

На правах рукописи

Юнусов Вали Маратович

**ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
СЕРДЦА**

14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2014

Работа выполнена **на кафедре госпитальной хирургии Государственного бюджетного** образовательного учреждения высшего профессионального образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор мед. наук, профессор Плечев Владимир Вячеславович

Официальные оппоненты:

Белов Юрий Владимирович- доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии, г.Москва.

Казанчян Перч Оганесович- доктор медицинских наук, профессор , ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского"; Заведующий отделением сосудистой хирургии и ИБС, г.Москва

Коротеев Алексей Васильевич- доктор медицинских наук, ФГБУ "Институт хирургии им .А.В. Вишневского" Минздрава России; Заведующий отделением кардиохирургии, г.Москва.

Ведущая организация:

ФГБУ "Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского" Минздрава России, г.Москва

Защита состоится " _____ " _____ 2014г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России.

Адрес: 115998, г.Москва, ул.Большая Серпуховская, д.27;
e-mail:vishnevskogo@ixv.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России

Автореферат разослан " _____ " _____ 2014г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Шаробаро В.И.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВС	- активированное время свертывания крови
АГ	- артериальная гипертония
ВАБК	- внутриаортальная баллонная контрпульсация
ВРВ	- варикозное расширение вен
ДА	- диагональная артерия
ЖЭ	- желудочковая экстрасистолия
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИК	- искусственное кровообращение
ИМ	- инфаркт миокарда
ИШ	- индекс шунтирования
КШ	- коронарное шунтирование
КЭ	- коронарная эндартерэктомия
ОА	- огибающая артерия
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ПКА	- правая коронарная артерия
ПМЖА	- передняя межжелудочковая артерия
ПЦР-ОТ	- полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
СД	- сахарный диабет
СН	- сердечная недостаточность
ТА	- тахиаритмия
ФК	- функциональный класс
ФЛ	- фотолюминесценция
ФП	- фибрилляция предсердий
АСТ	- activated coagulation time
(Trp)	-триптофан
(Tyr)	-тирозин
(Phe)	-фенилаланин
(Hep)	-гепарин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования. В настоящее время существуют четко сформированные принципы медикаментозной и хирургической коррекции ИБС. Однако существуют осложненные формы ИБС, при которых выбор адекватной тактики лечения остается предметом научных дискуссий.

Нарушения ритма сердца являются частым осложнением ишемической болезни сердца, значительно отягощают течение заболевания, определяют прогноз, нередко приводят к смерти пациента (Lazzara R. et al. 2001; Соколов С.Ф., 2011). Частота встречаемости тахикардий колеблется от 15 до 40% случаев (Бузиашвили Ю.И. и др., 2002) и, несмотря на внедрение в клиническую практику антиаритмических препаратов, в лечении нарушений ритма сердца не произошло существенных качественных изменений (Миллер О.Н., 2009; Iwane M. et al., 2001). Коронарное шунтирование не оказывает существенного влияния на частоту тахикардий в послеоперационном периоде (Филлипов В.Ю. и др., 2002; Соболев А.В. и др., 2003). Существующая медикаментозная терапия для лечения тахикардий не решает окончательно этот вопрос (Бокерия Л.А. и др., 2006; Mayr A. et al., 2001; Stamou S.C. et al., 2001).

Осторожное отношение к применению антиаритмических препаратов 1С класса у больных с органическим поражением миокарда связано с публикациями результатов исследований CAST I и II (1989 и 1992гг.), которые опирались на опыт применения антиаритмических препаратов энкаинид, флекаинид и этmozин. Априори подобные ограничения коснулись и отечественного антиаритмического препарата аллапинин, несмотря на то, что данный препарат в этих исследованиях не участвовал. Снижение числа публикаций по клиническому изучению отечественного антиаритмического препарата аллапинин кажется парадоксальной, поскольку многие аспекты его фармакологического действия и областей его медицинского применения изучены явно недостаточно (Соколов С.Ф., 2011). С другой стороны, в пользу продолжения изучения этого препарата свидетельствуют следующие факты.

Систематика антиаритмических препаратов Vaughan-Williams (1971г.) довольно условна, так как подавляющему большинству из них не свойственна абсолютная избирательность действия в отношении тех или иных ионных токов. К настоящему времени установлено, что аритмогенные эффекты антиаритмических препаратов 1С класса обусловлены нарушением внутрисердечной проводимости (удлинение комплекса QRS) и возникновением жизнеугрожающей желудочковой тахикардии. Это связано с блокадой быстрых Na^+ -каналов и антагонистическим влиянием на Ca^{2+} -каналы. Однако, в литературе имеются данные об антагонистическом влиянии препаратов этого класса и на потенциал-зависимые K^+ -каналы, в частности $\text{Kv}11.1$ (Paul A.A. et al. 2002). В настоящее время взаимодействие аллапинина с различными типами ионных каналов изучено недостаточно, не известны молекулярные мишени препарата, что диктует необходимость углубленного изучения механизмов действия этого лекарственного средства. Все это подтверждает перспективность продолжения изучения области клинического применения аллапинина. В подтверждение этому, в литературе начали появляться сведения о клинической эффективности именно антиаритмиков 1С класса у такой категории больных (Замотаев Ю.Н. и соавт., 2003; Миллер О.Н. и соавт., 2009).

Другой проблемой хирургии ИБС является диффузное стенотически-окклюзионное поражение коронарного русла, при котором, как правило, исключается возможность адекватной хирургической реваскуляризации миокарда. В этих случаях, эндартерэктомия - единственный способ восстановить проходимость коронарных артерий и восстановить кровоснабжение ишемизированной ткани сердца. Частота, с которой выполняют коронарную эндартерэктомию при коронарном шунтировании, в литературе колеблется от 3,7 % до 42 % (Atik F.A. et al., 2000; Акчурин Р.С. и др., 2004; Шнейдер Ю.А. и др., 2006). В сравнительных исследованиях, проведенных в разное время, было показано, что риск периоперационного инфаркта миокарда и летальности при эндартерэктомии в два раза выше, чем при коронарном шунтировании без нее (Bell M.R. et al., 1992; Jones E.L. et al., 1996; Ravindranath

Tiruvoipati et al., 2005). Вместе с тем в послеоперационном периоде отмечаются неплохие показатели проходимости шунтов к эндартерэктомированным артериям с продолжительностью жизни после операции, сопоставимой с показателями после обычного коронарного шунтирования (Goldstein J. et al., 1991; Акчурин Р.С. и др., 2003, 2004). Поэтому коронарную эндартерэктомию в настоящих условиях применяют, как правило, при отсутствии адекватного дистального русла и несостоятельности для наложения анастомоза с магистральной артерией (Акчурин Р.С. и др., 2004; Шнейдер Ю.А. и др., 2005; Брандт Я.Б. и др., 2010).

В свою очередь, эндартерэктомированная поверхность является пусковым механизмом для формирования раннего тромбоза (Marinelli G. et al., 2002). Из антикоагулянтов наиболее эффективным, доступным и стабильным по свойствам является широко используемый в клинической практике природный антикоагулянт прямого действия - гепарин (Goodman S. et al., 2000; Явелов И.С., 2002; Суслина З.А. и др., 2004). По данным литературы, к возможности применения гепарина после процедуры эндартерэктомии из венечных артерий отношение осторожное (Акчурин Р.С. и др., 2000, 2002, 2003, 2004).

Поиск решения проблемы уменьшения тромбообразования на деэндотелизированной поверхности сосудистой стенки ведется в направлении модификации сосуда путем иммобилизации антикоагулянтов на его поверхности (Huebsch J.C. et al., 1995; Ижбульдин Р.И., 2007). Молекула гепарина, благодаря наличию значительного количества отрицательно заряженных сульфатных и карбоксильных групп, представляет собой сильный природный полианион, способный к образованию комплексов с диполярными цвиттер-ионами аминокислот белковых соединений, несущими суммарный положительный заряд (Крылов В.Б., 2011). Изучение процесса взаимодействия гепарина с деэндотелизированной поверхностью артерии позволило бы расширить фундаментальные знания об этом веществе, а также разработать профилактические интраоперационные меры против тромботических внутрисосудистых осложнений.

Среди больных ИБС пациенты с низким сократительным резервом миокарда занимают особое место, поскольку представляют собой группу высокого риска по развитию осложнений в операционном и послеоперационном периоде (Савельев В.С. и соавт., 1992; Cararrelli, D. et al, 2009; Андриевских И.А., 2013), а за счет нарушения процессов микроциркуляции в мягких тканях возрастает и риск гнойно-раневых осложнений. Это определяет необходимость проведения у таких больных дополнительных профилактических мероприятий на периоперационном этапе. Использование шовного материала с антибактериальными свойствами в условиях затруднительной доставки антибактериального препарата по системному кровотоку позволило бы осуществлять местную профилактику гнойно-воспалительных осложнений со стороны операционного доступа. Нарушения репарации костной ткани после продольной стернотомии вследствие недостаточной фиксации фрагментов грудины снижают качество жизни пациентов, затрудняют их физическую и социальную реабилитацию. Одним из самых распространенных методов остеосинтеза грудины в настоящее время является использование стальной проволоки, основным недостатком которой - довольно частое прорезывание кости с разрушением костных пластинок и возможность интраоперационного повреждения окружающих тканей и органов (Назарян К.Э., 2012). Это явилось причиной поиска альтернативных способов остеосинтеза рассеченной грудной кости.

Все вышесказанное во многом определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования - улучшение результатов хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца, осложненной тахикардиями, низким сердечным выбросом и диффузным стенотически-окклюзионным поражением коронарного русла.

Задачи исследования

1. Изучить в лабораторных условиях влияние аллапинина на экспрессию генов-мишеней различных ионных каналов кардиомиоцитов крыс.

2. Изучить частоту возникновения тахиаритмий у оперированных больных ИБС на фоне изолированного приема β -блокаторов.
3. Изучить эффективность профилактического применения амиодарона и аллапинина в сочетании с β -блокаторами у оперированных больных ИБС с тахиаритмиями и провести их сравнительный анализ.
4. Изучить в лабораторных условиях механизм взаимодействия гепарина со структурами дезнотелизированной артериальной поверхности, а также оценить биологическую активность связанного гепарина и обосновать необходимость его интракоронарного введения при эндартерэктомиях.
5. Изучить клинические результаты коронарного шунтирования в сочетании с коронарной эндартерэктомией у больных с диффузным периферическим окклюзионным поражением коронарных артерий.
6. Провести сравнительный анализ клинических результатов в группах больных с применением методики интракоронарного введения гепарина после процедуры эндартерэктомии из венечных артерий и без таковой.
7. Провести сравнительный анализ количества гнойно-раневых осложнений в группах больных ИБС с низким сердечным выбросом, оперированных по традиционной и предложенной методикам.
8. Оценить эффективность разработанных мер для профилактики осложнений в хирургии ишемической болезни сердца.

Научная новизна

Впервые проведено изучение влияния аллапинина на экспрессию генов-мишеней ионных каналов кардиомиоцитов.

Проведен сравнительный анализ эффективности различных антиаритмических препаратов у больных после коронарного шунтирования.

Применен антиаритмический препарат аллапинин для профилактики эпизодов прогностически значимых форм тахиаритмий в периоперационном периоде коронарного шунтирования у больных ИБС.

Изучен механизм взаимодействия гепарина с эндартерэктомированной поверхностью артерии.

Создан *in vitro* комплекс гепарин – ароматическая аминокислота для изучения его антикоагулянтной активности при моделировании сорбции гепарина деэндотелизированной поверхностью артериальной стенки.

Предложен способ остеосинтеза грудины после срединной стернотомии, обладающий щадящим воздействием на костные пластины.

Научно обоснован, разработан и внедрен в клиническую практику подход к хирургическому лечению больных осложненными формами ИБС, включающий периоперационную профилактику тахикардий у больных после коронарного шунтирования, профилактику тромботических осложнений после коронарного шунтирования в сочетании с коронарной эндартерэктомией и профилактику гнойно-раневых осложнений у больных ИБС с низким сердечным выбросом.

Отличие полученных новых результатов от результатов, полученных другими авторами

Опубликован впервые способ профилактики нарушений ритма при коронарном шунтировании (Патент РФ на изобретение № 2392939 от 01.04.2009г.). Опубликован впервые способ профилактики ранних коронарных тромбозов после процедуры коронарной эндартерэктомии (Патент РФ на изобретение № 2446831 от 10.04.2012г.). Опубликован впервые щадящий способ остеосинтеза грудины (Патент РФ № 2480171 от 27.04.13). Выявлено, что аллапинин, по влиянию на экспрессию генов ионных каналов кардиомиоцитов, возможно несколько отличается от основных представителей 1С класса антиаритмиков, и в этом случае ограничения CAST I и II (1989, 1992) могут распространяться на аллапинин достаточно условно. Его профилактическое применение в периоперационном периоде у оперированных больных ИБС высокоэффективно и безопасно. В отличие от работ Larm O. (1983), Жозефович М.(1985), Понеделькиной И.Ю. (2000), Munoz E.M. (2004) выявлено, что гепарин способен самостоятельно прочно взаимодействовать со структурами деэндотелизированной поверхности артерии, не теряя своих антикоагулянтных свойств, оказывая местный атромбогенный эффект. В отличие от других методик, использующих для остеосинтеза грудины после стернотомии стальную

проводе, предложен малотравматичный полиспасный самозатягивающийся шов из капроновой мононити.

Практическая значимость

В исследовании представлены рекомендации по профилактике тахикардий у больных ИБС после коронарного шунтирования. Показано положительное влияние профилактического применения антиаритмических препаратов, в том числе аллапинина, у пациентов с высоким риском возникновения тахикардий в послеоперационном периоде. Определена клиническая эффективность и безопасность профилактического применения антиаритмического препарата аллапинин у оперированных больных ИБС с сохраненной фракцией выброса левого желудочка сердца в периоперационном периоде коронарного шунтирования.

Обоснована необходимость и эффективность внутриартериального применения гепарина после проведенной процедуры коронарной эндартерэктомии. Предложенный в работе способ профилактики ранних тромботических осложнений после процедуры коронарной эндартерэктомии дает возможность повысить ее безопасность и существенно снизить частоту осложнений.

Показана эффективность применения предложенного способа остеосинтеза грудины и шовного материала "Абактолат" у оперированных больных ИБС с низким сердечным выбросом.

На основе разработанных способов сформулированы принципы профилактики осложнений в хирургии ишемической болезни сердца.

Достоверность выводов и рекомендаций

Большое число клинических наблюдений (519), проведение подробного научного анализа данных с применением современных методов статистики и программного компьютерного обеспечения, свидетельствуют о высокой достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений сосудистой хирургии и кардиохирургического отделения №2 Республиканского кардиологического центра г. Уфы. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре госпитальной хирургии Башкирского государственного медицинского университета.

Использованное оснащение, оборудование и аппаратура

При обследовании пациентов, их оперативном лечении и проведении лабораторных экспериментов использовалась следующая аппаратура: электрокардиограф «BIOSET 8000» MWZ-HORMANN (Германия), программные комплексы ЭКГ мониторинга «Darwin», «Incart», эхокардиографы: «Sonos 2500» (HP, США), «HDI 5000» (ATL, США), «iE-33» (Philips, Германия), УЗ сканер HDI 5000 ATL, Phillips, ТКД сканер Pioneer TC 8080 Companion III (Nicolett Vascular, США), ангиографы Philips Integris 3000 и Philips Integris Allura (Нидерланды), наркозный аппарат «Primus» Draeger (Германия), АИК «Stockert S3», следящие мониторы Philips IntelliView MP40, спектрофотометр «Specord M-40», спектрофлуориметр «СМ-2203», коагулометр «Act plus» Medtronic (США).

Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован и описан лично автором. Автор самостоятельно разработал схему периоперационной профилактики тахикардий, способ местной профилактики коронарных тромботических осложнений, способ профилактики гнойно-раневых осложнений у больных ИБС с низкой фракцией выброса сердца, принимал участие в оперативном лечении пациентов с ИБС (около 2/3 количества операций проведено лично автором) и экспериментально-лабораторных исследованиях, провел научный и статистический анализ полученных данных.

Апробация работы и публикации по теме диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на IX, X, XII, XIV, XV, XVII и XVIII ежегодных сессиях НЦССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2005 – 2012гг.), на V Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар-Уфа, 2008), на 19-ой международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Краснодар, 2008), на 21-й международной конференции ангиологов и сосудистых хирургов (Самара, 2009г.), заседаниях Ассоциации хирургов Республики Башкортостан (Уфа 2007, 2012гг.), на совместном межкафедральном совещании и заседании проблемной комиссии по хирургии Башкирского государственного медицинского университета (протокол №83 от 21.01.2014 г.). По материалам диссертации опубликовано 41 научных работ, из них 14 работ - в изданиях, реферируемых ВАК, 4 патента Российской Федерации на изобретение, соавторство в 4 монографиях.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 248 страницах машинописного текста, включая 22 таблицы и 45 иллюстраций. Состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 139 отечественных и 207 иностранных источников.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Аллапинин по влиянию на экспрессию генов некоторых ионных каналов кардиомиоцитов возможно несколько отличается от основных представителей антиаритмиков 1С класса.
2. Применение β -блокаторов в качестве монотерапии для профилактики прогностически значимых форм тахиаритмий в периоперационном периоде коронарного шунтирования недостаточно эффективно.
3. Профилактическое применение антиаритмического препарата аллапинин в сочетании с β -блокаторами в периоперационном периоде у больных ИБС безопасно и более эффективно, в сравнении с β -блокаторами и амиодароном.

4. Гепарин способен прочно связываться с аминокислотами белковых структур деэндотелизированной поверхности артерий без потери своих антикоагулянтных свойств.
5. Интракоронарное применение гепарина после проведенной коронарной эндартерэктомии позволяет уменьшить частоту послеоперационных тромботических осложнений.
6. Применение предложенного способа остеосинтеза грудины и шовного материала "Абактолат" позволяет снизить количество гнойно-раневых осложнений у больных ИБС с низким сердечным выбросом.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Методы экспериментальных исследований

Изучение влияния аллапинина на экспрессию генов-мишеней ионных каналов кардиомиоцитов крыс

Эксперименты проводили в лабораторных условиях НИИ биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (г.Уфа) на беспородных крысах-самцах массой 200-250г., полученных из "Питомника лабораторных животных" Филиала "Иммунопрепарат" ФГУП "НПО "Микроген" МЗ РФ (Уфа). Все работы с использованием лабораторных животных были одобрены в Локальном этическом комитете при Институте биохимии и генетики УНЦ РАН и проводились в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 708н "Об утверждении правил лабораторной практики". Каждая экспериментальная группа состояла из 13 крыс. Аритмию у животных вызывали введением аконитина в дозе 50 мкг/кг в хвостовую вену (контрольная и опытная группы). Аллапинин вводили внутривенно профилактически за 2 мин до введения аконитина в дозе 0.3 мг/кг (ED₅₀) (опытная группа). За критерий антиаритмического эффекта принимали отсутствие возникновения аритмии, регистрируемой на ЭКГ. Животных забивали декапитацией через 1 ч после введения аллапинина при условии сохранения синусового ритма. Для идентификации генов-мишеней использовали коммерческий набор Rat Neuroscience Ion Channels & Transporters RT² Profiler™ PCR Array (PARN-

036A2, SABiosciences, США). Данный набор позволяет проводить сравнительную оценку экспрессии 84 генов, кодирующих различные ионные каналы и транспортеры, методом ПЦР-ОТ в режиме реального времени. Для проведения реакции ПЦР-ОТ использовались набор RT²-Real Time SYBR Green / ROX PCR master mix (SABiosciences, США) в соответствии с протоколом производителя. Результаты ПЦР-ОТ анализировали с помощью программного обеспечения RT² Profiler PCR Array Data Analysis version 3.4, доступного на сайте: <http://pcrdataanalysis.sabiosciences.com/pcr/arrayanalysis.php>.

Изучение взаимодействия гепарина с деэндотелизированной поверхностью артериальной стенки

Эксперименты проводили в лабораторных условиях НИИ органической химии УНЦ РАН (г.Уфа).

Материалом для изучения взаимодействия гепарина со структурами деэндотелизированной артериальной стенки служили фрагменты нативной восходящей аорты, взятые от оперированных пациентов, которым было проведено ее протезирование. Все эксперименты проводились в день операции. Количество забранных образцов аорты -12, проведенных экспериментов – 32. Деэндотелизация аорты осуществлялось путем ее скарификации до мышечно-эластического слоя. При изучении взаимодействия гепарина с белками деэндотелизированных образцов аорты использовали метод тушения их собственной фотолюминесценции. Предлагаемый флуоресцентный метод изучения сорбции гепарина в биологической ткани основан на том факте, что молекулы тушителя, дезактивирующие возбужденные состояния триптофана, по мере диффузии во внутренние части ткани, будут приводить к уменьшению интенсивности ее собственной люминесценции. Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре “Spectrum M-40”, скорректированные спектры флуоресценции на спектрофлуориметре “СМ-2203”. Флуоресценцию образцов ткани аорты регистрировали по углом 45°, кинетические измерения проводили в максимуме ФЛ триптофана (340 нм), перемешивание растворов осуществляли с помощью магнитной мешалки. Триптофан (99.5 %) фирмы “Aldrich”, гепарин натрия (ОАО «Синтез, Россия»), использовали без предварительной очистки.

Изучение антикоагулянтной активности комплексов гепарин-аминокислота

Для моделирования интраоперационных условий был получен комплекс гепарина с ароматическими люминесцирующими аминокислотами (так называемый «модифицированный» гепарин) - триптофаном, тирозином и фенилаланином, являющихся компонентами белков сосудистой стенки. Подбор концентраций проводили методом флуоресцентного титрования. К растворам вышеуказанных аминокислот (10^{-5} М) добавляли гепарин до полного исчезновения флуоресценции аминокислот. Отсутствие флуоресценции означало, что все аминокислоты связаны в нелюминесцирующий комплекс с гепарином. Были приготовлены комплексы с тремя указанными аминокислотами с концентрацией гепарина в физиологическом растворе равной 50 мг/мл, что полностью соответствует концентрации гепарина, изготовленного в промышленных условиях. Объектом изучения являлась негепаринизированная кровь пациентов, к которой добавлялись исследуемые образцы гепарина. Изучение антикоагулянтной активности модифицированного гепарина проводили на приборе «АСТ Plus» Medtronic (США). С каждым изучаемым образцом проведено 3 серии опытов.

Методы клинических исследований

Всем больным в дооперационном периоде проводили комплексное клиническое и инструментальное исследование.

Инструментальные исследования включали: ЭКГ регистрация (в том числе и суточная по методу Холтера), ультразвуковые методы, рентгеноконтрастную коронарную ангиографию.

Электрокардиографическое исследование проводилось на аппарате «BIOSET 8000» (фирма «MWZ – HORMANN», Германия). ЭКГ снимали в 12-ти стандартных отведениях. Безопасность антиаритмического препарата контролировалась по увеличению длительности комплекса QRS. Удлинение его более чем на 50% от исходного не наблюдалось ни у одного больного.

Мониторирование ЭКГ проводилось на 7-15 сутки после операции с

помощью программного комплекса «Darwin» или «Incart».

Эхокардиографическое исследование проводилось всем больным на аппаратах «Sonos 2500» (HP, США), «HDI 5000» (ATL, США), «iE-33» (Philips, Германия).

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводили на аппарате HDI 5000 ATL, фирмы Phillips, Нидерланды.

Транскраниальную доплерографию проводили на аппарате Pioneer TC 8080 Companion III (фирма Nicolett Vascular, США)

Рентгенконтрастную коронароангиографию проводили на аппаратах Philips Integris 3000 и Philips Integris Allura (Нидерланды). Применяли контрастные вещества «Ультравист» и «Омнипак». Выполняли селективную коронарную ангиографию с контрастированием коронарных артерий и их ветвей в стандартных проекциях.

Методы статистической обработки

Все переменные в настоящем исследовании относились к двум типам данных:

1. Номинальные переменные использовались для качественной классификации. Они измерялись только в терминах принадлежности к некоторым существенно различным классам, при этом невозможно определить количество или упорядочить классы. Для их анализа был использован критерий хи-квадрат, а в случае малого числа наблюдений – хи-квадрат с коррекцией Йетса. Во всех расчетах χ^2 , число степеней свободы (df) было равно 1 (кроме сравнения качества жизни в группах в отдаленном периоде).

2. Относительные переменные, характеризующиеся наличием точки абсолютного нуля в измеряемых данных. Для их анализа был использован адекватный в данном случае непараметрический критерий Манна-Уитни.

В качестве описательных статистик были использованы средняя \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Принятие или отвержение всех статистических гипотез осуществлялось на уровне ≤ 0.05 , принятом в биомедицинских исследованиях. Все статистические расчеты были проведены в

пакете Statistica 8.0 (Statsoft, 2007).

Результаты экспериментальных исследований

Влияние аллапинина на уровень экспрессии генов-мишеней ионных каналов кардиомиоцитов крыс

Специфичность взаимодействия антиаритмического средства с теми или иными ионными каналами связана с особенностями его влияния на протекание ионных токов кардиомиоцитов, а также обуславливать возможные побочные эффекты (в частности, аритмогенность). Уровень мРНК генов - мишеней может предопределять изменения в числе работающих ионных каналов, что, в свою очередь, приводит к изменению интенсивности протекания ионных токов. Оценка влияния исследуемого антиаритмического средства на уровень экспрессии генов ионных каналов является весьма информативной для анализа механизмов действия препарата.

В результате сравнительной оценки экспрессии 84 генов у опытных (аконитиновая аритмия/аллапинин) и контрольных (аконитиновая аритмия/физиологический раствор) животных были установлены изменения уровня мРНК 18 генов, уровень которых отличался более чем в 2 раза. В репликативных исследованиях, методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени, эти изменения экспрессии генов удалось подтвердить лишь для двенадцати из них (рисунок 1).

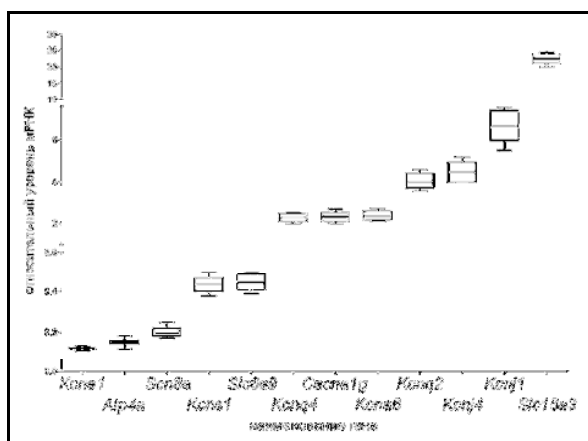


Рис.1. Относительная экспрессия генов-мишеней аллапинина. Данные получены методом ПЦР-ОТ в режиме реального времени.

Как следует из полученных данных, на фоне аконитиновой аритмии

аллапинин вызывает увеличение уровня мРНК генов, кодирующих различные типы K^+ - каналов (*Kcna6*, *Kcnj1*, *Kcnj4*, *Kcnq2*, *Kcnq4*), Ca^{2+} - канала (*Cacna1g*), везикулярного переносчика ацетилхолина (*Slc18a3*). Снижение уровня мРНК отмечено для генов, кодирующих Na^+ - канал (*Scn8a*), K^+ - каналы (*Kcne1*, *Kcns1*), мембранных транспортеров (*Atp4a*, *Slc6a9*).

Снижение уровня мРНК гена, кодирующего альфа субъединицу потенциал-управляемого натриевого канала 8 типа ($Na_v1.6$, Sodium channel protein type 8 subunit alpha, ген *Scn8a*) приводит к блокаде “быстрых” натриевых каналов и угнетению натриевых токов. Вероятно, это свидетельствует о том, что антиаритмические свойства аллапинина реализуются посредством регуляции I_{Na} , проходящих, в том числе, и через натриевый канал $Na_v1.6$.

Потенциал-управляемые калиевые каналы $K_v1.6$, *Kcne1*, $K_v7.2$, $K_v7.4$, $K_v9.1$ опосредуют прохождение выходящих калиевых токов задержанного выпрямления (delayed rectifier K^+ current; I_K), участвующих в формировании и поддержании фазы реполяризации потенциала действия кардиомиоцитов. Снижение плотности каналов K^+ и интенсивности протекания соответствующих токов I_{to} , приводит к пролонгации потенциала действия и индукции аритмогенеза при заболеваниях, сопровождающихся органическими поражениями сердца (Oudit G.Y. et al., 2001). Вызванное аллапинином увеличение уровня мРНК генов *Kcna6*, *Kcnq2* и *Kcnq4*, вероятно, свидетельствует в пользу предположения о нормализующем эффекте препарата на протекание реполяризующих выходящих калиевых токов I_K , активированных аконитином. Выявленное увеличение уровня мРНК гена *Kcnj4* на фоне аконитиновой аритмии при действии аллапинина может свидетельствовать о его модифицирующем действии на ионные токи I_{K1} , протекающие через калиевый канал *Kir2.3*.

Ген *Cacna1g* кодирует α - субъединицу потенциал-управляемого кальциевого канала Т-типа $Ca_v3.1$. Не исключено, что формирование положительного хронотропного эффекта аллапинина может быть обусловлено его влиянием на Ca^{2+} - каналы Т-типа. Обнаруженное увеличение уровня мРНК гена *Cacna1g* свидетельствует в пользу этого предположения.

Аллапинин также оказывает влияние на экспрессию генов, кодирующих переносчики нейромедиаторов – ацетилхолина (ген *Slc18a3*) и глицина (ген *Slc6a9*). Значительное увеличение уровня мРНК гена, кодирующего везикулярный переносчик ацетилхолина, при действии аллапинина, может отражать усиление накопления медиатора, как за счет активации его синтеза, так и за счет ингибирования обратного захвата. Таким образом, аллапинин по характеру влияния на быстрые Na^+ - каналы сходен с антиаритмическими препаратами 1С класса, но в отношении воздействия на другие ионные каналы несколько отличается от основных представителей этого класса.

Взаимодействие гепарина со структурами дезнотелизированной поверхности артериальной стенки

Спектрально-люминесцентные методы наиболее чувствительны к обнаружению следовых количеств флюоресцирующих примесей. Из аминокислотных компонентов белков способны люминесцировать только триптофан (Trp), тирозин (Tyr) и фенилаланин (Phe), максимумы фотолюминесценции которых в водных растворах приходятся на 352, 303 и 282 нм, а квантовые выходы (ϕ) равны 0.14; 0.14 и 0.04, соответственно. Поэтому собственная люминесценция белков в ультрафиолетовой области спектра полностью определяется флюоресценцией этих трех аминокислот.

При фотовозбуждении изучаемого промышленного гепарина, в качестве находки, была зарегистрирована флюоресценция в области 410 нм при возбуждении светом $\lambda_{\text{ex.}} = 280$ нм (рис. 2б, спектр 3), которая, в соответствии с литературными данными (Deyla Z. et al., 1980), может быть отнесена к люминесценции структурного белка эластина. Таким образом, можно заключить, что в промышленном гепарине присутствуют примеси эластина.

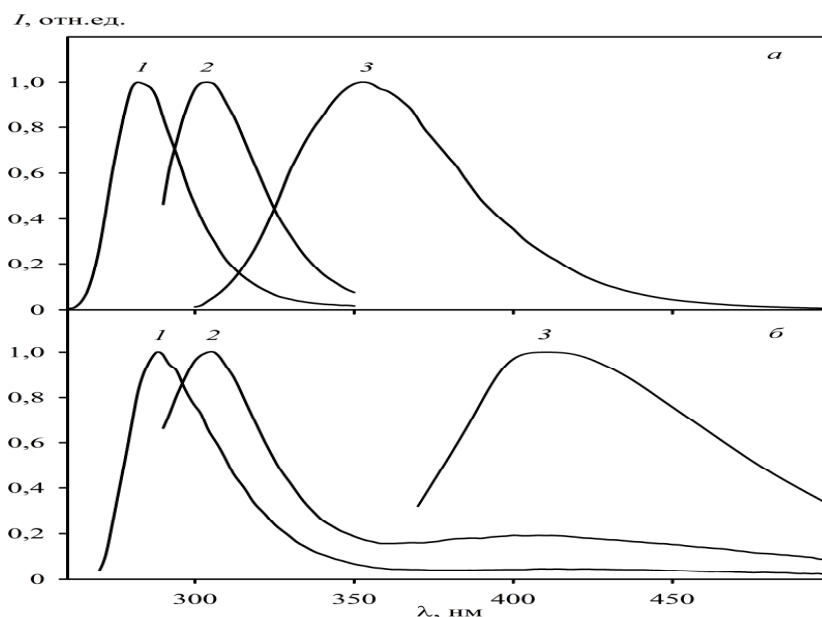


Рис.2. Нормированные спектры ФЛ: а). 1 – Phe ($\lambda_{\text{ex.}} = 250$ нм), 2 – Tyr ($\lambda_{\text{ex.}} = 280$ нм), 3 – Trp ($\lambda_{\text{ex.}} = 280$ нм); б). Препарат Нер при $\lambda_{\text{ex.}} = 250$ нм - (1), $\lambda_{\text{ex.}} = 280$ нм - (2), $\lambda_{\text{ex.}} = 350$ нм - (3) (физраствор, 300 К).

Следует ожидать, что образование комплекса гепарина с фенилаланином, тирозином и триптофаном повлечет за собой изменение их люминесцентных параметров, что может быть использовано в оценке устойчивости комплексов. Действительно добавление гепарина к раствору триптофана приводит к тушению его фотолюминесценции (рис.3, зависимость 1), которое предположительно протекает не только по динамическому, но и по статическому механизму в результате образования нелюминесцирующего комплекса [Trp•••Нер] в основном состоянии аминокислоты.

Константа Штерна-Фольмера, определенная из зависимости интенсивности ФЛ триптофана от концентрации гепарина (рис.3, зависимость 2) равна $K = 19 \pm 2 \text{ M}^{-1}$ и при статическом механизме тушения отражает устойчивость комплекса Trp•••Нер. Устойчивость комплексов [аминокислота•••Нер] растет в ряду K ($[\text{Trp}\bullet\bullet\bullet\text{Нер}] = 19 \pm 2 \text{ л/моль} < K [\text{Tyr}\bullet\bullet\bullet\text{Нер}] = 39 \pm 3 \text{ л/моль} < K [\text{Phe}\bullet\bullet\bullet\text{Нер}] = 710 \pm 70 \text{ л/моль}$, что может определять взаимосвязь гепарина с аминокислотами артериальной стенки.

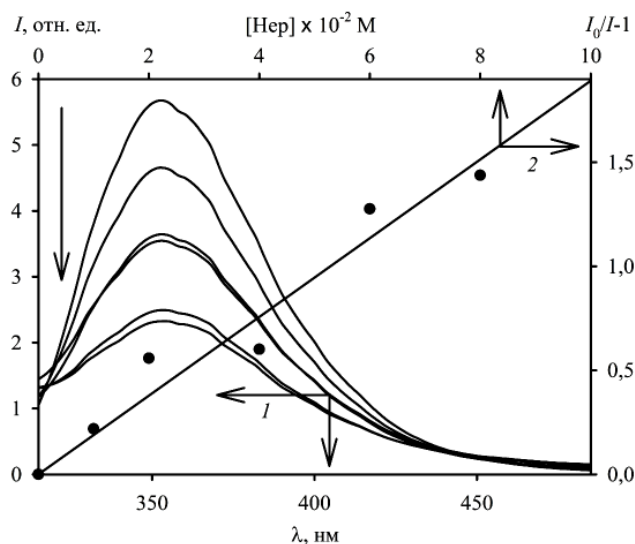


Рис.3. Спектры ФЛ Трп от концентрации Нер (стрелкой указан рост концентрации Нер)- (1). Зависимость интенсивности ФЛ Трп от концентрации Нер в координатах уравнения Штерна-Фольмера – (2). (Трп = 10^{-5} М, $\lambda_{\text{возб.}} = 290$ нм, физраствор, 300 К).

Для создания интраоперационной модели мы использовали образцы нативной дезндетелизированной аорты. На рисунке 4 приведены спектры ФЛ ткани аорты в физиологическом растворе и растворе гепарина в различные моменты времени. Из сравнения спектров 1 и 2, перевод образца из физиологического раствора (спектр 1) в раствор гепарина, приводит к резкому тушению ФЛ ткани аорты (спектр 2), что отражает быстрый процесс адсорбции препарата на поверхности артерии.

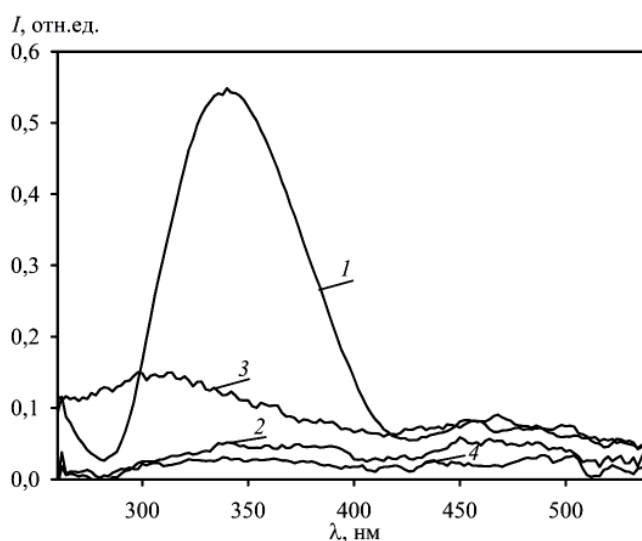


Рис.4. Интенсивность ФЛ ткани аорты: 1 – в растворе гепарина до начала сорбции, 2 – в конце сорбции ($\lambda_{\text{ex}} = 228$ нм, $\lambda_{\text{em.}} = 304$ нм, без перемешивания, 300 К).

Полученные результаты однозначно свидетельствуют о наличии сорбции гепарина тканью артерии. Следует отметить, несмотря на то, что данные, полученные на различных образцах ткани индивидуальны и могут отличаться, тем не менее, выше отмеченные тенденции, с учетом статистического разброса, сохраняются. Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют определить основные тенденции сорбции гепарина тканью аорты и демонстрируют перспективность применения этого антикоагулянта для местной профилактики тромботических осложнений при артериальных эндартерэктомиях.

Изучение антикоагулянтной активности модифицированного гепарина

Взаимодействие гепарина с аминокислотами белков деэндотелизированной поверхности артериальной стенки диктует необходимость изучения его биологической активности. Серия опытов с различными образцами модифицированного гепарина выявила их высокую антикоагулянтную активность (рисунок 5). Во всех образцах регистрировалось активированное время свертываемости дольше 600 сек, что свидетельствует о высокой антикоагуляционной активности комплексов гепарин-аминокислота. Полученные результаты свидетельствуют, что гепарин, сорбируясь на деэндотелизированной поверхности артериальной стенки не теряет своей антикоагулянтной активности.

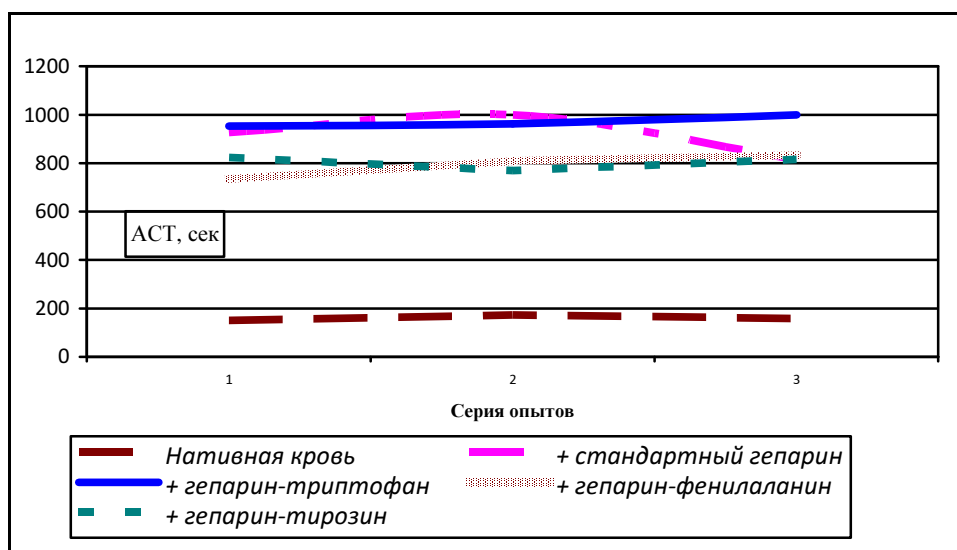


Рис.5. Сравнительная антикоагулянтная активность модифицированного гепарина.

Клиническая характеристика больных с тахиаритмиями, перенесших коронарное шунтирование

В исследование по изучению периоперационных тахиаритмий были включены оперированные пациенты, имевшие в анамнезе документально подтвержденные эпизоды фибрилляции предсердий (пароксизмальная и персистирующая формы ФП) или желудочковую экстрасистолию высоких градаций (IV и V классов по классификации Lown B. и Wolf M. в модификации Ryan M.). В основу этого клинического исследования были отобраны 186 больных ИБС, исходно имевших в анамнезе указанные выше формы тахиаритмий. Всем пациентам в отделении сосудистой хирургии РКЦ (г.Уфа) выполнена прямая хирургическая реваскуляризация миокарда в период с 2004 по 2009 годы. Более 2/3 из них оперированы непосредственно автором работы.

В зависимости от имеющегося исходного вида тахиаритмии все пациенты были подразделены на две группы. В первую группу вошли 93 оперированных пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (группа 1). Вторую группу составили 93 пациентов с имеющейся желудочковой экстрасистолией высоких градаций по Lown и Wolf (группа 2).

В зависимости от вида проводимой профилактической медикаментозной антиаритмической терапии в периоперационном периоде, все выбранные пациенты в каждой группе, были подразделены на три подгруппы (таблица 1). Отбор пациентов в группы 1.1; 1.3; 2.1 и 2.3 производился слепой рандомизацией методом конвертов (дополнительное "ослепление" светонепроницаемым материалом). В группы 1.2 и 2.2 попали больные с исходно подобранной схемой приема амиодарона, так как терапия этим препаратом требует кумуляции.

Больные всех групп получали базисную терапию β -блокаторами (Метопролол (Корвитол «Берлин-Хеми/Менарини Фарма», Эгилок «ОАО Фармацевтический завод ЭГИС»)). Аллапинин и амиодарон назначались за 7-8 дней до операции и продолжались в течение 10-12 дней послеоперационного периода. Аллапинин (Лаппаконитина гидробромид ЗАО «Фармцентр ВИЛАР») пациенты получали три раза в день по одной таблетке (25 мг) до

операции и по 1-1,5 таблетке после операции (патент РФ № 2392939 от 01.04.2009г.). Амиодарон (Кордарон «Санофи Винтроп Индустрия» 200 мг) назначался в таблетках по общепринятой схеме. Сравнительный анализ не выявил достоверных различий по всем сравниваемым критериям в клинических группах и подгруппах ($p > 0,05$ по методу Манна-Уитни и χ^2). Эти данные представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 1

Распределение оперированных больных с ТА в клинические группы и подгруппы

Показатели	Аллапинин (подгруппа 1)	Амиодарон (подгруппа 2)	β -блокаторы (подгруппа 3)
Больные с фибрилляциями предсердий (группа 1)	31 пациентов	30 пациентов	32 пациента
Больные с желудочковыми экстрасистолиями (группа 2)	30 пациентов	32 пациентов	31 пациентов

Таблица 2

Основные морфофункциональные показатели сердца в исследуемых клинических группах больных с ТА ($p > 0,05$)

Показатели	Группа 1 (с фибрилляциями предсердий)			Группа 2 (с желудочковой экстрасистолией)		
	аллапинин	амиодарон	β -блокаторы	аллапинин	амиодарон	β -блокаторы
КДР лж, см	5,30 \pm 0,73	5,29 \pm 0,35	5,31 \pm 0,53	5,47 \pm 0,70	5,39 \pm 0,56	5,26 \pm 0,71
КСР лж, см	3,65 \pm 0,80	3,61 \pm 0,45	3,62 \pm 0,60	3,63 \pm 0,64	3,75 \pm 0,64	3,67 \pm 0,64
ЛП, см	4,04 \pm 0,49	3,84 \pm 0,56	3,88 \pm 0,35	3,88 \pm 0,44	3,75 \pm 0,44	3,90 \pm 0,49
ПП, см	4,43 \pm 0,46	4,38 \pm 0,16	4,59 \pm 1,31	4,21 \pm 0,54	4,12 \pm 0,29	4,40 \pm 0,68
ФВ, %	54,58 \pm 10,02	53,0 \pm 9,32	56,97 \pm 8,21	53,0 \pm 9,26	56,41 \pm 8,67	55,81 \pm 7,71
УО, мл	79,00 \pm 14,49	78,04 \pm 12,79	79,18 \pm 17,22	80,67 \pm 13,36	82,84 \pm 15,91	76,10 \pm 19,92
ПЖ, см	2,22 \pm 0,38	2,26 \pm 0,30	2,12 \pm 0,34	2,21 \pm 0,26	2,28 \pm 0,18	2,07 \pm 0,43

Таблица 3

Время искусственного кровообращения и окклюзии аорты в исследуемых
клинических группах больных с ТА ($p>0,05$)

Группы	Время ИК, мин.	Время окклюзии аорты, мин.
Группа 1.1 (n=31)	86,11±27,56	54,96±21,00
Группа 1.2 (n=30)	91,21±24,25	55,68±10,72
Группа 1.3 (n=32)	95,50±37,75	58,17±21,81
Группа 2.1 (n=30)	83,86±17,27	59,04±13,07
Группа 2.2 (n=32)	84,15±22,53	56,00±18,16
Группа 2.3 (n=31)	95,40±25,50	62,32±18,99

Среднее количество дистальных анастомозов на одного больного (индекс шунтирования) у пациентов группы 1.1 составило 2,68±0,70; группы 1.2 - 2,70±0,53; группы 1.3 - 2,72±0,68; группы 2.1 - 2,87±0,35; группы 2.2 - 2,88±0,71; группы 2.3 - 2,87±0,72.

За исследуемые критерии были приняты данные суточного мониторирования ЭКГ в течение 2 суток после операции и на 7-15 день после операции, а также данные ежедневных ЭКГ после операции в течение 10-12 дней и клинические наблюдения. Препарат считался эффективным при отсутствии эпизодов тахикардий по данным клинического осмотра, холтеровского мониторирования ЭКГ и ежедневных ЭКГ.

Клинические результаты профилактики тахикардий у больных после коронарного шунтирования

Сравнительная эффективность исследуемых антиаритмиков в отношении фибрилляции предсердий

Препарат считался неэффективным при возникновении хотя бы одного стойкого (более 30 секунд) эпизода фибрилляции предсердий.

Проведенный анализ возникновения эпизодов фибрилляции предсердий у больных группы 1 (n 93) показал, что они чаще регистрировались на вторые-третьи сутки послеоперационного периода.

Эффективность препаратов по предупреждению эпизодов фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде коронарного шунтирования представлена на рисунке 6.

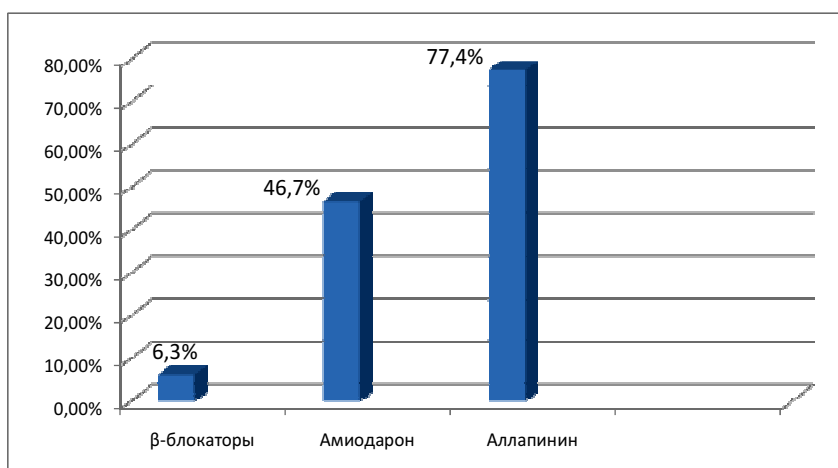


Рис.6. Эффективность профилактической антиаритмической терапии в группе оперированных больных с ФП ($p < 0,05$).

Таким образом, в группе больных, принимавших в периоперационном периоде только β-блокаторы, эпизоды фибрилляции предсердий возникли у 30 (93,8%) пациентов. В группе больных, дополнительно принимавших с профилактической целью амиодарон, эпизоды фибрилляций предсердий в послеоперационном периоде сохранились у 16 (53,3%) пациентов. В группе пациентов, принимавших аллапинин в сочетании с β-блокаторами, эпизоды фибрилляций предсердий, не смотря на увеличение дозы препарата, сохранились у 7 больных (22,6%). Сравнительный статистический парный анализ выявил достоверные различия по сравниваемым критериям в клинических группах больных ($p < 0,05$ по методу χ^2). На момент выписки у всех больных сохранялся стойкий синусовый ритм.

Сравнительная эффективность исследуемых антиаритмиков в отношении желудочковых экстрасистол

Препарат считался неэффективным при сохранении в периоперационном периоде желудочковых экстрасистол IV-V классов не смотря на проводимую профилактическую терапию. Эффективность антиаритмической терапии по предупреждению желудочковых экстрасистол высоких градаций представлена на рисунке 7 и 8.

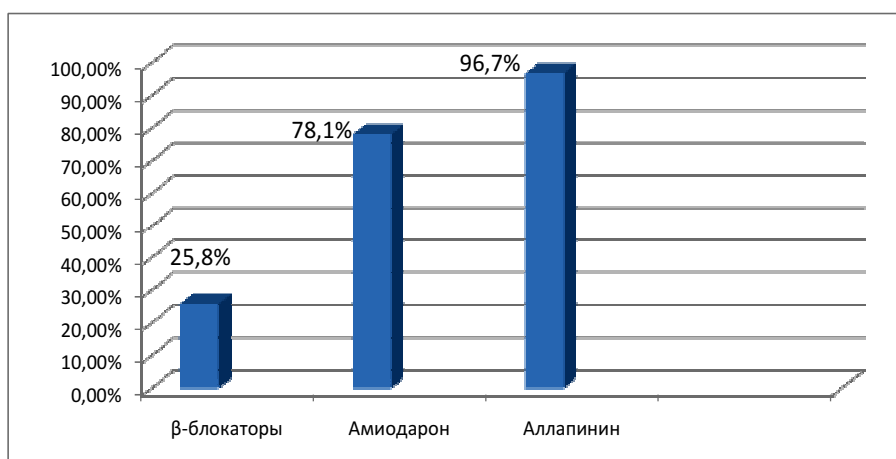


Рис.7. Эффективность профилактической антиаритмической терапии в группе оперированных больных с ЖЭ высоких градаций ($p < 0,05$).

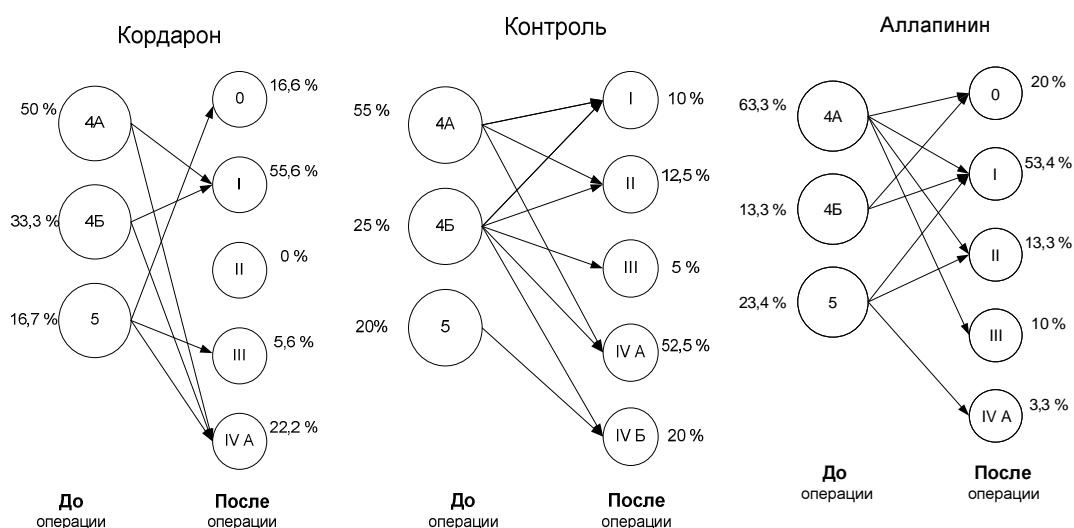


Рис.8. Динамика градации желудочковой экстрасистолии на фоне профилактического приема исследуемых препаратов.

В итоге, в группе больных, принимавших в периоперационном периоде только β-блокаторы, желудочковые экстрасистолии высоких градаций сохранились у 23 (74,2%) пациентов. В группе больных, принимавших с профилактической целью амиодарон в сочетании с β-блокаторами, желудочковые экстрасистолии высоких градаций сохранились у 7 (21,9%) пациентов. В группе пациентов, принимавших аллапинин, желудочковые экстрасистолии высоких градаций сохранились у 1 (3,3%) пациента.

Таким образом, сравнительный анализ результатов клинического

применения определенных антиаритмических препаратов у оперированных больных ИБС с тахикардиями выявил следующие особенности. Наличие у больных ИБС в анамнезе фибрилляции предсердий (пароксизмальной и персистирующей форм) и желудочковых экстрасистолий высоких градаций является предиктором высокого риска возникновения их в раннем послеоперационном периоде. По полученным данным частота их возникновения в послеоперационном периоде у больных, получавших только базисную терапию β -блокаторами, составила 93,8% и 74,2% соответственно. Применение β -блокаторов, в качестве базовой антиаритмической терапии, недостаточно эффективно. Эффективность изученных антиаритмических комбинаций больше проявлялась в отношении желудочковых экстрасистолий. Фибрилляции предсердий были более устойчивы к проводимой антиаритмической терапии

По результатам изучения сравнительной клинической эффективности исследуемых антиаритмических препаратов было установлено, что госпитально- контролируемое профилактическое назначение коротким курсом сочетания аллапинина и β -блокаторов у оперированных больных ИБС с сохраненной фракцией выброса левого желудочка сердца и невыраженными явлениями сердечной недостаточности является безопасным и одним из наиболее эффективных способов профилактики возникновения эпизодов тахикардий. Ни одного случая проаритмогенного эффекта препарата зарегистрировано не было.

Клиническая характеристика больных перенесших коронарное шунтирование в сочетании с эндартерэктомией из венечных артерий

В основу этого раздела работы положены результаты комплексного обследования 153 больных с диффузным стенотически-окклюзионным поражением коронарных артерий. Всем пациентам было выполнено коронарное шунтирование в сочетании с эндартерэктомией из венечных артерий в отделении сосудистой хирургии РКЦ (г.Уфа) в период с 2005 по 2010 годы. Более 2/3 из них оперированы непосредственно автором работы. Клинический диагноз был установлен на основании анализа общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных данных. Эти пациенты рандомизировано

(методом конвертов с дополнительным "ослеплением" светонепроницаемым материалом) были отобраны в две группы. Контрольную группу составили 76 больных (группа 1), которым эндартерэктомия была выполнена традиционным способом (Акчурин Р.С. и др., 2000, 2003, 2004гг; Брандт Я.Б. и соавт., 2007, 2010гг.). Клиническая апробация разработанного метода интраоперационной профилактики ранних тромботических окклюзий деэндотелизированных коронарных артерий была проведена у 77 больных (группа 2) с диффузным стенотически-окклюзионным поражением венечных артерий (патент РФ № 2446831 от 08.11.2010г.). Использовался «Гепарин натрия» ОАО «Синтез», Россия. Сравнительный статистический анализ клинических групп по различным критериям не выявил достоверных различий. Эти данные отражены в таблицах 4, 5 и на рисунке 9.

Таблица 4

Характеристика клинических групп больных, перенесших КШ с КЭ.

Показатели	Клинические группы		Достоверность
	Группа 1 (n 76)	Группа 2 (n 77)	
Пол (м/ж)	70 (92,1%) / 6 (7,9%)	74 (96,1%) / 3 (3,9%)	$\chi^2=1,10$; $df=1$; $p=0,2933$
Возраст, лет	56,26±8,06	57,47±7,62	U=2733,00; Z=0,70426 p=0,4813
ФК стенокардии	2,99±0,26	2,96±0,19	U=2733,00; Z=0,70426 p=0,4813
ПИКС в анамнезе	67 (88,2%)	68 (88,3%)	$\chi^2=0,00$; $df=1$; $p=0,9764$

Таблица 5

Операционные условия в клинических группах больных, перенесших КШ с КЭ

Показатели	Клинические группы		Достоверность
	Группа 1 (n 76)	Группа 2 (n 77)	
Операции под ИК	72 (94,7%)	76 (98,7%)	$\chi^2=0,190$; $df=1$; $p=0,1679$
Операции "off pump"	4 (5,3%)	1 (1,3%)	$\chi^2=0,190$; $df=1$; $p=0,1679$
Индекс шунтирования	3,08±0,63	2,92±0,45	U=2522,5; Z=1,4723; p=0,1409
Время окклюзии Ао, мин.	62,91±26,26	61,69±18,21	U=1873,0; Z=0,5060; p=0,6128
Время ИК, мин.	94±36,73	90,24±24,22	U=1802,0; Z=0,8531; p=0,3935
Эндартерэктомия из ПМЖА и ее ветвей	14 (18,4%)	16 (20,8%)	$\chi^2=0,13$; $df=1$; $p=0,7134$
Эндартерэктомия из ОА и ее ветвей	4 (5,3%)	8 (10,4%)	$\chi^2=1,39$; $df=1$; $p=0,2383$

Продолжение таблицы 5

Эндартерэктомия из ПКА и ее ветвей	61 (80,3%)	58 (75,3%)	$\chi^2=0,30; df=1;p=0,5842$
Симультанные операции (на каротидном бассейне)	6 (7,9%)	2 (2,6%)	$\chi^2=2,17 df=1;p=0,1411$

В послеоперационном периоде оценивали клиническое состояние больного, динамику ST сегмента по результатам непрерывного мониторирования ЭКГ в течение первых 48 часов (в условиях отделения реанимации), контроль уровня маркеров повреждения миокарда (креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, тропонина), наличие инотропной поддержки гемодинамики.

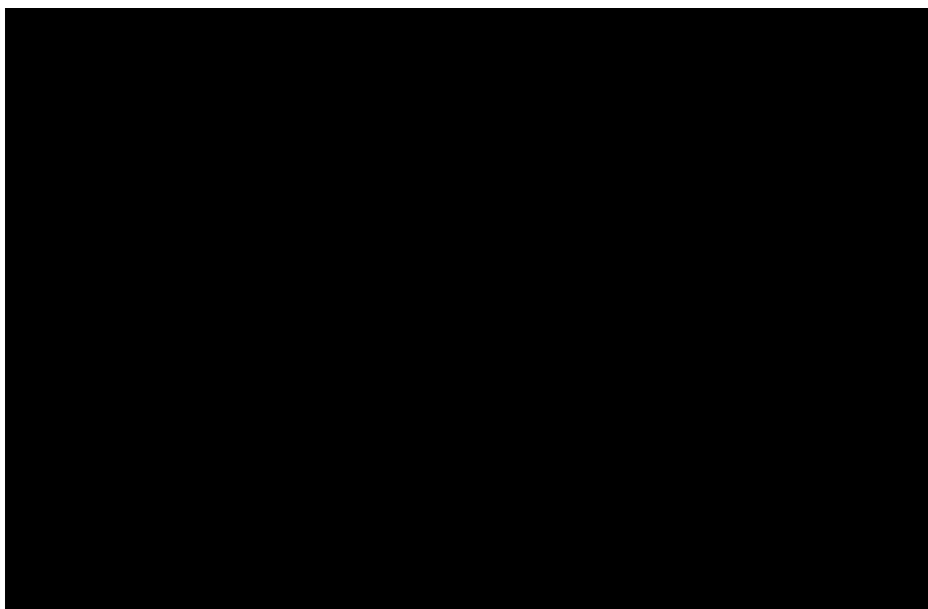


Рис.9. Морфофункциональные показатели сердечно-сосудистой системы в клинических группах больных, перенесших КИШ и КЭ ($p>0,05$)

Медикаментозная терапия в до- и послеоперационном периоде в сравниваемых группах не различалась. Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде, в течение 5-6 дней, назначали низкомолекулярные гепарины (клексан под контролем коагулограммы) с последующим переходом на непрямые антикоагулянты (варфарин под контролем МНО) и дезагреганты в течение до 12 месяцев после выписки.

Клинические результаты в группе больных после коронарного шунтирования в сочетании с эндартерэктомией из венечных артерий

Проведенный сравнительный анализ различных критериев послеоперационного периода в клинических группах больных перенесших коронарное шунтирование с эндартерэктомией из венечных артерий выявил следующее. Достоверных различий в группах по количеству дней, проведенных в отделении реанимации, замечено не было. В условиях операционной, ввиду остро развившихся явлений сердечно-сосудистой недостаточности, у 10 больных (13,2%) первой группы и у 2 больных (2,6%) второй группы потребовалась установка внутриаортального баллонного контрпульсатора (рисунок 10). Периоперационный инфаркт миокарда был диагностирован у 14 пациентов (18,4%) первой группы (причем, у пятерых больных из них с летальным исходом- 6,6%) и у 5 пациентов (6,5%) -второй группы. Эти данные представлены на рисунке 11.

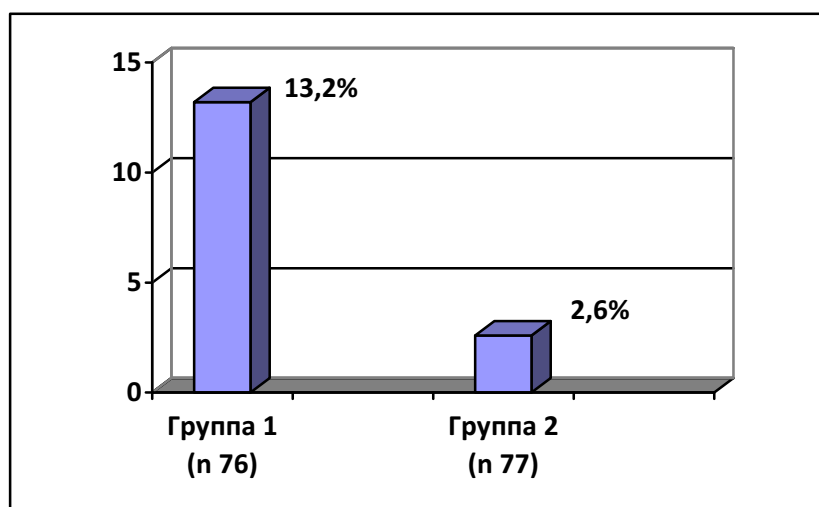


Рис.10. Частота установки внутриаортального баллонного контрпульсатора в условиях операционной у сравниваемых групп больных ($\chi^2=5,90$; $df=1$; $p=0,0151$).

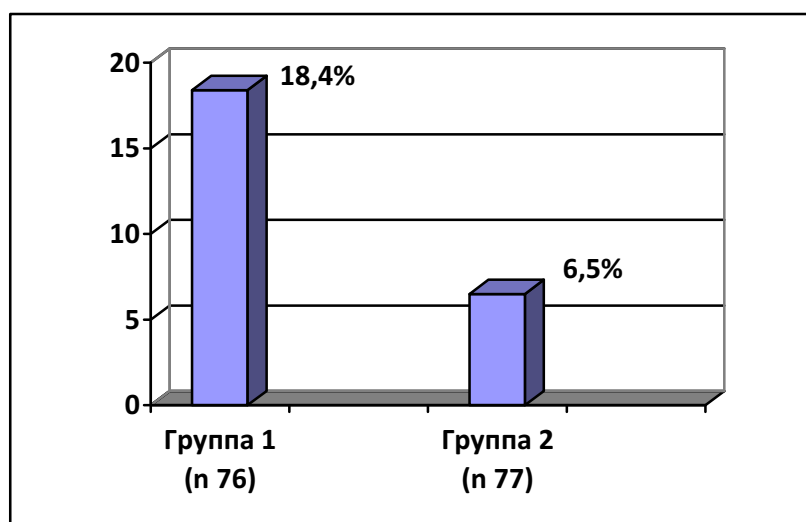


Рис.11. Частота возникновения периоперационного инфаркта миокарда в сравниваемых группах больных ($\chi^2=5,00$; $df=1$; $p=0,0253$).

Однако при сравнении числа случаев использования фармакологической инотропной поддержки в клинических группах достоверной разницы обнаружено не было (табл.6). В послеоперационном периоде ни в одной группе оперированных больных не было отмечено острого нарушения мозгового кровообращения. Эпизоды фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде возникли у 23 (30,3%) больных первой группы и у 25 (32,5%) пациентов во второй группе. При сравнительном анализе достоверных различий в клинических группах по частоте встречаемости эпизодов ФП обнаружено не было. Количество раневых осложнений достоверно превысило в первой группе оперированных больных (11,8% против 2,6%), что, по-видимому, связано с более тяжелым течением послеоперационного периода из-за перенесенных явлений острой сердечнососудистой недостаточности. Пять больных в первой группе умерли (двое пациентов- на операционном столе) от развившихся, на фоне острого инфаркта миокарда, фатальных нарушений ритма сердца. Во второй группе больных летальных исходов не наблюдалось.

Особенности послеоперационного периода подробно представлены в таблице 6.

Таблица 6

Особенности послеоперационного периода в группах больных после КШ с КЭ

Показатели	Клинические группы		Достоверность
	Группа 1 (n 76)	Группа 2 (n 77)	
Количество дней в ОР	2,71±2,52	2,37±0,81	U=2581,0; Z=1,1312; p=0,2579
Инотропная поддержка	29 (38,2%)	23 (29,9%)	$\chi^2=1,17$; df=1; p=0,2792
Интраоперационный инфаркт миокарда	14 (18,4%)	5 (6,5%)	$\chi^2=5,00$; df=1; p=0,0253
Острое нарушение мозгового кровообращения	-	-	-
Фибрилляция предсердий	23 (30,3%)	25 (32,5%)	$\chi^2=0,09$; df=1; p=0,7689
Дренажные потери, мл.	617,54±271,79	671,38±302,01	U=1587,5; Z=0,9649; p=0,3345
АЧТВ в первые 3 часа п/о периода, сек.	46,18±13,43	45,02±18,61	U=1431,0; Z=1,7969; p=0,0723
Раневые осложнения	9 (11,8%)	2 (2,6%)	$\chi^2=4,90$; df=1; p=0,0269
Интраоперационное использование ВАБК	10 (13,2%)	2 (2,6%)	$\chi^2=5,90$; df=1; p=0,0151
Летальность	5 (6,6%)	-	$\chi^2=5,24$; df=1; p=0,0221

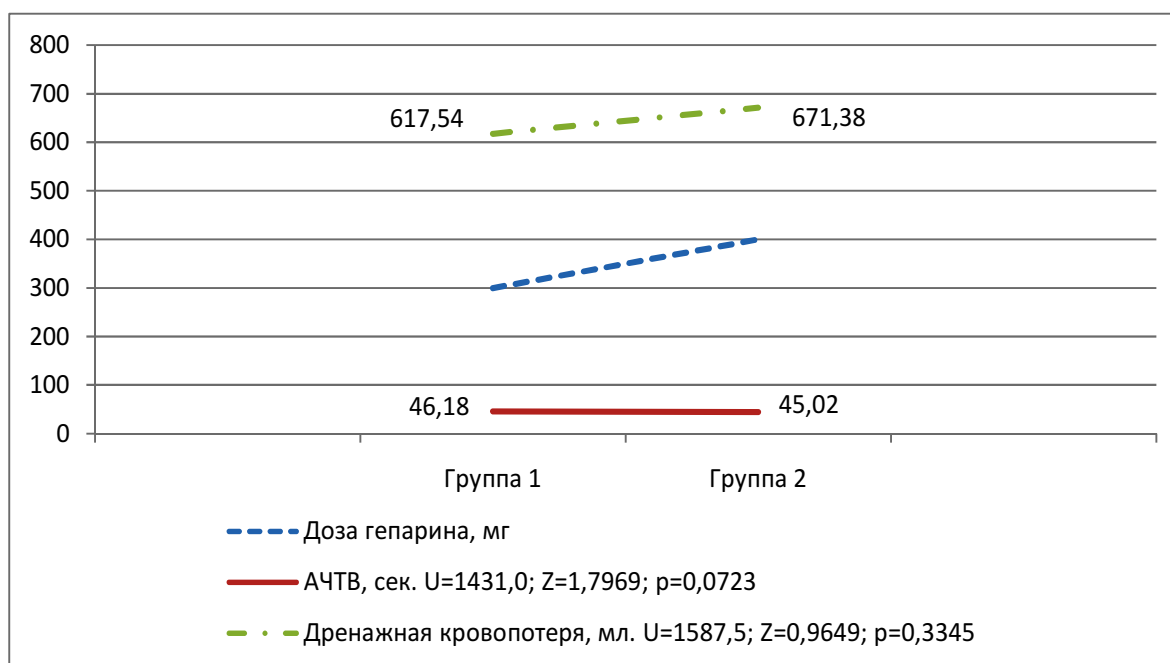


Рис.12. Значения АЧТВ и дренажных потерь в зависимости от дозы гепарина.

Не смотря на дополнительное интракоронарное введение гепарина, достоверного различия в значении активированного частичного тромбинового времени и объема дренажных потерь в клинических группах отмечено не было (рисунок 12). Этим самым, клинические результаты подтверждают тот факт, что

эндартерэктомированная поверхность артериальной стенки сорбирует введенный гепарин, что проявляется в местном антитромбогенном эффекте и служит причиной значимого уменьшения количества периперационных тромботических осложнений коронарного русла.

Контрольная коронарошунтография выполнена у 74 пациентов первой группы и 77 пациентов второй группы перед выпиской из стационара или при ухудшении клинического состояния. У двух пациентов первой группы контрольная коронарошунтография не была проведена по причине летального исхода на операционном столе. Тромбоз зоны коронарной реконструкции передней нисходящей артерии был подтвержден у них на секционном исследовании. Таким образом, нарушение проходимости зоны коронарной эндартерэктомии выявлено у 17 (22,4%) пациентов первой группы (n 76) и 7 пациентов (9,1%) второй группы (n 77) ($\chi^2=5,10$; $p=0,0240$, $df=1$).

Отдаленный послеоперационный период прослежен у 71 (93,4%) пациентов первой группы и у 69 (89,6%) пациентов второй группы в сроках от 1 года до 5 лет (табл.7). Качество жизни оценено при помощи валидизированного Сизтловского опросника стенокардии (SAQ -1990).

Таблица 7

Результаты изучения качества жизни у оперированных больных в сроках от 1года до 5 лет

Показатель	Группа 1 (n 71) гепарин-	Группа 2 (n 69) гепарин+	Достоверность
Оценка самочувствия: плохо	4 (5, 6%)	3 (4,3%)	$\chi^2=0,12$; $df=2$; $p=0,7271$
Оценка самочувствия: удовлетворительно	59 (83,1%)	37 (53,6%)	$\chi^2=14,11$; $df=2$; $p=0,0002$
Оценка самочувствия: хорошо	8 (11,3%)	29 (42,0%)	$\chi^2=17,03$; $df=2$; $p<<0,0001$
Инфаркт миокарда в отдаленном периоде после операции	6(8,5%)	1 (1,4%)	$\chi^2=3,61$; $df=1$; $p=0,0574$
Смертность в отдаленном периоде	4(5,6%)	-	$\chi^2=4,00$; $df=1$; $p=0,0455$

Таким образом, результаты настоящего исследования, направленные на решение проблемы профилактики периоперационных осложнений у больных ИБС, свидетельствуют о том, что госпитально-контролируемое профилактическое назначение коротким курсом сочетания аллапинина и β -блокаторов у оперированных больных ИБС с сохраненной фракцией выброса левого желудочка сердца и невыраженными явлениями сердечной недостаточности является безопасным и одним из наиболее эффективных способов профилактики возникновения эпизодов тахиаритмий. Профилактическое интракоронарное введение гепарина в русло артерии после процедуры эндартерэктомии позволяет эффективно предотвратить развитие тяжелых тромботических коронарных реокклюзий, что подтверждается достоверным снижением количества связанных с ними осложнений и более легким течением послеоперационного периода.

Клиническая характеристика оперированных больных ИБС с низким сердечным выбросом

Для изучения эффективности разработанного нами способа остеосинтеза грудины и применения шовного материала «Абактолат», было проведено сравнительное клиническое исследование среди отобранных 180 больных ИБС со сниженной фракцией выброса сердца. Всем пациентам было выполнено коронарное шунтирование в отделении сосудистой хирургии РКЦ (г.Уфа) в период с 2007 по 2011 годы. Более 2/3 из них оперированы непосредственно автором работы. Из этой группы пациентов методом слепой рандомизации (конвертным способом с дополнительным ослеплением светонепроницаемым материалом) были сформированы две группы больных с разными методиками восстановления стернотомного доступа. Критерием отбора в первую группу (контрольная группа - 92 пациента) являлся факт репозиции краев грудины медицинской проволокой, а мягких тканей грудной клетки классическим плетеным шовным материалом без антибактериальных свойств (традиционная методика). Вторая группа больных (основная группа - 88 пациентов) характеризовалась остеосинтезом грудины по разработанному нами способу (Патент РФ №2480171) и использованием шовного материала «Абактолат» для

сопоставления краев мягких тканей. Суть предложенного способа остеосинтеза грудины заключается в использовании капроновых мононитей в виде полиспасных швов через рукоятку грудины и через межреберные промежутки на протяжении всего тела рассеченной грудины. В основную группу были отобраны 88 больных, а в контрольную группу- 92 больных ИБС с фракцией выброса левого желудочка сердца $\leq 40\%$. Клинические группы больных были однородны и сопоставимы по клиническим, анамнестическим показателям и морфофункциональным характеристикам сердца (таблицы 8 и 9).

В послеоперационном периоде со стороны операционного доступа раневые осложнения наблюдались у 4 (4,5%) пациентов основной группы и у 14 (15,2%) пациентов контрольной группы (таблица 10).

Таблица 8

Морфофункциональные показатели сердца в клинических группах больных ИБС с низкой фракцией выброса сердца

	ФВ, %	КДР, см	КСР, см	КДО, мл	КСО, мл	ФУ, %	УО, мл	ТМЖП, см	ТЗСЛЖ, см
ОГ	40-30%	5,6±0,22	4,5±0,18	178,6±8,76	113,4±5,39	20,6 ± 1,54	69,7 ± 3,55	1,14 ± 0,15	1,04 ± 0,11
КГ	40-30%	5,7±0,27	4,5±0,23	180,6±8,92	115,8±5,69	21,4 ± 1,49	70,6 ± 3,32	1,16 ± 0,16	1,02 ± 0,12
Р (М-У)		0,7757	1,00	0,8734	0,7605	0,7097	0,8534	0,9277	0,9027
КГ	< 30%	5,8±0,32	4,9±0,23	195,3±8,87	122,3±6,17	19,2 ± 1,23	63,2 ± 2,49	1,09 ± 0,14	1,00 ± 0,13
ОГ	< 30%	5,9±0,24	4,7±0,21	192,9±9,52	119,2±6,12	19,7 ± 1,18	62,4 ± 3,12	1,11 ± 0,16	1,01 ± 0,13
Р (М-У)		0,8044	0,5231	0,8539	0,7224	0,7303	0,8409	0,9250	0,9568

Таблица 9

Операционные условия в клинических группах больных ИБС с низкой фракцией выброса сердца

Показатели	Основная группа (n = 88)	Контрольная группа (n = 92)	P
Индекс шунтирования	2,8 ± 1,36	3,2 ± 1,24	0,8281(M-U)
Время окклюзии аорты, мин	58,3 ± 12,41	52,4 ± 8,55	0,6942(M-U)
Время перфузии, мин	94,1 ± 20,63	100,6 ± 17,18	0,8086(M-U)
Применение ВАБК	16 (18,2%)	20 (21,7%)	0,6818 (χ^2)
Длительность применения ВАБК, ч.	44,7 ± 11,43	47,6 ± 8,24	0,8363(M-U)
Длительность инотропной поддержки, ч.	30,1 ± 8,24	39,3 ± 9,38	0,4811(M-U)
Время нахождения в отделении реанимации, дни	2,06 ± 0,83	2,95 ± 1,30	0,5691(M-U)

Из восьми больных контрольной группы с несостоятельностью грудины, у четверых пациентов (4,3%) это явление осложнилось медиастенитом, остеомиелитом грудины и нагноением мягких тканей операционного доступа, что потребовало расширенных санационных мероприятий в специализированном отделении грудной хирургии. У других четверых пациентов (4,3%) этой же группы возникли лигатурные свищи с развитием локального нагноения операционного доступа у двух больных. У двух оставшихся пациентов (2,2%) контрольной группы наблюдалось нагноение операционного доступа, что потребовало санации и наложения вторичных швов.

В основной группе у одного больного (1,1%) зафиксирована несостоятельность грудины. Еще у двух пациентов (2,3%) наблюдались серомы и развились лигатурные свищи. У одного пациента (1,1%) развилось нагноение операционного доступа. После санационных мероприятий инфекционно-воспалительные осложнения у них были купированы. Летальных случаев в обеих группах больных не было.

Таблица 10

Гнойно-раневые осложнения в клинических группах больных ИБС с низкой фракцией выброса левого желудочка сердца

Показатели	Основная группа (n = 88)		Контрольная группа (n = 92)		Досто- верность
	абс.	%	абс.	%	
Несостоятельность грудины, всего	1	1,1	8	8,7	$\chi^2=3,94$; $p=0,0473$; $df=1$
причины:					
- перелом грудины с прорезыванием швов	-	-	8	8,7	$\chi^2=6,09$; $p=0,0136$; $df=1$
- разрыв, ослабление материала	1	1,1	-	-	$\chi^2=0,000$; $p=0,9822$; $df=1$
Раневые осложнения					
серома	2	2,3	-	-	$\chi^2=0,55$; $p=0,4576$; $df=1$
лигатурный свищ	2	2,3	4	4,3	$\chi^2=0,13$; $p=0,7189$; $df=1$
нагноение раны	1	1,1	8	8,7	$\chi^2=3,94$; $p=0,0473$; $df=1$
медиастенит	-	-	4	4,3	$\chi^2=2,17$; $p=0,1409$; $df=1$
остеомиелит грудины	-	-	4	4,3	$\chi^2=2,17$; $p=0,1409$; $df=1$
Всего осложнений, кол-во чел.	4	4,5	14	15,2	$\chi^2=4,57$; $p=0,0326$; $df=1$

Таким образом, проведенное сравнительное клиническое исследование предложенных профилактических мер у оперированных больных ИБС с низкой фракцией выброса левого желудочка сердца выявило более низкое количество раневых осложнений в группе больных с применением для остеосинтеза грудины капроновых мононитей (оригинальная методика), а для ушивания мягких тканей шовного материала "Абактолат" ($\chi^2=4,57$; $p=0,0326$; $df=1$).

ВЫВОДЫ

1. Аллапинин, по влиянию на экспрессию генов-мишеней ионных каналов кардиомиоцитов, имеет активирующее влияние на ионные K^+ -, Ca^{2+} -каналы и процессы продукции ацетилхолина, что возможно несколько отличает его от основных представителей антиаритмиков 1С класса.
2. Профилактическая монотерапия β -блокаторами у больных ИБС с тахиаритмиями в периоперационном периоде недостаточно эффективна,

что характеризуется высокой частотой возникновения эпизодов тахикардий.

3. Профилактическое сочетание аллапинина с β -блокаторами у оперированных больных ИБС с тахикардиями является более эффективным, чем с амиодароном. Применение аллапинина в виде короткого госпитального курса у оперированных больных ИБС с сохраненной фракцией левого желудочка сердца является безопасным.
4. Гепарин, введенный в просвет эндартерэктомированной коронарной артерии, сорбируется артериальной стенкой. Механизмом взаимосвязи гепарина со структурами артериальной стенки является его донорно-акцепторное взаимодействие с аминокислотами белков деэндотелизированной поверхности артерии. Гепарин, связанный с белковыми структурами артериальной стенки, не теряет своей антикоагулянтной активности, чем может обеспечивать местную профилактику ранних тромбозов зоны коронарной эндартерэктомии.
5. Коронарная эндартерэктомия даже в сочетании с коронарным шунтированием сопряжена с высокой частотой ранних тромбозов зоны реконструкции и связанных с этим осложнений.
6. Сочетание коронарной эндартерэктомии с интракоронарным введением гепарина позволяет достоверно снизить количество ранних тромбозов зоны реконструкции и связанных с ними осложнений. С этим связано и более легкое течение послеоперационного периода у этой группы больных.
7. Применение у больных ИБС с низким сердечным выбросом для фиксации мягких тканей шовного материала "Абактолат", а для остеосинтеза грудины оригинальной методики с использованием капроновой мононити позволяет достоверно снизить количество послеоперационных гнойно-раневых осложнений.

8. В результате решения проблемы осложнений периоперационного периода у больных ИБС удалось эффективно устранить эпизоды фибрилляций предсердий у 77,4% оперированных пациентов и возникновение желудочковых экстрасистол высоких градаций – у 96,7% оперированных пациентов. Интракоронарное применение гепарина после коронарной эндартерэктомии позволило достоверно снизить количество ранних тромботических реокклюзий с 22,4% до 9,1%, периоперационных инфарктов миокарда с 18,4% до 6,5%, связанную с ними частоту использования ВАБК - с 13,2% до 2,6%. Применение оригинальной методики остеосинтеза грудины и использование шовного материала «Абактолат» снизило количество послеоперационных раневых осложнений- с 15,2% до 4,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, с прогностически значимыми формами тахиаритмий, запланированным на коронарное шунтирование, рекомендована профилактическая антиаритмическая терапия на весь периоперационный период.
2. В периоперационном периоде у больных ИБС с тахиаритмиями назначение сочетания аллапинина с β -блокаторами предпочтительнее в качестве профилактической антиаритмической схемы.
3. Каждую процедуру коронарной эндартерэктомии рекомендовано сочетать с интракоронарным введением раствора гепарина, что является способом профилактики ранних коронарных тромбозов, за счет прочного взаимодействия гепарина с деэндотелизированной поверхностью артерии.
4. У оперированных больных ИБС с низким сердечным выбросом для профилактики гнойно-раневых осложнений и несостоятельности грудины следует применять шовный материал с антибактериальными свойствами и капроновые мононити по оригинальной методике.

**ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ
НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ**

Публикации в ведущих научных журналах и изданиях,
определенных Высшей аттестационной комиссией

1. Прямая хирургическая реваскуляризация миокарда (по результатам работы отделения хирургии сосудов РКД) / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, Б.А.Олейник // **Медицинский Вестник Башкортостана.** - 2007. - №2.-С. 77-81.
2. Плечев В.В. Профилактика тахикардий в периоперационном периоде коронарного шунтирования / В.В.Плечев, В.М.Юнусов, И.Г.Зубарева // **Креативная хирургия и онкология.** – 2011. – № 3. – С. 70 -72.
3. Профилактика фибрилляции предсердий аллапинином в послеоперационном периоде коронарного шунтирования / И.М.Карамова, В.В.Плечев, В.М.Юнусов, И.Г.Зубарева // **Башкирский химический журнал.** - 2011. - Том 18. №4.-С.156-158.
4. Профилактика периоперационных осложнений после коронарного шунтирования в сочетании с эндартерэктомией из венечных артерий / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, А.Н.Кислицын // **Креативная хирургия и онкология.** – 2012. – № 2. – С. 42-45.
5. Профилактика фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде коронарного шунтирования / В.В.Плечев, И.М.Карамова, В.М.Юнусов, И.Г.Зубарева // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2012. - №2. - С.50-52.
6. Фотолюминесценция как метод изучения взаимодействия гепарина с деэндотелизированной поверхностью артерии / С.С.Остахов, В.В.Плечев, В.М.Юнусов, Р.И.Ижбульдин, М.В.Султанбаев, А.Н.Кислицын, Г.Х.Куппеева // **Башкирский химический журнал.** - 2012.-Том 19. №3.- С.139-143.
7. Возможность интракоронарного применения гепарина при процедуре эндартерэктомии из венечных артерий / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, А.Н.Кислицын // **Медицинский вестник Башкортостана.**-

2012. – Том 7. - №5. – С.64-67.
8. Влияние аллапинина на экспрессию генов ионных каналов кардиомиоцитов / Ю.В.Вахитова, В.В.Плечев, В.М.Юнусов, Е.И.Фарафонтова // **Башкирский химический журнал.** - 2012. - Том 19. №4. - С.166-169.
 9. Studies of fluorescent components of the “Heparin” drug and its complexing with Phenylalanine, Tyrosine and Tryptophan / S.S.Ostakhov, V.M.Yunusov, M.V.Sultanbaev, G.Kh.Akhmadeeva, M.S.Yunusov // **Russian Journal of Bioorganic Chemistry.** -2013. - Vol.39. - N1. - P.47 - 51.
 - 10.К механизму антиаритмического действия аллапинина / Ю.В.Вахитова, Е.И.Фарафонтова, Р.Ю.Хисамутдинова, В.М.Юнусов, И.П.Цыпышева, М.С.Юнусов // **Биоорганическая химия.** – 2013. - Том 39. - №1. - С.105 - 116.
 11. Профилактическое применение аллапинина у больных ишемической болезнью сердца в периоперационном периоде коронарного шунтирования / В.В.Плечев, Ш.З.Загидуллин, В.М.Юнусов, И.Г.Зубарева, И.Е.Николаева // **Кардиология.** - 2013. - Том 53. - №8. - С.1-6.
 - 12.Альтернативные подходы к профилактике тахиаритмий в периоперационном периоде коронарного шунтирования / В.М. Юнусов, В.В.Плечев, И.Е.Николаева, Р.И.Ижбульдин, И.Г.Зубарева, В.В.Кудряшов // **Медицинский вестник Башкортостана.**- 2013. -Том 8. - №6. -С. 68-70.
 - 13.Остеосинтез грудины после аортокоронарного шунтирования / В.В.Кудряшов, В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов // **Медицинский вестник Башкортостана.**- 2013. -Том 8. - №6. -С. 65-67.
 - 14.К вопросу изучения взаимодействия гепарина с дезнотелизированной поверхностью артерии / В.М.Юнусов, В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, С.С.Остахов, А.Н.Кислицын // **Клиническая физиология кровообращения.** - 2013.-№4.- С.20-27.
 - 15.Способ профилактики нарушений ритма сердца при коронарном шунтировании / В.В.Плечев, М.С.Юнусов, В.М.Юнусов, Р.И.Ижбульдин,

И.Г.Зубарева, И.А.Нагаев, Б.А.Олейник // **Патент РФ № 2392939 от 01.04.2009г.**

16. Способ профилактики ранних коронарных тромбозов после процедуры коронарной эндартерэктомии / В.В.Плечев, В.М.Юнусов, Р.И.Ижбульдин, А.Н.Кислицын // **Патент РФ № 2446831 от 10.04.2012г.**
- 17.Способ фиксации грудины после аортокоронарного шунтирования у больных с ишемической кардиомиопатией / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.В.Кудряшов, Б.А.Олейник, В.М.Юнусов // **Патент РФ № 2480171 от 27.04.2013г.**
- 18.Способ лечения ишемической болезни сердца с дистальным или диффузным поражением коронарных артерий / В.В.Плечев, Т.И.Мустафин, Б.А.Олейник, Р.Ю.Рисберг, Р.И.Ижбульдин, Д.В.Плечева, В.М.Юнусов, И.А.Нагаев // **Патент РФ № 2481839 от 20.05.2013г.**

Прочие публикации

- 19.Хирургическое лечение ишемической болезни сердца в Республике Башкортостан / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, Б.А.Олейник // Материалы Республиканской конференции молодых ученых РБ «Медицинская наука-2005» г.Уфа, С.122-124.
- 20.Динамика качества жизни после хирургической реваскуляризации миокарда при ИБС / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, Б.А.Олейник, Б.И.Загидуллин, Р.М.Галимов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2005. - Том 6, № 5: Тезисы докладов и сообщений XI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. - С. 291.
- 21.Реабилитация больных после хирургической реваскуляризации миокарда / В.В.Плечев, Б.И.Загидуллин, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, Р.М.Галимов, Б.А.Олейник // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2005. - Том 6, №3: Тезисы докладов и сообщений 9-ой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. – С. 177.

22. Система реабилитации больных после хирургической реваскуляризации миокарда / В.В.Плечев, С.М.Янбаева, Б.И.Загидуллин, Б.А.Олейник, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов // Актуальные проблемы современной кардиологии: сборник научных статей, посвященный 25-летию Республиканского кардиологического диспансера. – Уфа, 2006. - С. 158-159.
23. Эффективность программы реабилитации после операции коронарного шунтирования / В.В.Плечев, Б.И.Загидуллин, Б.А.Олейник, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2006. - Том 7, № 3: Тезисы докладов и сообщений 10-ой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. - С. 215.
24. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.А.Сурков, В.М.Юнусов, Б.А.Олейник // Избранные главы госпитальной хирургии (новые технологии). - Уфа: Изд-во «Башкортостан» ISBN 978-5-8258-0250-3.- 2007.-С.448-493.
25. Сочетание ишемической болезни сердца и головного мозга - результаты хирургического лечения / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, И.Г.Зубарева // Сборник научных работ, выпуск №4 «Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии», Челябинск 2007, С.65-66.
26. Стенозирующий атеросклероз коронарного и каротидного бассейнов - результаты хирургического лечения. / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, И.Г.Зубарева // Сборник научных трудов конференции ученых РБ «Научный прорыв-2007», Уфа 2007, С.86-87.
27. Антиаритмическая терапия при прямой хирургической реваскуляризации миокарда / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, И.Г.Зубарева, И.А.Нагаев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. - Том 9, № 3: Тезисы докладов и сообщений 12-ой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. - С. 174.

28. Применение антиаритмического препарата аллапинин при прямой хирургической реваскуляризации миокарда / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, И.Г.Зубарева // Химия и технология растительных веществ: Тезисы докладов V Всероссийской научной конференции. – Сыктывкар-Уфа, 2008 - С. 234.
29. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных и коронарных артерий- тактика хирургического лечения / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, И.Г.Зубарева // Как улучшить результаты лечения больных с заболеваниями сосудов: Материалы 19-ой (XXIII) международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов.- Краснодар, 2008- С. 243.
30. Плечев В.В. К вопросу тактики хирургического лечения критических поражений коронарного и брахиоцефального бассейнов / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. - Том 9, № 6: Тезисы докладов и сообщений 14-ого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. - Москва, 2008 - С.171.
31. Профилактика аритмий в ранний период после реваскуляризации миокарда / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, И.Г.Зубарева // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. - Том 9, № 6: Тезисы докладов и сообщений 14-ого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. - Москва, 2008 - С.232.
32. Плечев В.В. Хирургическое лечение сочетанного атеросклеротического поражения коронарного и каротидного бассейнов / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов // Материалы 21-й(XXV) международной конференции г.Самара, 2009, Ангиология и сосудистая хирургия, Том 15, №2, 2009 (приложение). С.302.
33. Использование внутриаортальной баллонной контрпульсации у больных ИБС с ишемической кардиомиопатией / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, Н.В.Кокина // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2009. - Том 10, № 6: Тезисы докладов и сообщений 15-ого

- Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. - Москва, 2009- С.69.
34. Безболевая ишемия миокарда и дисфункция эндотелия: определение показаний к хирургическому лечению при нестабильной стенокардии / И.М.Карамова, В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, А.Н.Закирова, В.М.Юнусов, М.Р.Плотникова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2009. - Том 10, № 6: Тезисы докладов и сообщений 15-ого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. - Москва, 2009 - С.298.
35. Хирургическое лечение больных с недостаточностью мозгового кровообращения и кардиопатологией / В.В.Плечев, В.М.Тимербулатов, Р.И.Ижбульдин, И.М.Карамова, В.М.Юнусов // Глава в монографии «Профилактика осложнений в хирургии сонных артерий»- Уфа: Изд-во «Башкортостан» ISBN 5-8258-0143-Х. 2009г.-С.164-180.
36. Хирургическое лечение больных с недостаточностью мозгового кровообращения и патологией сердца / В.В.Плечев, В.М.Тимербулатов, С.В.Чуйкин, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов // Диагностика и хирургическое лечение хронических окклюзионных заболеваний сонных артерий - Уфа: Изд-во «Башкортостан» ISBN 5-8258-0143-Х. 2011.-С.260-282.
37. Профилактика тромботических осложнений после процедуры коронарной эндартерэктомии / В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, В.М.Юнусов, А.Н.Кислицын // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2011. - Том 12, № 6: Тезисы докладов и сообщений 17-ого Всероссийского съезда.
38. Флюоресцирующие примеси в препарате гепарина и его комплексообразование с фенилаланином, тирозином и триптофаном / С.С. Остахов, В.М. Юнусов, М.В. Султанбаев, Г.Х. Ахмадеева, М.С. Юнусов // XV Молодежная школа-конференция по органической химии. Уфа, 31 мая - 2 июня, 2012 г, С.241-242.
39. Нарушения ритма сердца после операции коронарного шунтирования / Периоперационная реабилитация больных осложненными формами

ишемической болезни сердца / под ред. В.В. Плечева.- Уфа: Изд-во «Башкортостан» ISBN 5-8258-0143-X. 2012. С. 125-147.

40. Профилактика тромботических осложнений в коронарной хирургии при диффузном стенотически-окклюзионном поражении венечных артерий / Периоперационная реабилитация больных осложненными формами ишемической болезни сердца / под ред. В.В.Плечева - Уфа: Изд-во «Башкортостан» ISBN 5-8258-0143-X. 2012. С.70-92.
41. К вопросу изучения взаимодействия гепарина с дезнотелизированной поверхностью артерии / В.М.Юнусов, И.Е.Николаева, В.В.Плечев, Р.И.Ижбульдин, А.Н.Кислицын // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2012. - Том 13, № 6: Тезисы докладов и сообщений 18-ого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. - Москва, 2012- С.220.

Соискатель

Юнусов В.М.