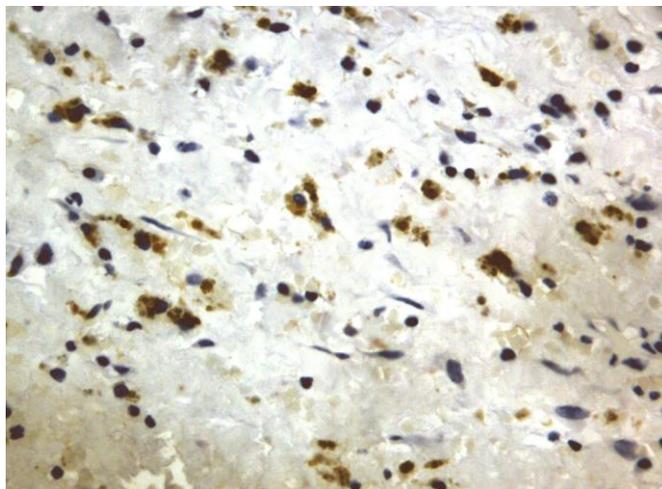


Рисунок 40. Больная К., 15 лет. Экспрессия фактора некроза опухоли (TNF) в миксоме левого предсердия. Непрямой иммунопероксидазный метод с NCL-L-TRAF-1. Докраска ядер гематоксилином.

Ув. микроскопа x400.

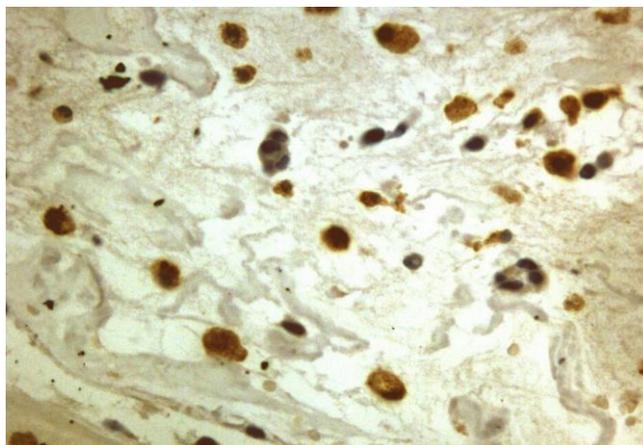


Рисунок 41. Больная Ф., 50 лет. Миксома левого предсердия. Экспрессия интерлейкина-2 (IL-2) в клетках воспаления миксомы левого предсердия. Непрямой иммунопероксидазный метод с NCL-CD25-305. Докраска ядер гематоксилином. Ув. микроскопа x400.

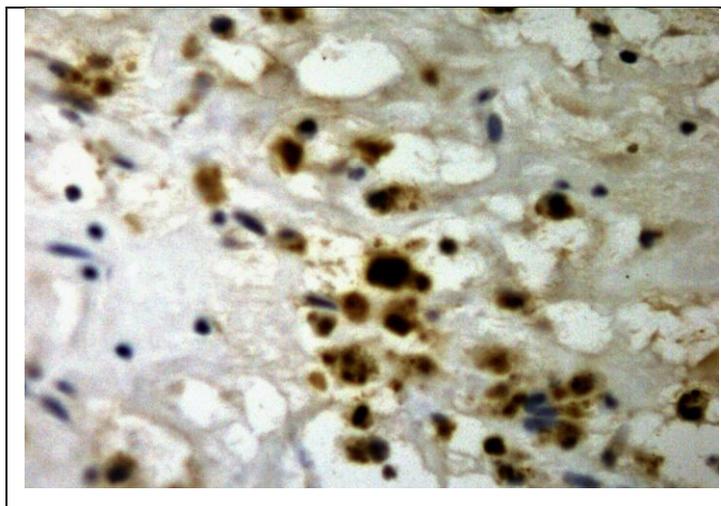


Рисунок 42. Больная М., 75 лет. Миксома левого предсердия. Экспрессия интерлейкина-2 (IL-2) в клетках воспаления миксомы левого предсердия. Непрямой иммунопероксидазный метод с NCL-CD25-305. Докраска ядер гематоксилином. Ув. микроскопа x400.

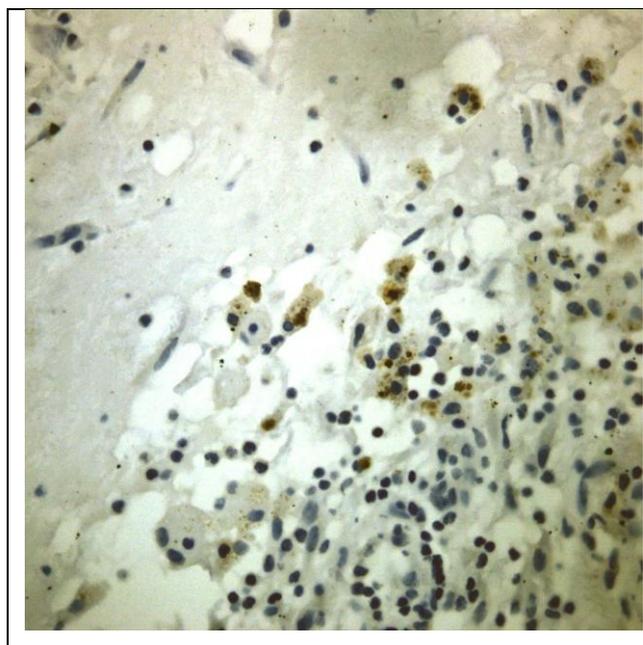


Рисунок 43. Больная М., 75 лет. Миксома левого предсердия. Слабая экспрессия активирующего фактора протеазы апоптоза-1 в миксоме левого предсердия. Непрямой иммунопероксидазный метод с NCL-APAF1. Докраска ядер гематоксилином. Ув. микроскопа x400.

Механизмы хронического воспаления с образованием тромбов на поверхности миксом до настоящего времени не изучены. Одним из факторов приводящих к их формированию может являться бурный рост опухоли и ее травматизация о стенки камер сердца и атрио-вентрикулярных клапанов.

4.3 Ультраструктурная характеристика миксом сердца

Это исследование выполнено на 20 препаратах удаленных миксом. Исследование показало, что поперечный размер клеток опухоли, преимущественно составляет около 10 мкм. Клетки имели различную форму. Часть клеток, особенно одиночных, имеют веретенообразную форму, а при их групповом расположении округлую или грушевидную, часто с неровными краями.

В веретенообразных клетках опухоли ядра приобретают палочковидную форму (рисунок 44).

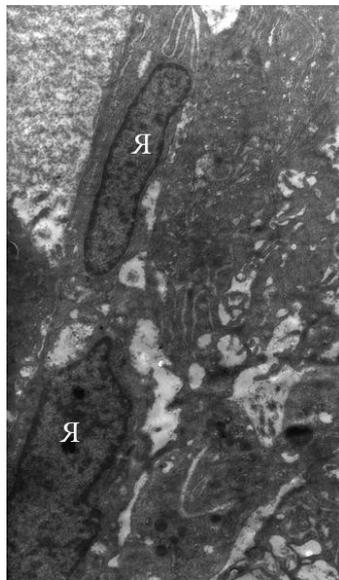
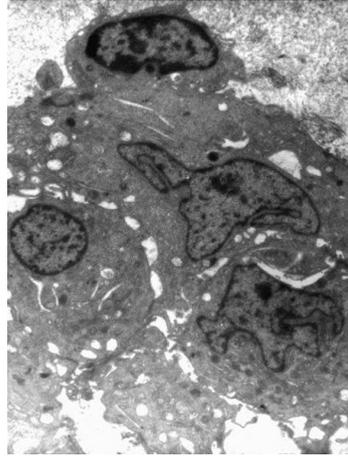


Рисунок 44. Больной Р., 48 лет. Миксома левого предсердия.

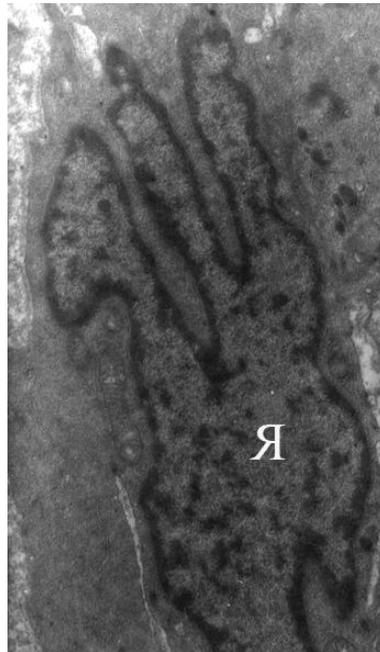
Электронная микроскопия. Веретенообразные клетки миксомы с удлинёнными, палочковидными ядрами (Я). Ув. микроскопа x17 000.

В группах миксомных клеток ядра имеют овальную или часто неправильную форму (рисунок 45).



**Рисунок 45. Больной П., 36 лет. Миксома левого предсердия.
Электронная микроскопия. Полиморфизм ядер миксомных клеток.
Ув. микроскопа x 15 000.**

Встречаются ядра с большими выступами и глубокими инвагинациями (рисунок 46).



**Рисунок 46. Больная П., 34 года. Миксома левого предсердия. Ядро
клетки миксомы (Я) с пальцеобразными выпячиваниями.
Ув. микроскопа x 20 000**

Хроматин, как правило, расположен по периферии ядра. Однако встречаются клетки с крупными глыбками хроматина в центре ядра (рисунок 47). Ядрышки и митозы отсутствуют.

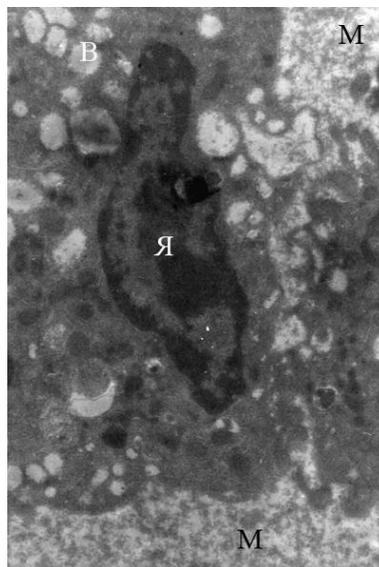
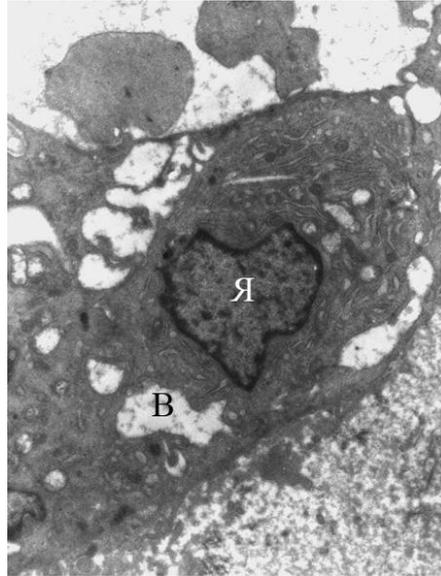


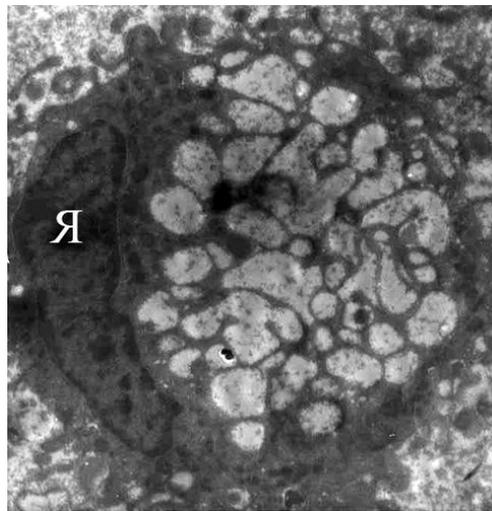
Рисунок 47. Больной М, 64 года. Миксома левого предсердия. Глыбки хроматина в центре ядра (Я). Ув. микроскопа x 17 000.

В цитоплазме клеток опухоли из обычных органелл наиболее хорошо представлен аппарат Гольджи с многочисленными мелкими везикулами. Количество же таких органелл, как митохондрии, гранулярный эндоплазматический ретикулум и рибосомы весьма умеренное.

Кроме того в цитоплазме миксомных клеток имеются секреторные пузырьки, поперечный размер которых достигает 500 А. Количество подобных пузырьков варьирует в различных клетках опухоли (рисунок 48, 49). Некоторые из пузырьков открываются во внеклеточный матрикс (рисунок 50).



**Рисунок 48. Больной Н. 45 лет. Миксома левого предсердия. Секреторные пузырьки в цитоплазме миксомных клеток. Я - ядро
Ув. микроскопа x 17 000.**



**Рисунок 49. Больная П., 34 года. Миксома левого предсердия. Ядро клетки (Я) оттеснено на периферию клетки. Большое количество вакуолей различного размера, содержащие миксоидную субстанцию.
Ув. микроскопа x 17 000**

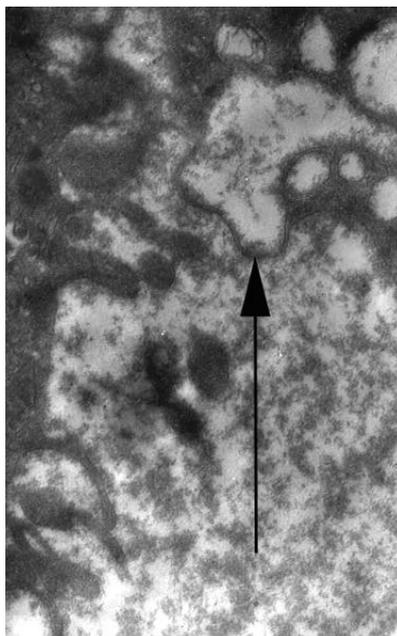


Рисунок 50. Больной П. 58 лет. Миксома левого предсердия. Секреторные пузырьки в цитоплазме миксомных клеток Пузырьки открываются во внеклеточный матрикс (Черная стрелка – место открытия). Ув. микроскопа x 35 000.

Гранулярная эндоплазматическая сеть состоит из параллельных цистерн, шириной приблизительно 0,1 мкм, со слегка окрашенным зернистым содержанием и широко распределена всюду по цитоплазме. Плазмалемма в одних клетках относительно ровная (рисунок 51), а в других - образует выступы различного размера (рисунок 52).

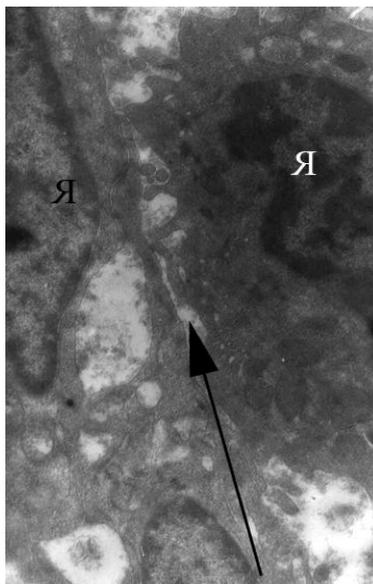


Рисунок 51. Больной М. 61 год. Миксома левого предсердия. Гранулярная эндоплазматическая сеть. Плазмалемма ровная. (Черная стрелка – плазмолемма. Я - ядро). Ув. микроскопа x 30 000.

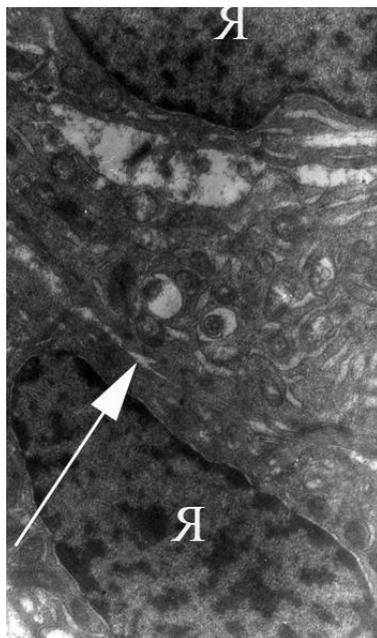
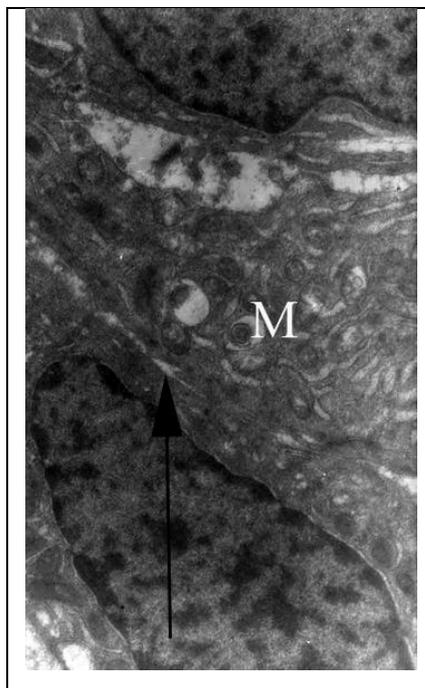


Рисунок 52. Больная П., 34 года. Миксома левого предсердия. Гранулярная эндоплазматическая сеть. Плазмалемма ровная образует выступы различного размера. Ув. микроскопа x 20 000

Внеклеточный матрикс состоит из зернистого материала. Только местами встречаются пучки фибрилл, расположенных беспорядочно (рисунок 53).



**Рисунок 53. Больная Р., 33 года. Миксома левого предсердия
Внеклеточный матрикс (М). Местами пучки фибрилл, расположенных
беспорядочно. Ув. микроскопа x 17 000.**

Ультраструктурное строение клеток миксомы свидетельствует о том, что в них осуществляется активный метаболизм и синтез внеклеточного матрикса. Это может свидетельствовать о бурном росте миксом.

4.4 Заключение

Таким образом, проведенные морфологические, гистологические, электронномикроскопические и иммуногистохимические исследования показали, что миксомы полостей сердца имеют широкий полиморфизм и представлены, по данным макроскопии, тремя видами опухолей: в виде одного округлого или овального узла с капсулой, бугристым образованием с капсулой и вилезными структурами с ворсинчатой поверхностью. При этом

различий в опухолях удаленных из правых и левых отделов нет. На разрезе опухоли мягкой, желеобразной, слизистой консистенции в месте фиксации (ножки) имеют более плотную структуру, различную площадь, толщину и длину. Удалить миксому вилезного строения единым блоком практически невозможно и она в процессе операции фрагментируется, что может привести к эмболическому синдрому в раннем послеоперационном периоде.

Так же размеры опухолей варьируются в широких пределах от 1-2 см до 10-12 см, занимая практически всю полость предсердий и пролабируют в атрио-вентрикулярные клапаны.

Соотношение клеточного состава опухолей и слизеводобной межклеточной стромы, содержащий мукополисахарид, варьирует в широких пределах. Отмечается полиморфизм клеточных элементов представленных округлыми, веретенообразными и звездчатыми формами, причем их расположение носит как единичный, так и множественный характер, вплоть до концентрических структур. На поверхности опухолей часто выявляются отложения фибрина, микротромбов, что может свидетельствовать об их травматизации при сердечных сокращениях и является причиной эмболического синдрома. Степень васкуляризации опухоли различна. Особенности строения сосудов миксом является их тонкостенность, отсутствие базальной мембраны и их окружение концентрическими структурами. Стенки сосудов состоят из опухолевых клеток и только в ножках опухолей обнаружены полноценные сосуды мышечного типа.

Ультраструктурная характеристика опухолей подтвердила полиморфизм клеточных элементов: веретенообразных, округлых и грушевидных с ядрами палочковидной, овальной и неправильной формы. При этом ядрышки и митозы отсутствуют. Хорошо развит аппарат Гольджи с многочисленными мелкими везикулами, что говорит об активности обменных процессов в клетках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику таких методов исследования, как двухмерная эхокардиография, компьютерная томография (МРТ) и ядерно-магнитный резонанс, а также развитие кардиохирургии в настоящее время позволяют осуществлять своевременную диагностику и успешное хирургическое лечение первичных новообразований сердца, частота встречаемости которых колеблется от 0,001 до 0,2% у кардиохирургических больных.

В доступной литературе, в основном, приводятся сведения о клинике, диагностике и результатах хирургического лечения опухолей сердца (Л.В. Шхвацабая, 1984; Б.В. Петровский, Б.А. Константинов с соавт, 1985; О.К. Матков, 1986; М.А. Нечаенко 1993, В.Э. Кавсадзе, 1994, Л.А.Бокерия, 2003).

Из доброкачественных неоплазм миксома - наиболее частая первичная кардиальная опухоль.

В Национальном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова накоплен многолетний опыт по хирургическому удалению миксом сердца.

Проведён ретроспективный анализ результатов оперативного лечения миксом в ФГБУ «НМИЦТГО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ за 25 лет, в период с 1992 по 2017 годы. Всего за этот период прооперировано 115 пациента. Количество оперированных больных в год колебалось от 3 до 13.

Проанализированы результаты клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования (степень выраженности миксомного синдрома, результаты ЭКГ, ЭХО-КГ, МРТ, МСКТ) и морфологических методов (гистологические, иммуногистохимические). Все результаты обработаны современными методами параметрической и непараметрической статистики.

Среди пациентов 15 (12%) имели врожденные пороки сердца в сочетании с опухолью. Они были представлены: открытым артериальным протоком у 4 больного (3,1%), двустворчатый аортальный клапаном у 7 больных (5,4%) без выраженных нарушений гемодинамики, что не потребовало, одномоментного с удалением опухоли, вмешательства на клапане, дефектом межпредсердной перегородки у 4 больных (3,1%).

Из сопутствующих заболеваний, влияющих на хирургическую тактику необходимо отметить ишемическую болезнь сердца, что потребовало выполнения АКШ у 12 больных и недостаточность митрального клапана, потребовавшую коррекции у 18 больных.

Обследование пациентов проходило в условиях кардиохирургического отделения и включало: сбор жалоб, анамнестических данных, электрокардиографию, эхокардиографию с цветным дуплексным сканированием, рентгенографию органов грудной клетки, спиральную компьютерную томографию с 3D реконструкцией, магнитно-резонансную томографию.

Анализируя полученные данным можно говорить о том, что самыми частыми жалобами пациентов были: одышка у 83% пациентов, общая слабость - 84% % пациентов, удушье – 38% пациентов.

Согласно проведенным интраоперационным сравнительным измерениям размеров опухоли и ее формы магнитно-резонансная томография дает более точные размеры опухоли, место ее прикрепления, объем заполнения полости сердца, что дает, возможно, более точно определиться с хирургической тактикой: операционным доступом и местом рассечения перегородок или свободной стенки, зонами канюляции полых вен при локализации образования в правом предсердии. Однако достоверных различий размеров полостей сердца и морфометрии размеров миксом между ЭХО-КГ и МСКТ не получено.

При проведении характеристики группы пациентов с диагнозом миксомы сердца средний возраст пациентов составил $57,0 \pm 13,52$ года и

колебался от 8 до 77 лет, при этом детей в возрасте от 8 до 18 лет было 6 пациентов. Половая принадлежность распределилась следующим образом: мужчины (56 человека) что составляет 49%, женщины (59 человек) - 51%.

При осмотре у пациентов отмечались: изменение цвета кожных покровов у 44 пациентов (38%), что могло косвенно свидетельствовать о наличии миксоидного синдрома, увеличение печени у 25 пациентов – 22%. периферические отеки у 22 пациентов (19%), асцит у 2 пациентов (1,8%).

По данным ЭКГ при поступлении синусовый ритм отмечался у 99 пациентов (86%), мерцательная аритмия у 16 пациентов (14%). Средний уровень ЧСС -78.0 ± 13.55 и колебался от 47 до 126 ударов в минуту.

Нарушение проводимости были представлены в виде: АВБ (I ст.) у 4 больных (4%), БПНПГ у 20 больных (17%), БПВЛНПГ у 7 больных (6%), нарушений не отмечалось у 84 больных и это 73% от общего числа.

Нарушения ритма такие как: тахикардия отмечалась у 2 пациентов (2%), наджелудочковая экстрасистолия у 9 пациентов (8%), желудочковая экстрасистолия у 1 пациента (1%).

По данным ЭХО-КГ размер левого предсердия (ЛП) (передне-задний) составил в среднем 4.35 ± 0.93 см., правый желудочек (ПЖ) имел средний показатель – 2.9 ± 0.69 см, размер правого предсердия (ПП) имел средний показатель - 3.10 ± 0.43 см. Показатели измерения левого желудочка (ЛЖ) распределились следующим образом: конечный диастолический размер (КДР): средний показатель – 5.00 ± 0.64 см, конечный систолический размер (КСР) средний показатель – 3.20 ± 0.73 см, конечный диастолический объем (КДО) средний показатель – 120.0 ± 38.02 мл, ударный объем (УО) средний показатель – 76.0 ± 19.81 мл, фракция изгнания (ФИ) средний показатель – 66.0 ± 7.61 %. Легочная гипертензия была диагностирована у 74 пациентов и представлена в следующем соотношении: I ст. – 25 пациентов (22%), II ст. – 36 пациентов (31%), III ст. – 13 пациента (11%). Повышение давления в легочной артерии не отмечалось у 41 пациента (36%).

Локализация опухолей, по данным Эхо-КГ, распределилось следующим образом: в левом предсердии опухоль диагностирована у 92 пациентов (80%), в правом предсердии у 20 пациентов (17%), в левом желудочке у 3 пациентов (3%). Размеры опухолей имели следующие характеристики: Длина опухоли в среднем составила 4.0 ± 1.70 см, средний показатель ширины опухоли составил 3.60 ± 1.46 см, диаметр опухоли в среднем составил 4.0 ± 1.02 см.

По форме все опухоли распределились следующим образом: овоидная диагностирована у 105 пациентов (91%), дольчатая у 7 пациентов (6,3%), ворсинчатая у 3 больных (2,7%).

Опухоль была фиксирована к следующим структурам сердца: к межпредсердной перегородке у 105 пациентов (91%), к межжелудочковой перегородке у 1 пациентов (1%), к свободной стенке камеры сердца у 9 пациентов (8%).

Подвижность опухоли (наличие ножки) диагностировано у 106 больных (92%), фиксированная опухоль определялась у 9 больных (8%).

Обструкция кровотоку опухолью отмечалась у 83 пациента (72%), опухоль не создавала обструкции только у 32 пациента (28%), как правило обструкции подвергались атрио-вентрикулярные клапаны (у 30 пациентов).

Магнитно-резонансная томография органов грудной клетки (МРТ ОГК) показала, что: ЛП имело средний показатель 4.60 ± 0.83 см, переднее-задний размер ПЖ составил 3.2 ± 0.85 см, ПП – 4.10 ± 0.8 см, КДР ЛЖ составил 4.90 ± 0.95 см, КСР ЛЖ составил 2.9 ± 1.04 см.

Длина опухоли имела средний показатель – $4,70 \pm 1,78$ см., ширина опухоли - средний показатель составил $3,80 \pm 2,0$ см., высота опухоли имела средний показатель $3,75 \pm 1,38$ см, в среднем диаметр опухоли составил $4,3 \pm 1,41$ см. Опухоли по форме распределились следующим образом: овоидная определялась у 22 пациентов, дольчатая у 1 пациентов. Опухоль была фиксирована: к МПП у 21 пациентов, свободной стенке камеры сердца у 2 пациентов. Наличие ножки опухоли и, следовательно, ее подвижность

определялось у 19 пациентов, фиксированная опухоль отмечена у 4 пациентов.

Наличие эмболического синдрома было диагностировано у 4 больных (3,2%). Он имел следующие характеристики: эмболия сосудов головного мозга у 2 человек (2,6%); эмболизация периферических сосудов у 2 человек (2,6%).

Пациентам были проведены следующие виды хирургического лечения: удаление опухоли проведено 43 больному (37%), удаление опухоли + пластика перегородки проведено 41 больным (36%), удаление опухоли + пл. клапана – 6 больным (5%), удаление клапана + протезирование клапана – 13 больным (11%), удаление опухоли + АКШ было проведено у 12 больных (11%).

Хирургический доступ осуществлялся: через ЛП у 80 пациента (72%), через ПП у 35 пациентов (28%).

Среднее значение времени операции составило $187,0 \pm 94,98$ мин и колебалось от 95 мин. до 769 мин.

Время искусственного кровообращения имело следующий диапазон значений: минимальное значение составило 19 мин, максимальное – 247 мин., среднее значение $55,0 \pm 49,23$ мин. Ишемия миокарда составила в среднем $29,0 \pm 35,46$ мин, и варьировалось от 0 до 157 мин. При наличии миксомы в правом предсердии ее удаление проводили на параллельно ИК без пережатия аорты и кардиopleгии в условиях нормотермии. Минимальная температура тела во время операции имела среднее значение $32,4 \pm 3,60$ градусов и колебалась от 22 градусов до 36,4 градусов.

Интраоперационно опухоли имела овоидную форму у 99 пациентов (86%), дольчатую у 13 пациентов (12%), ворсинчатую у 3 пациентов (2%).

В наличии кардиотонической поддержки к концу операции не нуждались 33 пациента (29%), и была необходима у 82 (71%) пациентов.

Искусственная вентиляция легких в послеоперационном периоде в среднем составила $39,4 \pm 11,3$ мин.

Госпитальная летальность составила 4 пациента (3,4%) и была связана с развитием аритмогенной недостаточности у 1 больного, острой миокардиальной недостаточностью у 2 больных и развитием полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у 1 больного. При этом у всех пациентов операции носили сочетанный характер и у 1 больного потребовалось выполнение АКШ, а у 3 больных протезирование митрального клапана.

Средний показатель койкодня до операции составил $6,0 \pm 3,55$, и этот показатель варьировался от 1 до 37.

Период нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии при неосложненном течении послеоперационного периода составил в среднем $2,0 \pm 0,91$ дней. При наличии осложненного течения послеоперационного периода длительность пребывания составила в среднем $8,0 \pm 2,1$ дня.

Период нахождения после операции в профильном отделении при отсутствии осложнений составил в среднем $7,0 \pm 2,4$ дней. При наличии осложнений период составлял в среднем $10 \pm 3,7$ дней.

Среднее количество койкоднев пребывания в клинике составило $20,0 \pm 8,22$, минимальное – 4, максимальное – 57.

По данным ЭКГ при выписке: синусовый ритм отмечен у 94 пациентов (86,2%), мерцательная аритмия у 16 пациентов (13,8%). Электрическая ось сердца имела следующие характеристики: отклонение влево у 44 пациентов (43%), отклонение вправо у 6 пациентов (5,5%), горизонтальное положение у 7 пациентов (7%), вертикальное положение у 8 пациентов (7,8%), нормальное положение у 36 человек (36%). Нарушение проводимости представлены в виде синатриальной блокады у 6 пациента (6,6%), атрио-вентрикулярной блокады I степени у 8 пациентов (7%), блокады правой ножки пучка Гиса у 14 пациентов (12%), блокада левой ножки пучка Гиса у 9 пациентов (7%).

Эхо-КГ при выписке представлена следующими параметрами и характеристиками: средний показатель передне-заднего размера ЛП составил $3,8 \pm 0,84$ см, передне-задний размер ПЖ - $2,8 \pm 0,41$ см ПП – $3,4 \pm 0,47$ см,

КДР ЛЖ– $4,8 \pm 0,61$ см, КСР ЛЖ– $3,2 \pm 8,17$ см, КДО ЛЖ составил $112,0 \pm 36,87$ мл, ЛЖ УО - $72,0 \pm 18,72$ мл, ФИ– $65,0 \pm 6,65\%$

Легочная гипертензия на момент выписки не претерпевала существенной динамики по сравнению с дооперационным уровнем и отмечена у 78 пациентов и имела следующие характеристики: I степень наблюдалась у 36 пациентов (32%), II ст. – 31 пациентов.(29%) III степень – у 11 пациентов (10%). Легочной гипертензии не отмечено у 33 пациентов (29%).

Изучение отдаленных результатов на предмет выявления рецидивов опухоли показало, что из всех пациентов, оперированных по поводу миксом сердца рецидив был диагностирован у двух больных (1,7%) после резекции миксомы левого предсердия: через шесть лет в одном случае, а в другом - через три года и три месяца после первой операции.

При морфологическом исследовании удаленных новообразований:

Макроскопически миксомы сердца были трёх видов: 1) в виде одного округлого узла с гладкой капсулой у 30 пациентов (26,2%); 2) бугристые, также с чёткой капсулой у 27 (23,4%); 3) виллезные, с множественными ворсинками на поверхности у 58 (50,4%).

Миксомы сердца чрезвычайно разнообразны по соотношению клеток опухоли и слизеподобной межклеточной стромы. Даже в различных частях одной и той же самой опухоли наблюдается весьма значительное различие соотношения опухолевых клеток и слизеподобной стромы.

Клетки опухоли имеют различную форму: веретенообразные, звёздчатые, округлые или неправильную форму. Клетки миксомы расположены в межклеточном матриксе изолированно, в виде пар или образуют различного размера кластеры. Встречаются миксомы, в которых опухолевые клетки образуют концентрические фигуры. Ядра иногда большие и гиперхромные. Митозы отсутствуют. Поверхность миксом выстлана опухолевыми клетками, сходными с эндотелием.

Внеклеточный матрикс содержит кислые и нейтральные мукополисахариды. Количество фиброзных и эластических волокон не

значительное, выявляются только единичные коллагеновые волокна. На поверхности миксомы часто бывают видны отложения фибрина и иногда встречались небольшие участки кальциноза.

Тонкостенные кровеносные сосуды лишены базальной мембраны. Их поперечное сечение варьирует от 24 до 260 мкм. Встречаются полнокровные кавернозноподобные сосуды. Местами кровеносные сосуды окружены концентрическими структурами. Стенка кровеносных сосудов часто состоит из опухолевых клеток, которые располагаются в один или два слоя, или образуют многослойные структуры. В области ножки миксом кровоснабжение миксом осуществляется артериями мышечного типа, часто с признаками склероза их стенки.

Особое внимание обращали на морфоструктуры ножки опухоли и наличие неизмененных тканей по границе резекции, что могло свидетельствовать о радикальности операции.

В большинстве миксом имеются кровоизлияния, которые при гистологическом исследовании имеют различную степень выраженности, а так же характерно образование на поверхности тромбов, которые могут иметь микроскопический характер.

В ткани миксом часто видны признаки хронического воспаления с различной степенью инфильтрации лимфоидными клетками. Центральные зоны фолликулярных структур в миксомах состоят из В-лимфоцитов.

Ультраструктурная характеристика миксом сердца показала, что клетки имеют веретенообразную форму, а при их групповом расположении округлую или грушевидную форму, часто с неровными краями.

В единичных веретенообразных клетках опухоли ядра приобретают палочковидную форму. В группах миксомных клеток ядра имеют овальную или часто неправильную форму. Встречаются ядра с большими выступами и глубокими инвагинациями.

Хроматин, как правило, расположен по периферии ядра. Однако встречаются клетки с крупными глыбками хроматина в центре ядра. Ядрышки и митозы отсутствуют.

В цитоплазме клеток опухоли из обычных органелл наиболее хорошо представлен аппарат Гольджи с многочисленными мелкими везикулами. Количество митохондрий, гранулярного эндоплазматического ретикулума и число рибосомы весьма умеренное.

В цитоплазме миксомных клеток отмечаются секреторные пузырьки, поперечный размер которых достигает 500 А, количество которых варьирует в различных клетках опухоли.

Гранулярная эндоплазматическая сеть состоит из параллельных цистерн, шириной приблизительно 0,1 мкм, со слегка окрашенным зернистым содержанием и широко распределена всюду по цитоплазме. Плазмалемма в одних клетках относительно ровная, а в других - образует выступы различного размера.

Ультраструктурное строение клеток миксомы свидетельствует о том, что в них осуществляется активный метаболизм и синтез внеклеточного матрикса.

Наблюдается экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия, которая отсутствует в тканях предсердий и межпредсердной перегородки. Примечательно, что чем выше экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия, тем меньше размер опухоли. Продукция в миксомах сердца фактора роста сосудистого эндотелия способствует ангиогенезу в опухолях.

Установлено, что миксома сердца продуцирует интерликин – 6. Конституциональные симптомы связаны с действием этого цитокина. Исследование на 15 пациента по определению уровня интерликина-6 в до и послеоперационном периоде показало, что уровень интерликина – 6 до удаления опухоли составил $6,8 \pm 2,3$ колебался от 6,1 до 7,4 мг/мл, а после операции $3,4 \pm 1,4$ и колебался от 2,8 до 4,1. мг/мл. Установлено, что именно незрелые мезенхимальные клетки способствует секреции интерликина – 6,

поэтому именно эти клетки играют основную роль в воспалении и патогенезе кардиальной миксомы.

Проведено иммуногистохимическое исследование, направленное на определение повышенного VIII фактора свертывания крови. Фактор Виллебранта является маркерным геном эндотелиальных клеток. По результатам у 30% пациентов определяется наличие антигена VIII фактора свертывающей системы крови. Доказано, что изолированные клетки не продуцируют фактор Виллебранта. В многослойных структурах экспрессия фактора определялась во внутреннем слое клеток. Крайне редко (около 5% случаев) положительная реакция была и во внутреннем и во внешних слоях клеток

Таким образом, проведенные исследования позволили по новому взглянуть на хирургическое лечение первичных новообразований сердца и разработать концепцию оптимизации протокола подготовки пациентов, планирования хирургической тактики, а так же выявить факторы риска послеоперационных осложнений и наметить пути их профилактики.

ВЫВОДЫ

1. Из 115 пациентов, оперированных по поводу миксом сердца, опухоли локализовались в левом предсердии в 105 (91%) случаях, в правом предсердии в 10 (9%) случаях и были представлены как организованные капсулированные образования с плотной структурой у 74 пациентов (64%); инкапсулированные образования с желеобразной структурой отмечалась у 27 (23%) и неорганизованные миксомы - у 14 пациентов (13%). У пациентов с организованными миксомами частота встречаемости миксоидного синдрома была 26%, а у пациентов с неорганизованными она составила 57%.
2. Основными принципами оперативного лечения миксом являются неотложность, выполнение резекции миксом правого предсердия в условиях параллельного искусственного кровообращения, использование транспредсердного доступа при удалении миксомы левого предсердия, резекция зон прикрепления опухолей к полостям сердца в пределах здоровых тканей с последующим закрытием дефектов заплатой; одномоментная коррекция сопутствующих пороков сердца.
3. При хирургическом лечении миксом сердца наличие сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца и выраженная недостаточность митрального клапана; стойкие нарушения ритма сердца, являются факторами риска развития госпитальной летальности; наличие исходной легочной гипертензии II и III степени связано с риском развития нелетальных осложнений. Коррекция врожденных пороков сердца, одномоментно с удалением миксом, не влияет на течение послеоперационного периода.
4. Рецидивы миксом сердца отмечены у 1,8 % больных принесших оперативное лечение первичных опухолей сердца и напрямую зависят от тактики хирургического лечения. Больные с клиническим

проявлением миксоидного синдрома требуют пристального наблюдения в связи с возможным высоким риском развития рецидива опухоли.

5. Морфологическая структура миксом разнообразна и характеризуется разнообразием формы эндотелиальных клеток (веретенообразные, звёздчатые, округлые или неправильной формы) и слизеподобного межклеточного матрикса. Сосудистые компоненты представлены образованиями, стенки которых состоят из опухолевых клеток. Отсутствие базальной мембраны сосудов миксомы может являться причиной многочисленных кровоизлияний в строме и нарушений структуры ее ткани, фрагментации и эмболий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты, поступившие в стационар с направительным диагнозом первичного новообразования полостей сердца требуют интенсивного обследования включающего обязательную визуальную оценку для определения степени декомпенсации кровообращения и конституциональных проявлений Карней-комплекса.
2. Ведущими инструментальными методами диагностики являются ЭХО-КГ (а при необходимости черезпищеводное исследование), МСКТ и МРТ, что позволяет оценить не только локализацию и размер опухоли, наличие обструкции кровотоку и определить структурные особенности, плотность образования и его подвижность.
3. Для исключения сопутствующей патологии коронарных артерий всем пациентам старше 45 лет показано проведение коронарографии
4. Особое внимание рекомендовано уделить оценке воспалительных тестов: определение уровня СОЭ, С-реактивного белка, прокальцитонина, уровень интерлейкина 6 и интерлейкина 2, антител к VIII фактору свертывания крови, что может свидетельствовать о бурном росте миксомы и наличии воспалительных изменений в ее строме
5. Оперативное лечение необходимо выполнить в неотложном порядке в связи с риском внутрисердечной обструкции кровотоку и развитием эмболического синдрома.
6. Наличие сопутствующей патологии такой как врожденные пороки сердца, поражение коронарных артерий и нарушение функций клапанного аппарата требует одномоментной хирургической коррекции. Наиболее частыми сочетанными операциями помимо удаления миксомы, являются пластика или протезирование митрального клапана, АКШ, а так же коррекция ВПС, таких как ОАП и ДМПП.

7. Учитывая факторы риска развития рецидивов заболевания необходимо выполнить резекцию образования вместе с ножкой, отступя от ее края не менее 5 мм с последующим закрытием образовавшегося дефекта заплатой для профилактики развития деформации перегородки и профилактики нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде.
8. Больные с легочной гипертензией требуют обязательной оценки ее динамики, как в госпитальном, так и в отдаленном послеоперационном периоде. При прогрессировании требуется назначение специфической ЛАГ-терапии, которая направлена на улучшение функционального класса оперированных больных.
9. Учитывая возможность рецидива заболевания, больные требуют постоянного наблюдения в отдаленном послеоперационном периоде и при выявлении новых образований повторного хирургического лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВБ – атрио-вентрикулярная блокада
- АД – артериальное давление
- АИК – аппарат искусственного кровообращения
- АК – аортальный клапан
- АКШ – аорто-коронарное шунтирование
- АН – аортальная недостаточность
- Ао – аорта
- БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса
- БПВЛНПГ – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса
- ВПС – врожденный порок сердца
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
- ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИК – искусственное кровообращение
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- КГ - коронарография
- КДР – конечно-диастолический размер
- КСР – конечно-систолический размер
- ЛА – легочная артерия
- ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
- ЛГ – легочная гипертензия
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- МК – митральный клапан
- МН – митральная недостаточность
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОАК – общий анализ крови
- ОАМ – общий анализ мочи

ОАП – открытый артериальный проток

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СКТ – спиральная компьютерная томография

ФИ – фракция изгнания

ФК – фиброзное кольцо

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭОС – электрическая ось сердца

ЭХО-КГ - эхокардиография

Список литературы.

1. Акимов О.В. //Злокачественная фиброзная гистиоцитома сердца с метастазами в головной мозг и щитовидную железу // Арх. патологии.- 1994.- Т. 56.- N 4.- С. 70-72.
2. Бокерия Л. А., Малашенков А. И., Серов Р. А., Кавсадзе В. Э// Кардиоонкология. М.// НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2003. 254 с.
3. Бокерия Л. А., Серов Р. А., Кавсадзе В.Э. // Морфология опухолей сердца. Атлас //НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 2010; 508
4. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Опухоли сердца // Сердечно-сосудистая хирургия.- 1989.- С. 457-465.
5. Бухарин В.А., Петросян Ю.С., Подзолков В.П. и др.// Миксома правого желудочка // Грудная хирургия.- 1974.- N 4.- С. 31-35.
6. Голосовская М.А. // Обызвествлненные миксомы правых отделов сердца с развитием тромбоэмболий и легочной гипертензии // Архив патологии.- 1985.- N 12.- С. 64-67.
7. Делягин В.М., Черемнин Л.П., Иванов А.С., Нечаенко М.А. //Опухоли сердца у детей // Педиатрия.- 1988.- N 4.- С. 79-83.
8. Дмитрук И.М., Кокошко В.П., Григорук А.В.// Клинико-морфологический анализ первичных и метастатических опухолей сердца // Архив патологии.- 1988.- N 12.- С. 36-41.
9. Иванов А.С., Балоян Г.М., Родионов А,С, и соавт. // Папиллярная фиброэластома сердца //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 4,2009, 91-94.
10. Иванов А. С., Гламазда С. В., Родионов А. С., Лебедева А. В., Кузьмин В. В., Абрамова Н. Н., Ильинский И. М., Можейко Н. П. //Тромбоз сети Киари правого предсердия после коррекции врожденного порока сердца //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013;6(6): 99-101
11. Иванов А. С., Гламазда С. В., Маховский В.В., Лебедева А. В., Мась О.М., Ильинский И. М., Можейко Н. П.// Внутриполостная

васкуляризированная миксома левого предсердия // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, Москва, 2011, №6, т.2, с. 43-48.

12. Кавсадзе В.Э. // Опухоли правых отделов сердца // Автореферат дис. канд. мед. наук.- Москва.- 1994.- 21 с.

13. Кавсадзе В.Э. // Хирургическое лечение первичных новообразований сердца // Автореферат дис. доктора мед. наук.- Москва.- 2002.- 43 с.

14. Колесникова И.И. и Чанг Конг Зует. // Миксомы левого предсердия // Грудная хирургия.- 1980.- N 3.- С. 68-72.

15. Константинов Б.А., Князева Г.Д., Рабкин И.К. и др. // Клинические и диагностические аспекты миксом сердца // Клин. медицина.- 1986.- N 2.- С. 63-70.

16. Лозовой А.А. // Миксомы сердца // Автореферат дис. канд. мед. наук.- Киев.- 1986. - 19 с.

17. Матков О.К. // Диагностика и результаты хирургического лечения миксом сердца // Автореферат дис. канд. мед. наук.- Москва.- 1986.- 20 с.

18. Нечаенко М.А. // Первичные опухоли сердца (клиника, диагностика и хирургическое лечение) // Автореферат дис. докт. Мед. наук. – Москва.- 1993.- 42 с.

19. Нечаенко М.А., Шереметьева Г.Ф., Бобков В.В., Овчинников В.И. // Диагностика и лечение миксом правого желудочка сердца // Клин. медицина.- 1989.- N 6.- С. 83-87.

20. Петровский Б.В., Константинов Б.А. // Хирургия внутрисердечных опухолей сердца // Хирургия.- 1985.- N 4.- С. 10-17.

21. Петровский Б.В., Константинов Б.А., Нечаенко М.А. // Первичные опухоли сердца. // Москва.- Изд. «Медицина».- 1997.- 152 с.

22. Серов С.Ф. // Морфология и гистологическая классификация новообразований сердца // Вопросы онкологии.- 1986.- N 7.- С. 9-15.

23. Цукерман Г.И., Малашенков А.И., Кавсадзе В.Э.// Опухоли сердца (клиника, диагностика и результаты хирургического лечения). //М.: Издательство НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН, 1999.-269 с.
24. Чан Конг Зуэт //Клиника, диагностика и хирургическое лечение миксомы левого предсердия//Автореферат дис. канд. мед. наук.- Москва.- 1980.- 22 с.
25. Шумаков В.И., Хубутия А.Ш., Семеновский М.Л. и др. //Некоторые аспекты морфологии и молекулярной биологии миксом сердца//Вестник трансплантологии и искусственных органов. –2001.- Т. 2.- С. 63.
26. Abdelsalam GG, Saad H, Donia M, Elnady H, Elmahdy MF. //Atypical site and size of atrial myxoma.// Cardiovasc Revasc Med. 2015 Mar;16(2):129-30. doi: 10.1016/j.carrev.2014.08.007. Epub 2014 Aug 29.
27. Abdou M, Hayek S, Williams BR 3rd. //Atrial myxoma in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. //Tex Heart Inst J. 2013;40(4):462-4.
28. Abu Abeeleh M, Saleh S, Alhaddad E, Alsmady M, Alshehabat M, Bani Ismail Z, Massad I, Bani Hani A, Abu Halaweh S.// Cardiac myxoma: clinical characteristics, surgical intervention, intra-operative challenges and outcome. //Perfusion. 2017 Jul 1:267659117722596. doi: 10.1177/0267659117722596.
29. Acebo E., Val-Bernal J.F., Gomez-Roman J.J. //Prichard's structures of the fosa ovalis are not histogenetically related to cardiac myxoma // Histopathology. – 2001.- V. 39.- N. 5.- P. 529-535.
30. Acebo E., Val-Bernal J.F., Gomez-Roman J.J. //Thrombomodulin, calretinin and c-kit (CD117) expression in cardiac myxoma// Histol. Histopathol.- 2001.- V. 16.- №. 4.- P. 1031-1036.
31. Aiello VD, de Campos FP. //Cardiac Myxoma.// Autops Case Rep. 2016 Jun 30;6(2):5-7. doi: 10.4322/acr.2016.030. eCollection 2016 Apr-Jun.
32. Alpaslan M., Onrat E., Ikizler M., Aşlamacı S., Arıkan U., Oto A.// Unusual presentation of cardiac angiosarcoma mimicking left ventricular myxoma// Anadolu Kardiyol. Derg. – 2002.- V. 2.- N 4.- P. 345-346.

33. Alvarez-Sabin J., Lozano M., Sastre-Garriga J. et al. //Transient ischaemic attack: a common initial manifestation of cardiac myxomas//*Eur.Neurol.* -2001.- V. 45.- N. 3.- P. 165-170.
34. Amamoto N., Kondoh T. Myxoma intracardiac // *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* // 2001.- V. 34.- № 2.- P. 262-263.
35. Ann SH, Jung SY, Yi JE, Chin JY, Kim TS, Jung HO, Youn HJ. //A primary left atrial leiomyosarcoma mimicking myxoma: echocardiographic findings.// *Echocardiography.* 2012 Oct;29(9):E226-9. doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01758.x. Epub 2012 Jun 5.
36. Antonelli S., Barracchini A., Cianfa A. et al. //A case of atrial myxoma with connectivitis-like onset//*Clin.Ter.* -1999.- V. 150.- N. 3.- P. 235-239.
37. Auer J., Berent R., Weber T., Eber B.// Prolapsing left atrial myxoma, pulmonary edema and cerebral ischemia// *Intensive Care Med.*- 2001.- V. 27.- № 2.- P. 446.
38. Baek SH, Park S, Lee NJ, Kang Y, Cho KH.// Effective mechanical thrombectomy in a patient with hyperacute ischemic stroke associated with cardiac myxoma.// *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Oct;23(9):e417-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.006. Epub 2014 Aug 28.
39. Baker C.S., Strike P., Deaner A. //Images in cardiology. Prolapse of an atrial myxoma into the apex of the left ventricle // *Heart* – 2000.- V. 84.- № 4.- P. 437.
40. Baksaas S.T, Geiran O.R., Svennevig J.L.// Cardiac tumors//*Tidsskr. Nor. Laegeforen.* -2001.- V. 120.- N. 20.- P. 2391-2393.
41. Bandyopadhyay S, Das RK, Bhelotkar A, Acharia T. //A rare case of a left atrial hemangioma mimicking a myxoma.// *Ann Card Anaesth.* 2013 Apr-Jun;16(2):144-6. doi: 10.4103/0971-9784.109773.
42. Banfic L., Jelic I., Jelasic D. et al.// Heart metastasis of extraskeletal myxoid chondrosarcoma//*Croat.Med.J.* –2001.- V. 42.- N. 2.- P. 199-202.
43. Becker A.E. //Primary heart tumors in the pediatric age group: a review of salient pathologic features relevant for clinicians//*Pediatr. Cardiol.* –2000.- V. 21.- N. 4.- P. 317-323.

44. Bennett K.R., Gu J.W., Adair T.H., Heath B.J.// Elevated plasma concentration of vascular endothelial growth factor in cardiac myxoma// J. Thorac. Cardiovasc. Surg.- 2001.- V. 122.- № 1.- P. 193-194.
45. Bienfait H.P., Moll L.C. //Fatal cerebral embolism in a young patient with an occult left atrial myxoma//Clin. Neurol. Neurosurg. –2001.- V. 103.- N. 1.- P. 37-38.
46. Bolourian A.A., Karimi M., Mirzaie A. //Myxoma of the tricuspid valve// J. Heart Valve Dis. – 2000.- V. 9.- № 2.- P. 288-290.
47. Bowman JN, Treece JM, Bhattad PB, Bochis M, Bajaj K. /Giant Left Atrial Myxoma Masquerading as Cough-Syncope Syndrome.// J Investig Med High Impact Case Rep. 2017 Aug 4;5(3):2324709617724177. doi: 10.1177/2324709617724177. eCollection 2017 Jul-Sep.
48. Brazill P.L. //Infected cardiac myxoma: an unusual phenomenon // Can. Oper. Room Nurs. J.- 2001.- V. 19.- № 3.- P. 20-21.
49. Burns A.C., Osula S., Harley A. et al. //Left circumflex coronary artery to left atrial fistula in a patient with mitral regurgitation after excision of a left atrial myxoma//Ann.Thorac.Surg. –2001.- V. 72.- N. 5.- P. 1732-1733.
50. Casazza F., Guenzati G., Lemma M., Bonetto S. //An oligosymptomatic giant left atrial myxoma// Ital Heart J – 2000.- № 1.- P. 130-131.
51. Cejas H.A., Rodriguez A., Martinez M. et al. //Morphology of the cells in myxoid tumors//Rev.Fac.Cien.Med.Univ.Nac.Cordoba. –2000.- V. 57.- N. 1.- P. 37-49.
52. Cerè E., Lombardi A., Vinelli S., Di Pasquale G.// Concomitant left atrial myxoma and atrial fibrillation in patients with peripheral embolism // Ital. Heart J. – 2002.- V. 3.- № 2.- P. 232-234.
53. Chlebowski M, O'Brien J, Hertenberg C, Wagner J //Asymptomatic Left Ventricular Myxoma in a 12-Year-Old Male. //Tex Heart Inst J. 2016 Jun 1;43(3):267-9. doi: 10.14503/THIJ-15-5318. eCollection 2016 Jun.
54. Choi B.W., Ryu S.J., Chang B.C., Choe K.O. //Myxoma attached to both atrial and ventricular sides of the mitral valve: report of a case and review of 31

cases of mitral myxoma// *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* -2001.- V. 17.- № 5.- P. 411-416.

55. Cis A., Fernandez Rostello E., Marticani R. //Myxoma of the left ventricular outflow tract//*An. Esp. Pediatr.* -2001.- V. 55.- N. 1.- P. 80-82.

56. Citterio E., Manasse E., Pilato E. et al. //Port-access cardiac surgery: clinical experience with first 50 cases//*Ital. Heart. J.* -2001.- V. 2.- N. 12.- P. 904-909.

57. Corneloup L., Planchard D., Demarque C., Hira M., Frat J.P., Goujon J.M., Robert R. //Simultaneous occlusion of the abdominal aorta and both internal carotid arteries as the presenting symptoms of left atrial myxoma// *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 2001.- V. 94.- № 4/- P. 287-290.

58. Cosio F.G., Pastor A., Nunez A. et al. //How to map and ablate atrial scar macroreentrant tachycardia of the right atrium//*Europace.* - 2000.- V. 2.- N. 3.- P. 193-200.

59. Dijkhuizen T., de Jong B., Meuzelaar J.J. et al. //No cytogenetic evidence for involvement of gene(s) at 2p16 in sporadic cardiac myxomas: cytogenetic changes in ten sporadic cardiac myxomas//*Cancer.Genet.Cytogenet.* -2001.- V. 126.- N. 2.- P. 162-165.

60. Dominguez Garcia D., Arranz Duran J., Yoldi Bocanegra R. et al. //Embolism at the iliac bifurcation secondary to an atrial myxoma //*Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* -2000.- V. 47.- N. 10.- P. 476-479.

61. Dubois C.L., Herijgers P. //Imaging of a huge atrial myxoma // *Heart* - 2003.- V. 89.- № 1.- P. 99.

62. Edwards A., Bermudez C., Piwonka G. et al. //Carney's syndrome: complex myxomas. Report of four cases and review of the literature//*Cardiovasc.Surg.* - 2002.- V. 10.- N. 3.- P. 264-275.

63. Ejima K., Uchida T., Hen Y., Nishio Y., Nomoto F., Uchida Y., Mun J., Satoh T., Fujimori K., Tanino S., Hirosawa K., Agematsu K., Nanaumi M., Sugimoto K., Koizumi J., Ohkado A., Shiikawa A.// Complex myxoma detected by syncope: a case report // *J. Cardiol.* - 2003.- V. 41.- № 2.- P. 97-102.

64. Elderkin R.A., Radford D.J. //Primary cardiac tumours in a paediatric population//*J.Paediatr.Child.Health.* –2002.- V. 38.- N. 2.- P. 173-177.
65. Endo A., Ohtahara A., Kinugawa T., Ogino K., Hisatome I., Shigemasa C. //Characteristics of cardiac myxoma with constitutional signs: a multicenter study in Japan // *Clin Cardiol* – 2002.- V. 25.- № 8.- P. 367-370.
66. Espinola-Zavaleta N, Lozoya-Del Rosal JJ, Colin-Lizalde L, Lupi-Herrera E. //Left atrial cardiac myxoma. Two unusual cases studied by 3D echocardiography.// *BMJ Case Rep.* 2014 Nov 17;2014. pii: bcr2014205938. doi: 10.1136/bcr-2014-205938.
67. Esteban E., Blanes A., Moreno M.T., Cánovas S.J., Montero J.A., Sotillo J.F. //Right atrial myxoma in a patient with antiphospholipid antibodies// *Rev. Esp. Cardiol.*- 2002.- V. 55.- № 9.- P. 999-1002.
68. Fácila-Rubio L., Nuñez-Villota J.E., Losada-Casares A., Otero-Coto E., Marin-Pardo J., Ferreres-Franco J., Chorro-Gascó F.J. //Hemoptysis as an unusual manifestation of right atrial myxoma // *Int. J. Cardiol.*- 2003.- V. 87.- № 1.- P. 103-105.
69. Fernández AL, Vega M, El-Diasty MM, Suárez JM. //Myxoma of the aortic valve.// *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012 Sep;15(3):560-2. doi: 10.1093/icvts/ivs117. Epub 2012 May 22.
70. Fernandes F., Soufen H.N., Ianni B.M. et al. //Primary neoplasms of the heart.Clinical and histological presentation of 50 cases//*Arq.Bras.Cardiol/* -2001.- V.76.- N. 3.- P. 231-237.
71. Ferreira R, Gonzaga A, Viana J, Vieira M, Santos JA.// Fibroelastoma or myxoma: that is the question.// *Rev Port Cardiol.* 2014 Oct;33(10):657-8. doi: 10.1016/j.repc.2014.02.026. Epub 2014 Oct 7.
72. Freedom R.M., Lee K.J., MacDonald C., Taylor G. //Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood// *Pediatr. Cardiol.*- 2000.- V. 21.- № 4.- P. 299-316.

73. Frizell AW, Higgins GL 3rd. //Cardiac myxoma as a mimic: a diagnostic challenge. *Am J Emerg Med.* 2014 Nov;32(11):1399-404. doi: 10.1016/j.ajem.2014.08.044. Epub 2014 Aug
74. Fujisawa H., Koide N., Kono T., Takayama K., Tsukioka K., Wada Y., Zhang T., Kitahara H., Nakano H., Suzuki J.I., Isobe M., Amano J. //Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor-1 in cardiac myxoma // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* – 2002.- V. 43.- № 5.- P. 589-594.
75. García-F-Villalta M.J., Sanz-Sánchez T., Aragüés M., Blasco A., Fraga J., García-Diez A. Cutaneous embolization of cardiac myxoma // *Br. J. Dermatol.* – 2002.- V. 147.- № 2.- P. 379-382.
76. Ghosh A., Bhattacharyya A., Niyogi P. //Recurrent left atrial myxoma with recurrent stroke// *Indian Pediatr.* – 2001.- V. 38.- № 10.- P. 1190-1192.
77. Ginon I., Mestrallet C., Barthelet M. et al. //A closed interatrial septum aneurysm, filled with blood, mimicking a tumour in the right atrium//*Eur.J.Echocardiogr.* –2002.- V. 1.- N. 4.- P. 189-290.
78. Goldstein M.M., Casey M., Carney J.A. et al. //Molecular genetic diagnosis of the familial myxoma syndrome (Carney complex)//*Am.J.Med.Genet.* –1999.- v. 86.- N. 1.- P. 62-65.
79. Gopal A.S., Arora N.S., Messineo F.C. //Right ventricular myxoma// *N. Engl. J. Med.*- 2000.- V. 342.- № 4.- P. 295.
80. Gopal A.S., Stathopoulos J.A., Arora N. et al. //Differential diagnosis of intracavitary tumors obstructing the right ventricular outflow tract//*J.Am.Soc.Echocardiogr.* –2001.- V. 14.- N. 9.- P. 937-940.
81. Gowdamarajan A., Michler R.E. //Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation//*Curr.Opin.Cardiol.* –2000.- V. 15.- N. 2.- P. 121-125.
82. Grebenc M.L., Rosado de Christenson M.L., Burke A.P. et al. //Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation // *Radiographics.* –2000.- V. 20.- N. 4.- P. 1073-1103.

83. Grebenc M.L., Rosado de Christenson M.L., Green C.E. et al. //From the Archives of the AFIP: Cardiac Myxoma: Imaging Features in 83 Patients//Radiographics. –2002.- V. 22.- N. 3.- P. 673-689.
84. Grysman NH, Watad A, Ofek E, Tzur B, Amital H. //Rare Myxoma Arising from Posterior Wall of Left Atrium.// Isr Med Assoc J. 2016 Jun;18(6):370-1.
85. Guhathakurta S., Riordan J.P. //Surgical treatment of right atrial myxoma// Tex. Heart Inst. J. – 2000.- V. 27.- N 1.- P. 61-63.
86. Gully C., Benghanem M.M., Remadi J.P., Le Douarin L., Baron O., Heymann M.F. //Right atrial intracardiac varices. Review of the literature and case report// Arch. Mal. Coeur. Vaiss.- 2000.- V. 93.- № 2.- P. 189-193.
87. Gururani K, Kumar P. //Unusual presentation of left atrial myxoma. //BMJ Case Rep. 2016 Sep 1;2016. pii: bcr2016217089. doi: 10.1136/bcr-2016-217089.
88. Ha J.W., Rim S.J., Chang B.C., Chung N., Cho S.Y. //A mitral valve myxoma prolapsing into the left ventricular outflow tract// Clin Cardiol – 2001.- V. 24.- № 8.- P. 570.
89. Harada T., Ohtaki E., Sumiyoshi T., Hosoda S. //Successful three-dimensional reconstruction using transesophageal echocardiography in a patient with a left atrial myxoma// Jpn. Heart J. – 2001.- V. 42.- № 6.- P. 789-792.
90. Harikrishnan S, Bohora S, Pillai VV, Sanjay G, Rajeev E, Tharakan JM, Titus T, Kumar VK, Sivasankaran S, Namboodiri KK. //Left atrial myxoma-influence of tumour size on electrocardiographic findings.// Indian Heart J. 2012 Mar-Apr;64(2):170-2. doi: 10.1016/S0019-4832(12)60055-8. Epub 2012 Apr
91. Hasegawa T., Nakagawa S., Chino M., Kunihiro T., Ui S., Kimura M. //Primary cardiac sarcoma mimicking benign myxoma: a case report// J. Cardiol.- 2002.- V. 39.- № 6.- P. 321-325.
92. Hishitani T., Ogawa K., Hoshino K., Kido S., Nakamura Y., Ogawa Y. //Malignant fibrosarcoma with features of myxoma // Pediatr. Cardiol.- 2001.- V. 22.- № 3.- P. 258-259.

93. Hoffmeier A., Scheld H.H., Tjan T.D., Schneider M., Kerber S., Schmidt C., Schmid C. //Ex situ Resection of Primary Cardiac Tumors // Thorac Cardiovasc Surg – 2003. – V. 51.- № 2.- P. 99-101.
94. Hou Y.C., Chang S., Lo H.M. et al. //Recurrent cardiac myxoma with multiple distant metastasis and malignant change// J. Formos. Med. Assoc. –2001.- V. 100.- N. 1.- P. 63-65.
95. Hovda O.A., Myhr K.M., Krakenes J. et al. //Neuromuscular complications of myxoma//Tidsskr.Nor.Laegeforen . - 2001.- V. 121.- N. 7.- P. 802-803.
96. Ihsen Z, Hela M, Khadija M, Zouhayer J.// Cerebral embolism complicating left atrial myxoma: a case report.// Pan Afr Med J. 2016 Jun 14;24:140. doi: 10.11604/pamj.2016.24.140.9778. eCollection 2016.
97. Ikeda A, Tsukada T, Konishi T, Matsuzaki K, Jikuya T, Hiramatsu Y.// Right atrial myxoma with a large tumor embolus in the left pulmonary artery.// J Surg Case Rep. 2014 Oct 28;2014(10). pii: rju115. doi: 10.1093/jscr/rju115.
98. Imbalzano E, Di Bella G, Casale M, Boretti I, Manganaro R, Lamari A, Dattilo G. //Angina pectoris: first manifestation of a left atrial myxoma. //Int J Cardiol. 2014;172(1):e165-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.059. Epub 2013 Dec 28
99. Ismail MI, Wong YP, Tan GH, Fam XI.// Paratesticular aggressive angiomyxoma: A rare case.// Urol Ann. 2017 Apr-Jun;9(2):197-199. doi: 10.4103/UA.UA_168_16.
100. Jean W.C., Walski-Easton S.M., Nussbaum E.S. //Multiple intracranial aneurysms as delayed complications of an atrial myxoma: case report//Neurosurgery. -2001.- V. 49.- N. 1.- P. 200-203.
101. Jimenez-Navarro M.F., Carlos Gavilan J., Maria Melero J. et al. //Large myxoma of the right atrium//Rev.Esp.Cardiol. –2001.- V. 54.- N. 3.- P. 399-401.
102. Joseph M.X., Forrest Q.G., Hutchison S.J.// Mass confusion // Can. J. Cardiol. –2001.- V. 17.- N. 9.- P. 977-981.
103. Kamada T., Shiikawa A., Ohkado A., Murata A. //A giant left atrial myxoma with severe mitral valve regurgitation: report of a case// Kyobu Geka -2003.- V. 56.- № 2.- P. 152-54.

104. Kandoria A, Negi P, Mahajan K, Puri S. //Left atrial myxoma complicated by acute embolism to the left subclavian artery.// *BMJ Case Rep.* 2016 Jul 11;2016. pii: bcr2016215345. doi: 10.1136/bcr-2016-215345.
105. Kanemitsu S., Takao M., Fujinaga K. et al. //A case of surgically treated left atrial myxoma following acute multiple embolism including cerebral embolism// *Kyobu. Geka.* –2001.- V. 54.- N. 2.- P. 147-150.
106. Kang N., Hughes C.F. //Massive pulmonary embolus complicating left atrial myxoma// *J. Thorac. Cardiovasc.Surg.* -2001.- V. 121.- N. 4.- P. 814-815.
107. Kao C.L., Chang J.P. //Abdominal aortic occlusion: a rare complication of cardiac myxoma// *Tex. Heart Inst. J.*- 2001.- V. 28.- № 4.- P. 324-325.
108. Karga H., Papaioannou P., Karayianni M. et al. //Ras oncogenes and p53 tumor suppressor gene analysis in cardiac myxomas// *Pathol.Res.Pract.* –2000.- V. 196.- N. 9.- P. 601-605.
109. Kawano H., Tayama K., Akasu K. et al. //Left ventricular myxoma: report of a case//*Surg.Today.* –2000.- V. 30.- N. 12.- P. 1112-1114.
110. Kay J.F., Chow W.H. //Long-term survival of quiescent left atrial myxoma in an elderly patient//*Am.J.Geriatr.Cardiol.* –2002.- V. 11.- N. 3.- P. 165-168.
111. Kaynak K., Beşirli K., Arslan C., Ozgüroğlu M., Oz B. //Metastatic cardiac myxoma// *Ann. Thorac. Surg.* – 2001-. V. 72.- № 2.- P. 623-625.
112. Keeling I.M., Oberwalder P., Anelli-Monti M., Schuchlenz H., Demel U., Tilz G.P., Rehak P., Rigler B. //Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients // *Eur J Cardiothorac Surg* – 2002.- V. 22.- N 6.- P. 971-977.
113. Kelly SC, Steffen K, Stys AT.// A rare large right atrial myxoma with rapid growth rate.// *S D Med.* 2014 Oct;67(10):409-11, 413.
114. Kern J.H., Aguilera F.A., Carlson D.L., Galantowicz M. //Right ventricular myxoma obstructing the right ventricular outflow tract// *Circulation* – 2000.- V. 102.- № 2.- P. E14-E15.
115. Khan MS, Sanki PK, Hossain MZ, Charles A, Bhattacharya S, Sarkar UN.// Cardiac myxoma: A surgical experience of 38 patients over 9 years, at SSKM

hospital Kolkata, India.// South Asian J Cancer. 2013 Apr;2(2):83-6. doi: 10.4103/2278-330X.110499.

116. Kim E, Choi SW, Min D, Kim SH, Yang WI, Moon JY, Sung JH, Kim IJ, Lim SW, Cha DH, Moon B, Cho SH, Kim WJ.// A case of a resected benign myxoma-like hemorrhagic cyst, which later recurred as undifferentiated pleomorphic sarcoma in the left atrium.// Medicine (Baltimore). 2017 Apr;96(16):e6353. doi: 10.1097/MD.00000000000006353

117. Kono T., Koide N., Hama Y. et al. //Expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in cardiac myxoma: a study of fifteen patients//J. Thorac. Cardiovasc.Surg. -2000.- V. 119.- N. 1.- P. 101-107.

118. Kośmider A, Jaszewski R, Marcinkiewicz A, Bartczak K, Knopik J, Ostrowski S.// 23-year experience on diagnosis and surgical treatment of benign and malignant cardiac tumors.// Arch Med Sci. 2013 Oct 31;9(5):826-30. doi: 10.5114/aoms.2013.38677. Epub 2013 Nov 5.

119. Kothari J, Lakhia K, Solanki P, Panchal J, Shah P. //Recurrent Left Atrial Myxoma in a Young Patient: A Rare Entity.// J Clin Diagn Res. 2016 Aug;10(8):PD05-7. doi: 10.7860/JCDR/2016/20425.8321. Epub 2016 Aug

120. Koukis I, Velissaris T, Pandian A.// Left atrial myxoma associated with mitral valve pathology in pregnancy.// Hellenic J Cardiol. 2013 Mar-Apr;54(2):138-42.

121. Krishnamoorthy K.M., Desai N.B. //Myxoma producing right-sided inflow and outflow obstruction// Int J Cardiol – 2001.- V. 79.- № 2-3.- P. 325-326.

122. Kugai T., Chibana M. //Left atrial myxoma with extramedullary hematopoiesis and ossification//Kyobu.Geka. –2002.- V. 55.- N. 5.- P. 376-378.

123. Kumar A., Sachdev A., Singh R., Lehl S.S., D'Cruz S., Mahapatra M., //Malhotra H.S. Left atrial myxoma presenting as pseudobulbar palsy // Neurol. India.- 2002.- V. 50.- № 2.- P. 219-221.

124. Kunitomo R., Okamoto K., Utoh J. et al. //Evaluation of superior transseptal approach for the removal of left atrial myxoma //Kyobu.Geka. – 2001.- V. 54.- N. 3.- P. 211-214.

125. Kwon OY, Kim GJ, Jang WS, Lee YO, Cho JY, Lee JT.// Fourth Recurrence of Cardiac Myxoma in a Patient with the Carney Complex.// Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Apr;49(2):119-21. doi: 10.5090/kjtcs.2016.49.2.119. Epub 2016 Apr 5.
126. Lanza L.A., Visbal A.L., DeValeria P.A., Trastek V.F. //Giant left atrial myxoma presenting with mitral valve obstruction // Tex. Heart Inst. J. – 2002.- V. 29.- № 1.- P. 64-65.
127. Lazaros G, Masoura C, Brili S, Stavropoulos G, Kafiri G, Stefanadis C.// Large left atrial myxoma in an oligosymptomatic young woman.// Hellenic J Cardiol. 2013 Jan-Feb;54(1):60-3.
128. Le Cam M.T., Duterque M. //Atrial myxoma: cutaneous manifestations // Ann. Dermatol. Venerol. –1999.- V. 126.- N. 1.- P. 32-34.
129. Łebek-Szatańska AM, Łebek ZL, Dąbrowski MJ, Kardaszewicz PS.// A large tumour of the left atrium - A 10-year follow-up.// Hellenic J Cardiol. 2016 Nov - Dec;57(6):441-444. doi: 10.1016/j.hjc.2016.11.008. Epub 2016 Dec 1.
130. Lee K.T., Lai W.T., Yen H.W., Voon W.C., Hwang C.H., Lu Y.H., Lin T.H., Sheu S.H. //Cystic left atrium myxoma--a rare case report // Kaohsiung J Med Sci – 2001.- V. 17.- № 11.- P. 579-581.
131. Li S, Gao Ch.// Surgical Experience of Primary Cardiac Tumor: Single-Institution 23-Year Report.// Med Sci Monit. 2017 May 3;23:2111-2117. doi: 10.12659/MSM.903324.
132. Liu S., Wang Z., Chen A.Q. et al. //Cardiac myxoma and myxosarcoma: clinical experience and immunohistochemistry // Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2002.- V. 10.- N. 1.- P. 8-11.
133. MaciE-DzankoviE A., Tawil D.A.// Myxoma of the right atrium and left ventricle// Med. Arh. – 2002.- V. 56. № 1.- P. 31-33.
134. Manfroi W.C., Vieira S.R., Saadi E.K. et al. //Multiple recurrences of cardiac myxoma with acute tumoral pulmonary embolism//Arq.Bras.Cardiol. – 2001.- V. 77.- N. 2.- P. 161-166.

135. Marumoto A., Ashida Y., Maeta H. et al. //Surgical removal of left atrial myxoma through mini sternotomy and the superior transseptal approach//Jpn. J. Thorac. Cardiovasc.Surg. -2001.- V. 49.- N. 3.- P. 185-187.
136. Massimo A. Padalino M.A., Basso C., Moreolo G.S., Thiene G., Stellin G. //Left atrial myxoma in a child. Case report and review of the literature//Cardiovascular Pathology.- 2003.- V. 12.- N 4.- P. 233-236.
137. Mejuto Martí M.J., Fernández Rial A., Yáñez Wonenburger J.C., Pazos Mareque J.M. //Lung adenocarcinoma associated with myxoma of the right atrium // An. Med. Interna.- 2001.- V. 18.- № 10.- P. 534-536.
138. Mendel T., Gutkowska J., Rywik T., Zieliński T. //Lateral medullary infraction due to left atrial myxoma--a case report // Neurol. Neurochir. Pol.- 2002.- V. 36.- № 5.- P. 1001-1006.
139. Mendoza C.E., Rosado M.F., Bernal L. //The role of interleukin-6 in cases of cardiac myxoma. Clinical features, immunologic abnormalities, and a possible role in recurrence//Tex. Heart. Inst. J. – 2001.- V. 28.- N. 1.- P. 3-7.
140. Meng Q., Lai H., Lima J. et al. //Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases// Int. J. Cardiol. – 2013.- V. 84.- N. 1.- P. 69-75.
141. Mitropoulos F, Giannakoulas G, Kallifatidis A, Kanakis M, Kiaffas M, Chatzis AC.// Right ventricular myxoma in a patient with tetralogy of Fallot.// Int J Surg Case Rep. 2014;5(12):1058-60. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.09.030. Epub 2014 Nov 5.
142. Moore S.K., Moore K.J., Wehner P., John M., Lee K.C. //Syndrome myxoma presenting as a pulmonary embolism: a case report// W. V. Med. J. – 2000.- V. 96.- N 5.- P. 567-569.
143. Moreno Izarra J., Romero Lopez A., Pinillos Villatoro D., Delgado Acosta F., Fernandez de la Puebla R., Perez Jimenez F. //Focal seizures in a young man with long term arthromyalgia and recurrent skin lesions. Cardiac myxoma. Neoplastic aneurysm and multiple cerebral infarct due to tumor embolization// Rev. Clin. Esp.- 2000.- V. 200.- № 9.- P. 487-488.

144. Morillas P., Frutos A., Bertomeu V. et al. //A case of Carney syndrome//*Rev.Esp.Cardiol.* –2001.- V. 54.- N. 6.- P. 803-806.
145. Morin J.E., Rahal D.P., Hüttner I. //Myxoid leiomyosarcoma of the left atrium: a rare malignancy of the heart and its comparison with atrial myxoma// *Can. J. Cardiol.* 2001.- V. 17.- № 3.- P. 331-336.
146. Murayama H., Tamaki S., Kato N. et al. //Right atrial myxoma associated with atrial septal defect: a case report and review of the literature// *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* -2001.- V. 7.- N. 3.- P. 166-169.
147. Nivargi V, Durairaj M, Makhale C.// Right Atrial Myxoma.// *J Assoc Physicians India.* 2017 May;65(5):87.
148. Nuno I.N., Kang T.Y., Arroyo H. et al. //Synchronous cardiac myxoma and colorectal cancer: a case report//*Tex.Heart.Inst.J.* –2001.- V. 28.- N. 3.- P. 215-217.
149. Obrenović-Kirćanski B¹, Mikić A, Velinović M, Bozić V, Kovacević-Kostić N, Karan R, Parapid B, Djukić P, Savić D, Vranes M.// Right ventricular myxoma - a case report.// *Vojnosanit Pregl.* 2013 Jun;70(6):609-11.
150. Oda T, Yasunaga H, Takaseya T, Amako M, Kawara T, Todo K, Tashiro H, Naito Y, Higaki K.// Left atrial myxoma mimicking papillary fibroelastoma.// *J Med Ultrason (2001).* 2012 Jul;39(3):173-5. doi: 10.1007/s10396-012-0358-7. Epub 2012 Mar
151. Oguz K.K., Firat M.M., Cila A. //Fusiform aneurysms detected 5 years after removal of an atrial myxoma // *Neuroradiology* – 2001.- V. 43.- № 11.- P. 990-992.
152. Ojji DB, Mamven MH, Omonua O, Habib Z, Osaze H, Sliwa K.// Left atrial myxoma mimicking mitral stenosis.// *Clin Med Insights Case Rep.* 2012;5:111-4. doi: 10.4137/CCRep.S9729. Epub 2012 Jul 12.
153. Oshiumi M., Hashimoto K., Sasaki T. et al. //Right atrial myxoma complicated with pulmonary embolism//*Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* -2001.- V. 49.- N. 7.- P. 449-452.

154. O'Sullivan I. //Dissection or embolism // *Emerg. Med. J.* – 2001.- V. 18.- № 6.- P. 502-503.
155. Ouattara A., Boccara G., Chiche L., Coriat P. //Intraoperative diagnosis of an unsuspected left atrial myxoma by transesophageal echocardiography // *Anesth. Analg.* – 2002.- V. 94.- № 6.- P. 1458-1459.
156. Oyama H., Nakayama M., Ikeda A. et al. //A case of cardiac myxoma with multiple brain hemorrhage//*No.Shinkei.Geka.* -2001.- V. 29.- N. 6.- P. 533-537.
157. Pandolfino T.L., Cotell S., Katta R. //Pigmented vulvar macules as a presenting feature of the Carney complex//*Int. J.Dermatol.* –2001.- V. 40.- N. 11.- P. 728-730.
158. Park H, Jo S, Cho YK, Kim J, Cho S, Kim JH, Jeong YJ, Song JK.// Differential Diagnosis of a Left Atrial Mass after Surgical Excision of Myxoma: a Remnant or a Thrombus?// *Korean Circ J.* 2016 Nov;46(6):875-878. Epub 2016 Oct 24.
159. Park KJ, Woo JS, Park JY.// Left atrial myxoma presenting with unusual cystic form.// *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Oct;46(5):362-4. doi: 10.5090/kjtcs.2013.46.5.362. Epub 2013 Oct 4.
160. Paydarfar D., Krieger D., Dib N. et al. //In vivo magnetic resonance imaging and surgical histopathology of intracardiac masses: distinct features of subacute thrombi//*Cardiology.* –2001.- V. 95.- N. 1.- P. 40-47.
161. Pinede L., Duhaut P., Loire R. //Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases // *Medicine (Baltimore).* – 2001.- V. 80.- N. 3.- P. 159-172.
162. Piper S.N., Werner U., Maleck W.H., Schmidt C.C., Saggau W., Munderloh K.H., Boldt J. //Recurrent atrial sarcoma presenting as an atrial myxoma. Long-term survival due to surgical intervention and chemotherapy// *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*- 2000.- V. 41.- № 6.- P. 961-964.
163. Prifti E., Bonacchi M., Salica A. //Mitral valve myxoma concomitant with papillary fibroelastoma// *Ann. Thorac. Surg.* – 2000.- V. 70.- № 1.- P. 335-336.

164. Prince J.M., Larsen R, Janner D. //Infected cardiac myxoma// *Pediatr. Infect. Dis. J.* –2002.- V. 21.- N. 2.- P. 177-178.
165. Pucci A., Gagliardotto P., Zanini C. et al. //Histopathologic and clinical characterization of cardiac myxoma: review of 53 cases from a single institution//*Am.Heart.J.* –2012.- V. 140.- N. 1.- P. 134-138.
166. Puvaneswary M., Thomson D. //Magnetic resonance imaging features of an infected right atrial myxoma // *Australas. Radiol.*- 2001.- V. 45.- № 4.- P. 501-503.
167. Qin W, Wang L, Chen X, Liu P, Wang R.// Left ventricular myxoma: a case report.// *J Biomed Res.* 2014 Nov;28(6):506-8. doi: 10.7555/JBR.28.20120124. Epub 2013 Jul 29.
168. Ravikumar E., Pawar N., Gnanamuthu R., Sundar P., Cherian M., Thomas S. // Minimal access approach for surgical management of cardiac tumors// *Ann.Thorac. Surg.*- 2000.- V. 70.- № 3.- P.1077-1079.
169. Rashidi N, Montazeri M, Montazeri M.// Large Left Atrial Myxoma Causing Mitral Valve Obstruction: A Rare Cause of Syncope.// *Cardiovasc Echogr.* 2014 Oct-Dec;24(4):125-127. doi: 10.4103/2211-4122.147208.
170. Reber D., Birnbaum D.E. //Recurrent cardiac myxoma: why it occurs. A case report with literature review//*J.Cardiovasc.Surg.(Torino).* -2001.- V. 42.- N. 3.- P. 345-348.
171. Remes Troche J.M., Zuniga J., Rebollar V. et al . //Myxoma of the mitral valve with embolization of the posterior circulation. A case report and review of the literature//*Rev.Neurol.* –2001.- V. 33.- N. 8.- P. 729-731.
172. Ren DY, Fuller ND, Gilbert SA, Zhang Y //Cardiac Tumors: Clinical Perspective and Therapeutic Considerations.// *Curr Drug Targets.* 2016 Jul 3.
173. Rhim H.Y., Youn H.J., Hong S.J., Choi K.B. //Cardiac myxoma: clinical experiences with twenty-five patients in Korea // *Int. J. Cardiol.* – 2001.- V. 78.- № 1.- P. 101-102.
174. Robles Velasco P, Monedero Sánchez I, Magallanes Ribeiro E.// Calcified Left Atrial Myxoma.// *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017 Jun;70(6):497. doi: 10.1016/j.rec.2016.10.001. Epub 2016 Oct

175. Roldán F.J., Vargas-Barrón J., Espinola-Zavaleta N., Keirns C., Romero-Cárdenas A. //Recurrent myxoma implanted in the left atrial appendage// *Echocardiography* – 2000.- V. 17.- № 2.- P. 169-171.
176. Roussakis A, Lucchese G, Sabetai M.// Giant Left Atrial Myxoma.// *Ann Thorac Surg.* 2016 Nov;102(5):e463. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.059.
177. Sachithanandan A., Badmanaban B., McEneaney D., MacGowan S.W. //Left atrial myxoma presenting with acute myocardial infarction // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*- 2002.- V. 21.- № 3.- P. 543.
178. Saddoughi SA, Maleszewski JJ, Schaff HV.// Cardiac myxoma: Simplifying a "complex" case.// *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Nov;152(5):1439-1440. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.07.061. Epub 2016 Aug 4.
179. Sadeghi N., Sadeghi S., Karimi A. //Mitral valve recurrence of a left atrial myxoma// *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* –2002.- V. 21.- N. 3.- P. 568-573.
180. Saito Y, Aizawa Y, Monno K, Nagashima K, Kurokawa S, Osaka S, Akimoto T, Kamei S Tanaka M, Hirayama A.// Small, smooth, nonmobile cardiac myxoma detected by transesophageal echocardiography following recurrent cerebral infarction: a case report.// *J Med Case Rep.* 2017 May 10;11(1):131. doi: 10.1186/s13256-017-1298-z.
181. Salehian O, Demers C, Patel A. //Atrial myxoma presenting as isolated unilateral blindness: a case report and review of the literature//*Can.J.Cardiol.* – 2001.- V. 17.- N. 8.- P. 898-900.
182. Salobir B., Sabovic M., Kozelj M. //Increased levels of antiphospholipid antibodies in a woman with left atrial myxoma and systemic embolisms // *Lupus.*- 2001.- V. 10.- № 11.- P. 815-817.
183. Sato K., Kosakai H., Kumabe S., Shiroma K., Ebine K. //Ventricular septal defect with pulmonary hypertension and concomitant left atrial myxoma in elder patient: a successful surgical case report// *Kyobu Geka* – 2000.- V. 53.- N 2.- P. 148-151.

184. Savant D, Kahn L.// Cardiac myxoma: report of a case with bizarre histiocytic infiltration.// *Cardiovasc Pathol.* 2017 May - Jun;28:11-13. doi: 10.1016/j.carpath.2017.02.004. Epub 2017 Feb 14.
185. Sawaya J.I., Dakik H.A. //Angiographic visualization of an atrial myxoma // *N. Engl. J. Med.* – 2000.- V. 342.- № 4.- P. 294-295.
186. Schaff H.V., Mullany C.J. //Surgery for cardiac myxomas// *Semin. Thorac.Cardiovasc.Surg.* –2000.- V. 12.- N. 2.- P. 77-88.
187. Schmidt C, Doi A, Ura M, Cole C, Mundy J.// Familial Atrial Myxoma: Three Related Cases at an Australian Tertiary Institution.// *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Aug 20;23(4):203-206. doi: 10.5761/atcs.cr.16-00169. Epub 2017 Mar 29.
188. Schroeyers P., Vermeulen Y., Wellens F., De Geest R., Degrieck I., Van Praet F., Vanermen H. //Video-assisted Port-Access surgery for radical myxoma resection// *Acta Chir. Belg.* – 2002.- V. 102.- N 2.- P. 131-133.
189. Segal O.R., Robinson N.M., Timmis A.D. //Images in cardiology: recurrent myxoma of the right ventricle // *Heart* – 2000.- V. 84.- № 6.- P. 652.
190. Shah M., Zar T., Ahmad A., Ahmed J., Allen S. //Thromboembolic complications of atrial myxomas// *Conn. Med.* - 2002.- V. 66.- N 7.- P. 391-395.
191. Shi L, Wu L, Fang H, Han B, Yang J, Ma X, Liu F, Zhang Y, Xiao T, Huang M, Huang M.// Identification and clinical course of 166 pediatric cardiac tumors.// *Eur J Pediatr.* 2017 Feb;176(2):253-260. doi: 10.1007/s00431-016-2833-4. Epub 2017 Jan 10.
192. Simsek E, Durdu S, Hodo B, Yazicioglu L, Uysalel A.// Left ventricular myxoma producing cardiac failure.// *Heart Surg Forum.* 2013 Feb 1;16(1):E57-9. doi: 10.1532/HSF98.20121063.
193. Singhal P, Luk A, Rao V, Butany J.// Molecular basis of cardiac myxomas.// *Int J Mol Sci.* 2014 Jan 20;15(1):1315-37. doi: 10.3390/ijms15011315.
194. Sommer T., Vahlhaus C., Hofer U., von Smekal A., Wardelmann E., Bierhoff E., Pauleit D., Wilhelm K., Textor J., Schild H. //MRI diagnosis of

cardiac myxomas: sequence evaluation and differential Diagnosis// *Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr.*- 1999.- V. 170.- № 2.- P. 156-162.

195. Spartalis M, Tzatzaki E, Spartalis E, Moris D, Athanasiou A, Kyrzopoulos S, Tsiapras D, Kalogris P, Voudris V.// *Atrial Myxoma Mimicking Mitral Stenosis.*// *Cardiol Res.* 2017 Jun;8(3):128-130. doi: 10.14740/cr558w. Epub 2017 Jun 30.

196. Strâmbu I., Ilieșiu A., Crețu R., Stoicescu I.P. //Recurrent pleural effusion revealing a left atrial myxoma // *Pneumologia – 2002.*- V. 51.- № 1.- P. 54-58.

197. Strecker T, Rümmele P, Seitz T, Nooh E.// *A huge left atrial mass "not a myxoma".*// *Cardiol J.* 2017;24(4):450-451. doi: 10.5603/CJ.2017.0092.

198. Sun J, Ding Z.// *The prevention of circulatory collapse in left atrial myxoma or left atrial thrombus patients.*// *Med Hypotheses.* 2016 May;90:1-3. doi: 10.1016/j.mehy.2016.02.016. Epub 2016 Feb 27.

199. Surabhi S.K., Fasseas P., Vandeker W.A., Hanau C.A., Wolf N.M. //Right atrial myxoma in a patient presenting with syncope// *Tex. Heart Inst. J. – 2014.*- V. 28.- № 3.- P. 228-229.

200. Susupaus A, Foofuengmonkolkit K.// *Bilateral Atrial Myxoma: A Case Report.*// *J Med Assoc Thai.* 2016 Feb;99 Suppl 2:S216-9.

201. Suzuki J., Takayama K., Mitsui F. et al. //In situ interleukin-6 transcription in embryonic nonmuscle myosin heavy chain expressing immature mesenchyme cells of cardiac myxoma//*Cardiovasc.Pathol.* –2000.- V. 9.- N. 1.- P. 33-37.

202. Suzuki M. //Apoptosis in cardiac myxoma // *Ann. Intern. Med.* – 2000.- V. 132.- № 8.- P. 681.

203. Svedjeholm R., Broquist M., Wranne B. //Freely mobile right-sided atrial thrombus mimicking myxoma // *Eur. J. Cardiothorac Surg.*- 2001.- V. 20.- № 1. – P. 195.

204. Tamura K., Nakahara H., Furukawa H., Watanabe M. //Angina pectoris with a left atrial myxoma; report of a case // *Kyobu Geka – 2002.*- V. 55.- № 13.- P. 1142-1144.

205. Tay M.H., Lau K.W., Ding Z.P., Lee C.N. //An interesting case of left atrial myxoma// Singapore Med. J. – 2002.- V. 43.- № 7.- P. 367-368.
206. Terada Y., Wanibuchi Y., Noguchi M., Mitsui T. //Metastatic atrial myxoma to the skin at 15 years after surgical resection// Ann Thorac Surg – 2000.- V. 69.- № 1.- P. 283-284.
207. Terracciano L.M., Mhawech P., Suess K. et al. //Calretinin as a marker for cardiac myxoma. Diagnostic and histogenetic considerations // Am. J. Clin. Pathol. –2000.- V. 114.- N. 5.- P. 754-759.
208. Tiraboschi R., Terzi A., Merlo M. et al. //Left atrial myxoma. Clinical and surgical features in 26 surgically treated cases//Ital.Heart.J. –2000.- V. 1.- N. 6.- P. 797-780.
209. Tisma S., Todoric M., Ilic R., Mandaric V., Markovic Z., Trifunovic Z., Vucinic Z.,Tatic V. //Successful surgical removal of a cardiac myxoma from the left ventricular outflow tract//Vojnosanit.Pregl. -2001.- V. 58.- N. 2.- P. 195-198.
210. Tóth C., Lengyel M. //Images in cardiology: acute myocardial infarction as first manifestation of left atrial myxoma // Acta Cardiol. – 2002.- V. 57.- № 5.- P. 365-366.
211. Trinca M; Vasconcelos J; Araújo FV; Soares R; Caeiro A; Jara A //Left atrial calcified myxoma // Rev. Port. Cardiol.- 2000.- V. 19.- № 2.- P. 259-260.
212. Vadivelmurugan S, Senthamarai, Sakthimohan, Janarthanan, Balanayagam, Anand V, Venkateswaran KJ, Ramkumar, Selvaraj.// Right Ventricular Myxoma.// J Assoc Physicians India. 2015 Oct;63(10):79-80.
213. Vaughan C.J., Veugelers M., Basson C.T. //Tumors and the heart: molecular genetic advances// Curr. Opin. Cardiol. – 2001.- V. 16.- N. 3.- P. 195-200.
214. Veroux P., Mignosa C., Veroux M., Bartoloni G., Bonanno M.G., Tumminelli M.G. //Acute occlusion of abdominal aorta: unusual embolization site for a cardiac tumor mass// Tumori – 2002.- V. 88.- № 5.- P. 417-419.
215. Wang H, Li Q, Xue M, Zhao P, Cui J.// Cardiac Myxoma: A Rare Case Series of 3 Patients and a Literature Review.// J Ultrasound Med. 2017 May 27. doi: 10.1002/jum.14264.

216. Wang X., Song J., Chen C. //The clinicopathological study on 41 cases of cardiac tumors//*Zhonghua.Bing.Li.Xue.Za.Zhi.* -2001.- V. 27.- N. 1.- P. 17-18.
217. Watson J.C., Stratakis C.A., Bryant-Greenwood P.K. et al. //Neurosurgical implications of Carney complex//*J.Neurosurg.* –2000.- V. 92.- N. 3.- P. 413-418.
218. Wilson C.I., Inchausti B.C., Griffith K.M. et al. //Cardiac myxoma with chondroid features//*Ann.Thorac.Pathol.* -1999.- V. 3.- N. 5.- P. 309-314.
219. Xu J, Gao Y, Li Y, Yu X, Guo S, Li M.// Left atrial myoxma presenting as headache in the pediatric patient.// *J Emerg Med.* 2015 Feb;48(2):161-4. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.10.002. Epub 2014 Nov 20.
220. Yamanome T., Yoshida K., Miura K., Ogawa A. //Suprselective fibrinolysis for a middle cerebral artery embolism caused by a left atrial myxoma: case report // *No Shinkei Geka* – 2000.- V. 28.- № 7.- P. 653-658.
221. Yarman S., Gurbuz L., Tanakol R. et al. //Association of Fallot Tetralogy with Carney's complex//*Ir.Med.J.* –2002.- V. 94.- N. 10.- P. 305-307.
222. Yoon S.J., Park S.C., You Y.P. et al. //Multicentric biatrial myxoma in a young female patient: case report//*Korean.J.Intern.Med.* –2000.- V. 15.- N. 3.- P. 236-239.
223. Yuan SM, Yan SL, Wu N.// Unusual aspects of cardiac myxoma.// *Anatol J Cardiol.* 2017 Mar;17(3):241-247. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7557.
224. Yuda S., Nakatani S., Yutani C., Yamagishi M., Kitamura S., Miyatake K. //Trends in the clinical and morphological characteristics of cardiac myxoma: 20-year experience of a single tertiary referral center in Japan// *Circ. J.* -2002.- V. 66.- N 11.- P. 1008-1013.
225. Zachura M, Kurzawski J, Urbaniak A, Piątek Ł, Janion M.// Myxoma Originating From the Anterior Mitral Valve Leaflet in a Young Patient With Neurological Manifestations.// *Heart Lung Circ.* 2017 Jun;26(6):e29-e31. doi: 10.1016/j.hlc.2016.11.014. Epub 2016 Dec 23.