

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**ЮНУСОВ ВАЛИ МАРАТОВИЧ**

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

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
д.м.н., профессор В.В. Плечев

Уфа– 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение.....	7
Глава 1. Обзор литературы.....	16
1.1 Нарушения ритма сердца и операция коронарного шунтирования.....	18
1.1.1. Способы медикаментозной профилактики тахикардий при операциях коронарного шунтирования.....	19
1.1.2. Аллапинин в лечении тахикардий.....	26
1.2. Эндартерэктомия в коронарной хирургии.....	36
1.3. Пути снижения риска раннего тромбоза деэнтотелизированной артерии.....	43
1.3.1. Гепарин – уникальная биологическая субстанция.....	45
1.3.2. Использование гепарина в практике сосудистой хирургии.....	49
1.3.3. Профилактика ранних тромбозов в коронарной хирургии.....	52
Глава 2. Материалы и методы исследований.....	55
2.1. Материалы и методы экспериментальных исследований.....	55
2.1.1. Изучение влияния аллапинина на экспрессию генов-мишеней ионных каналов кардиомиоцитов крыс.....	55
2.1.2. Изучение взаимодействия гепарина со структурами деэнтотелизированной поверхности артерии.....	57
2.1.3. Изучение антикоагулянтных свойств комплекса гепарин – ароматические аминокислоты.....	62
2.2. Материалы и методы клинических исследований.....	65
2.2.1. Инструментально-клинические методы исследований.....	65
2.2.2. Характеристика операционных условий.....	79

2.3. Методы статистической обработки.....	87
Глава 3. Результаты экспериментальных исследований и их обсуждение.....	89
3.1. Влияние аллапинина на уровень экспрессии генов-мишеней кардиомиоцитов крыс.....	89
3.2. Взаимодействие гепарина со структурами деэндотелизированной поверхности артериальной стенки.....	98
3.3. Антикоагулянтная активность комплекса гепарин- ароматические аминокислоты.....	107
Глава 4. Клинические исследования и обсуждение их результатов.....	111
4.1. Характеристика группы оперированных больных ИБС с тахикардиями.....	114
4.1.1. Структура группы оперированных больных ИБС с тахикардиями .....	117
4.2. Результаты профилактики тахикардий у оперированных больных ИБС.....	130
4.2.1. Сравнительная эффективность антиаритмиков в отношении фибрилляции предсердий.....	131
4.2.2. Сравнительная эффективность антиаритмиков в отношении желудочковой экстрасистолии.....	135
4.3. Характеристика группы больных после коронарного шунтирования с коронарной эндартерэктомией.....	143
4.4. Клинические результаты в группах больных после коронарного шунтирования с эндартерэктомией.....	153
4.5. Низкий сердечный выброс, как фактор риска гнойно-раневых осложнений.....	162

4.6. Характеристика группы оперированных больных ИБС с низким сердечным выбросом .....	168
4.7. Результаты профилактики гнойно-раневых осложнений у оперированных больных ИБС с низким сердечным выбросом.....	175
Заключение.....	178
Выводы.....	199
Практические рекомендации.....	201
Список литературы.....	202

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АВС	- активированное время свертывания
АГ	- артериальная гипертензия
ВАБК	- внутриаортальная баллонная контрпульсация
ВРВ	- варикозное расширение вен
ДА	- диагональная артерия
ЖЭ	- желудочковая экстрасистолия
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИК	- искусственное кровообращение
ИКМП	- ишемическая кардиомиопатия
ИМ	- инфаркт миокарда
ИШ	- индекс шунтирования
КШ	- коронарное шунтирование
КЭ	- коронарная эндартерэктомия
ЛЖ	- левый желудочек
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	- тахикардия
ФВ	- фракция выброса
ФК	- функциональный класс
ФЛ	- фотолюминесценция

ФП	- фибрилляция предсердий
ЯБЖиДК	-язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
АСТ	- activated coagulation time
(Trp)	-триптофан
(Tyr)	-тирозин
(Phe)	-фенилаланин
(Hep)	-гепарин

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Развитие медицины не отстает от темпов общего прогресса, подтверждением чему являются впечатляющие успехи, достигнутые в диагностике, профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Тем не менее, в структуре заболеваемости и смертности во многих странах ИБС занимает одно из первых мест и является причиной примерно 30% смертности людей в возрасте 35 – 64 лет (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., 2009).

ИБС в настоящее время широко распространена во многих странах мира, особенно индустриально развитых (США, страны Европы, Австралия, Япония). По данным проспективных исследований, ИБС страдают около 5-8% мужчин в возрасте от 20 до 44 лет и 18-24,5% - от 45 до 69 лет. Распространенность ИБС у женщин несколько меньше, и не превышает 13-15% в старшей возрастной группе. К этому следует добавить, что приблизительно 75% внебольничных смертей обусловлены коронарным атеросклерозом. Среди них 24,4% обусловлены безболевыми формами ИБС. Эти больные, как правило, не обращаются за медицинской помощью, поэтому у них наблюдается наибольшая частота острого инфаркта миокарда (ОИМ) и внезапной коронарной смерти.

В последние годы в России наблюдается тенденция к росту числа пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Смертность от болезней системы кровообращения увеличивается и на сегодняшний день составляет более 55% в структуре смертности населения России. По данным Европейского кардиологического общества, смертность от ИБС лиц в возрасте от 35 до 64 лет в нашей стране оказалась самой высокой в Европе, составляя у мужчин более 350 и для населения в целом 100 на 100 000

человек в год. В возрастной группе старше 65 лет наша страна также имеет наихудшие показатели. При этом смертность мужчин от ИБС превышает 2500, женщин - 1600 на 100 000 человек.

Ишемическая болезнь сердца и вызванная ею сердечная недостаточность являются основными причинами смерти и инвалидности во всем мире. В США уровень летальности при сердечной недостаточности составляет 300 тыс. случаев ежегодно и увеличивается, несмотря на современные возможности медикаментозной терапии. Неуклонно растет число больных с осложнениями ИБС, в частности, с диффузным окклюзионным поражением коронарного русла и прогностически значимыми формами тахикардий, такими как фибрилляция предсердий и желудочковые экстрасистолы. Эффективность коронарного шунтирования доказана целым рядом исследований, она не только устраняет стенокардию, но и снижает риск развития острого инфаркта миокарда, а в определенных группах повышает отдаленную выживаемость (Работников В.С., 2001). Кроме того, КШ улучшает переносимость физических нагрузок, что повышает качество жизни пациентов (Бураковский В.И., 1981; Бокерия Л.А., 1999; Favoloso R.G., 1998., Чернявский А.М., 2003).

Но выполнение КШ не снижает значительно частоту тахикардий в послеоперационном периоде. Поэтому медикаментозная профилактика и лечение этих форм нарушений ритма сердца в периоперационном периоде играет большое значение. Тахикардии являются опасными осложнениями послеоперационного периода у больных ИБС, угрожают жизни пациентов и встречаются в 15-40% случаев (Бузиашвили Ю.И. и соавт., 2002). Прогностически значимыми формами тахикардий являются: фибрилляция предсердий и желудочковая экстрасистолия высоких градаций (IV-V по



Lown, Wolf в модификации Ryan). Эти разновидности аритмий могут быть причинами тромбоэмболических осложнений, вызвать прогрессирование сердечной, дыхательной, почечной недостаточности, являются предикторами развития внезапной смерти, ухудшают качество жизни оперированных пациентов, увеличивают стоимость и длительность стационарного лечения.

Диффузное стенотически-окклюзионное поражение дистального коронарного русла часто исключает возможность шунтирования зоны ишемизированного миокарда. В этих случаях эндартерэктомия – единственный способ восстановить проходимость коронарных артерий и провести полноценную реваскуляризацию миокарда. В сравнительных исследованиях показано, что риск периоперационного инфаркта миокарда и летальности при применении эндартерэктомии в два раза выше, чем при коронарном шунтировании без нее (Keon W.,1979; Halim M.,1982). 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., 2004).

Среди всех больных ИБС, пациенты с низким сократительным резервом миокарда занимают особое место, поскольку представляют собой группу высокого риска по развитию осложнений, в том числе и раневых, в периоперационном периоде. Это определяет необходимость проведения дополнительных мероприятий на этапе операционного вмешательства по профилактике этих осложнений (Савельев В.С., 1992; Слесаренко С.С., 2005; Назарян К.Э., 2012, Андриевских И.А., 2013).

Очевидно, что будущее коронарного шунтирования во многом зависит от количественной демонстрации его успехов и приобретаемого качества

жизни пациентов. Поэтому проблема профилактики и лечения осложнений при вышеуказанных формах ИБС остается актуальной и важной.

Все вышесказанное во многом определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования - улучшение результатов хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца, осложненной тахиаритмиями, 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  $\beta$ -блокаторов.
3. Изучить эффективность профилактического применения амиодарона и аллапинина в сочетании с  $\beta$ -блокаторами у оперированных больных ИБС с тахиаритмиями и провести их сравнительный анализ.
4. Изучить в лабораторных условиях механизм взаимодействия гепарина со структурами деэндотелизированной 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 дезэндотелизированной поверхностью артериальной стенки.

Предложен метод местной интраоперационной профилактики тромботических осложнений у больных после коронарного шунтирования в сочетании с эндартерэктомией из венечных артерий.

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 КШ в сочетании с коронарной эндартерэктомией и профилактику гнойно-раневых осложнений у больных ИБС с низким сердечным выбросом.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

В исследовании представлены рекомендации по профилактике тахикардий у больных ИБС после коронарного шунтирования. Показана эффективность и безопасность профилактического применения аллапинина 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 и высоким риском развития гнойно-раневых осложнений.

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

## **ВНЕДРЕНИЕ 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.

### **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  $\beta$ -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  $\beta$ -блокаторами в периоперационном периоде у больных ИБС безопасно и более эффективно, в сравнении с  $\beta$ -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.

- б. Применение предложенного способа остеосинтеза грудины и шовного материала "Абактолат" позволяет снизить количество гнойно-раневых осложнений у больных ИБС с низким сердечным выбросом.

### **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2005 г.), на 9-ой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2005 г.), на 10-ой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2006г.), на XII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2008 г.), 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 XIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2008 г.), на 21-й международной конференции ангиологов и сосудистых хирургов (Самара, 2009г.), на XV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2009 г.), заседаниях Ассоциации хирургов Республики Башкортостан (Уфа, 2007, 2012 гг.), на XVII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2011 г.), на XVIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2012 г.), на совместном межкафедральном совещании и заседании проблемной комиссии по хирургии Башкирского государственного медицинского университета (протокол №83 от 21.01.14 г.).

## **ПУБЛИКАЦИИ**

По материалам диссертации опубликовано 41 научных работ, из них 14 работ - в изданиях, реферируемых ВАК, 4 патента Российской Федерации на изобретение, соавторство в четырех монографиях.

## **СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время заболеваемость атеросклерозом во всем мире характеризуется стабильно высокими цифрами, а по числу смертельных исходов и стойкой утраты трудоспособности атеросклероз значительно опережает все остальные заболевания человеческого организма [11, 55, 66, 78, 86, 144, 211, 321, 322, 324].

В соответствии с определением комитета экспертов ВОЗ атеросклероз представляет собой «вариабельную комбинацию изменений интимы и меди артерий, состоящую из очагового накопления липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, солевых отложений и фрагментов крови» [124].

Атеросклероз рассматривается как основная этиологическая причина окклюзии магистральных артерий. С клинической точки зрения большее значение имеет гемодинамическая характеристика и локализация атеросклеротических поражений. С этой точки зрения атеросклеротическое поражение носит локальный характер, поражая в основном сонные и коронарные артерии, проявляясь клиникой цереброваскулярного заболевания головного мозга или ишемической болезни сердца. При ишемической болезни сердца атеросклероз определяется в 95% случаев [17, 92]. Кальциноз коронарных сосудов, как локальное проявление универсального атеросклероза, имеет место у 79% лиц старше 40 лет и практически у 100% людей, достигших 80 лет. Усиливая стенозирование и вызывая окклюзию артерий, обызвествление способствует нередко и тромбообразованию в этой области. Тромбоз коронарных сосудов встречается в 35-40% случаев инфаркта миокарда и примерно в 20% случаев скоропостижной смерти. Чем обширнее инфаркт, тем больше вероятность, что он обусловлен тромбозом. При кардиогенном шоке, осложняющем течение трансмурального инфаркта



миокарда, тромбообразование наблюдается в 70% случаев. Тромбоз выявляется, как правило, в стенозированной артерии, часто перед стенозом или в зоне между двумя стенозированными участками.

Современные клинические и морфологические исследования показывают, что при коронарной болезни сердца (КБС) основные ветви коронарных сосудов, как правило, диффузно поражены атеросклерозом, а в случаях смертельных исходов обычно имеет место критический стеноз (сужение просвета более 75%) в двух или трех основных ветвях [32].

Операция коронарного шунтирования, как метод лечения ишемической болезни сердца (ИБС), была и остается методом выбора при многососудистом поражении коронарного русла [4]. Возможность клинического применения коронарной эндартерэктомии для восстановления проходимости коронарных сосудов была доказана в специальных исследованиях на трупах. При этом установлено, что стеноз устья венечных артерий требует хирургической коррекции, когда сужение просвета сосуда составляет свыше 70% [81], а при диффузном поражении коронарного русла эндартерэктомия является порой единственно возможным способом восстановить адекватный кровоток в сердечной мышце [19]. Однако, большее количество периоперационных осложнений наблюдающееся при эндартерэктомии из коронарных сосудов в сравнении с изолированным коронарным шунтированием [220, 282] заставляет искать возможные пути их профилактики.

Нарушения ритма сердца являются частым осложнением ишемической болезни сердца, значительно отягощают течение заболевания, определяют прогноз, нередко приводят к смерти пациента [65, 154, 238]. Несмотря на внедрение в клиническую практику антиаритмических препаратов за

последние 10 лет в лечении нарушений ритма сердца не произошло существенных качественных изменений [213, 227].

Существует мнение, что частота пароксизмов фибрилляций предсердий и желудочковых экстрасистол высоких градаций до коронарного шунтирования и после него существенно не меняется, а в раннем послеоперационном периоде количество эпизодов даже выше [21, 54].

### **1.1. Нарушения ритма сердца и операция коронарного шунтирования**

Тахикардии - опасные осложнения послеоперационного периода у больных ИБС, встречаются в 15-40% случаев, угрожая жизни пациентов [27]. Прогностически значимыми формами тахикардий являются: фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы высоких градаций (4-5 по Lown, Wolf в модификации Ryan). Эти разновидности аритмий могут быть причинами тромбоэмболических осложнений, способны вызвать прогрессирование сердечной, дыхательной, почечной недостаточности, являются предикторами развития внезапной смерти, ухудшают качество жизни оперированных пациентов, увеличивают стоимость и длительность стационарного лечения.

Существует мнение, что вклад ишемии миокарда в суправентрикулярную аритмическую активность минимален. Большее значение имеют факторы, способствующие изменению морфофункционального состояния предсердий, что приводит к нарушению их электрофизиологических характеристик. Хирургическая реваскуляризация миокарда не позволяет в полной мере корригировать морфофункциональные изменения в предсердиях и не оказывает

существенного влияния на суправентрикулярную активность [94, 108]. Негативное влияние искусственного кровообращения также играет определенную роль в развитии послеоперационных аритмий [132, 179]. Существуют исследования, определяющие аутоиммунный компонент в возникновении фибрилляции предсердий [36]. Выполнение реваскуляризации миокарда уменьшает риск повторных коронарных событий у пациентов с нарушениями ритма сердца в анамнезе, однако имеет меньшее значение в профилактике тахиаритмий [284].

Существует мнение, что частота пароксизмов фибрилляций предсердий и желудочковых экстрасистол высоких градаций до коронарного шунтирования и после него существенно не меняется, но в раннем послеоперационном периоде количество эпизодов даже выше [21, 23, 54].

Вопрос профилактики эпизодов тахиаритмий после коронарного шунтирования является важной задачей хирургии ИБС.

### **1.1.1. Способы медикаментозной профилактики тахиаритмий при операциях коронарного шунтирования**

Проведение суточного ЭКГ-мониторирования позволило установить, что до проведения реваскуляризации у 70% больных регистрируется мономорфная желудочковая экстрасистолия, у 30% - желудочковая бигеминия, у 12% - желудочковая тригеминия [73]. Ряд исследований показал, что в раннем периоде после реваскуляризации миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом эктопическая активность желудочков не отличается от дооперационной [171]. В качестве предикторов послеоперационного риска желудочковой тахикардии Мауг с соавторами (2001г.) выделяют возраст, наличие сердечной недостаточности, системного

воспаления, полиорганной недостаточности [251]. Устойчивая желудочковая тахикардия после рутинных кардиохирургических вмешательств встречается не часто [204]. По данным Steinberg et. al. (1999г.), в группе наблюдаемых ими 382 больных устойчивая желудочковая тахикардия зарегистрирована у 3% больных, в сроки от 1 до 4 суток, с развитием 25%-й внутрибольничной летальности [302]. Из факторов риска ее развития отмечены: перенесенный ИМ, тяжелая сердечная недостаточность, низкая ФВ ЛЖ, отсутствие коллатералей окклюзированного сосуда, шунтирование в зоне инфаркта миокарда. В исследовании AFIST (Atrial Fibrillation Suppression Trial) желудочковая тахикардия развилась у 7/100 пациентов, получавших плацебо, в сравнении 2/120, получавших амиодарон [193]. Имеются данные о значительной профилактической роли кордарона в развитии желудочковой тахикардии [284].

Прогресс в сердечно-сосудистой хирургии, в общем, и в коронарной хирургии, в частности, не отразился на частоте возникновения фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде [288]. Улучшение техники операций, искусственного кровообращения, защиты миокарда и прогноза выживаемости тяжелых пациентов способствовало изменению контингента оперируемых. Развитие современных технологий, транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) привело к тому, что хирургический контингент пациентов стал старше по возрасту и тяжелее по состоянию, чем 10-15 лет назад, то есть эти пациенты относятся к группе с повышенным риском заболеваемости и летальности.

Пик частоты встречаемости ФП приходится на вторые сутки после операции. К третьему дню риск снижается наполовину, а затем - значительно.

Среди наиболее известных факторов риска ФП имеют значение возраст, структурные изменения миокарда предсердий, обусловленные артериальной гипертензией, а также фиброз, миолиз предсердий.

Электрофизиологические особенности послеоперационной ФП очень близки по механизму к остальным типам ФП, но триггеры, вероятно, различны. Считается, что в основе лежат структурные изменения миокарда предсердий и отклонения в электрофизиологии: замедление скорости внутри- и межпредсердного проведения, дисперсия предсердной рефрактерности, фрагментированная предсердная активность, которые могут проявляться в результате воздействия различных пусковых факторов, таких как ишемия предсердий, травма, острое их растяжение вследствие объемной перегрузки, неадекватная защита миокарда, метаболические и электролитные нарушения, системный воспалительный синдром, реперфузионный синдром, гиперadreнергический статус.

Проведенные исследования последних лет свидетельствуют, что вагосимпатический дисбаланс может запускать послеоперационную ФП [167].

Фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования - это чаще всего транзиторные эпизоды аритмии, асимптомные или симптомные, впервые выявленные, однократные или рецидивирующие, переходящие в персистирующую или перманентную форму, поддающиеся фармакологической или электрической кардиоверсии. Поэтому, с одной стороны, они могут не оказывать значительного влияния на течение послеоперационного периода у асимптомных пациентов (особенно если это единичные и непродолжительные случаи), а с другой, - наряду с характерной для них симптоматикой, могут стать причиной целого ряда осложнений

таких как тромбоэмболия сосудов головного мозга, нарастание клинических проявлений сердечной недостаточности у пациентов с исходно сниженной сократительной функцией миокарда, необходимость имплантации электрокардиостимулятора, проаритмогенные эффекты антиаритмических препаратов.

Другая потенциальная опасность при послеоперационной ФП - риск тромбоэмболического инсульта [239]. Распространенность ишемического инсульта у послеоперационных больных ФП составляет 3,5-7%. И хотя потенциальный риск больше по сравнению с теми, кто не имеет эпизодов ФП, вопрос в том, ФП - фактор риска ишемического инсульта или всего лишь маркер у пожилых пациентов с высокой вероятностью цереброваскулярных заболеваний. Роль сосудистых заболеваний развитии инсульта была подтверждена на большой группе пациентов из Кливлендской клиники [284]. Нестабильное предоперационное состояние связано с 2-кратным риском, а появление послеоперационной ФП увеличивало риск инсульта в 3,5-6,6%. И хотя для большинства пациентов послеоперационная ФП, однажды возникшая, в дальнейшем может никогда не рецидивировать, сохраняющийся послеоперационный риск - основной аргумент в профилактике послеоперационной ФП и ранней агрессивной терапии, если ФП появилась. Послеоперационный инсульт связан с более длительным пребыванием в стационаре и высокой внутрибольничной смертностью.

В течение последнего десятилетия предварительное лечение  $\beta$ -блокаторами снизило количество послеоперационной ФП с 40 до 20% у пациентов с проведенным АКШ [251, 300]. Stamou S. и соавт. провели метаанализ 26 трэйлов [300], использовавших  $\beta$ -блокаторы, дигоксин или верапамил с целью профилактики послеоперационной ФП. При этом только

$\beta$ -блокаторы оказались эффективны в предотвращении послеоперационной ФП.

Соталол, обладающий  $\beta$ -блокирующими и свойствами III группы антиаритмических препаратов, эффективно снижает риск послеоперационной ФП. В одном исследовании [274], сравнивавшем соталол в дозе 120 мг в сутки и метапролол 75 мг в сутки, выявлено развитие послеоперационной ФП на фоне приема соталола в 16%, а на фоне приема метапролола - в 32% случаев. Полученные данные подтверждают другое исследование [194], в котором соталол в дозе 80 мг дважды в сутки эффективнее снижал появление послеоперационной ФП, в сравнении с  $\beta$ -блокаторами или плацебо (12,5% против 38%). В другом исследовании не выявлено существенной разницы в профилактических свойствах соталола и  $\beta$ -блокаторов.

При предварительном приеме амиодарона в суточной дозе 600 мг в течение недели в группе из 124 человек в послеоперационном периоде ФП появлялась у 25%, в контрольной группе на фоне плацебо послеоперационная ФП возникала в 53% [157, 169]. Этот подход становится практичным лишь при предварительном приеме амиодарона не менее 7 дней. Исследование ARCH (Amiodaron Reduction in Coronary Heart) продемонстрировало, что внутривенное введение амиодарона (1 г в сутки в течение 2 дней) эффективно предотвращает появление послеоперационной ФП с 47 до 35% в сравнении с плацебо у 300 пациентов. Однако, недостатками этих препаратов являются неконтролируемый кумулятивный эффект, длительный период выведения, а также их способность вызывать брадикардию, поэтому они не могут быть использованы у пациентов с исходно низкой частотой сердечных сокращений.

Другие препараты - дизапирамид и флекаинид - не исследовались при этих показаниях, отчасти из-за возможного негативного действия препаратов 1С класса у пациентов с ИБС [194]. Известен способ профилактики фибрилляции предсердий после операций коронарного шунтирования с использованием  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот. Пациенты принимали  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислоты в дозе 2 г/сут. в течение недели до и 7 дней после коронарного шунтирования [107]. Назначение  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот пациентам с риском возникновения фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования сопровождается снижением частоты развития аритмии, склонностью к самостоятельному купированию, меньшей выраженностью гемодинамических нарушений. Для фармакологической версии также используют прокаинамид, ибутилид [208].

Таким образом, больные, перенесшие операцию, имеют высокий риск развития ФП в раннем послеоперационном периоде, несмотря на проводимую профилактическую терапию. Кроме того, частота встречаемости нарушения ритма одинакова после операций КШ, выполненных в условиях ИК и без него, что отражает существующее в настоящее время противоречие. По данным одних исследователей, происходит значительное снижение встречаемости ФП после миниинвазивных вмешательств на сердце [205], а согласно другим полученным результатам, она возникает с одинаковой частотой вне зависимости от методов реваскуляризации миокарда, с ИК или без ИК [301]. Механизмы, лежащие в основе возникновения ФП после операций АКШ, и факторы, способствующие ее развитию, чрезвычайно сложны и многообразны, поэтому данное нарушение ритма, возможно, представляет собой своеобразную «вершину айсберга», являясь клиническим



проявлением глубоких изменений миокарда предсердий на тканевом и клеточном уровнях.

Несмотря на осторожное отношение к антиаритмическим препаратам 1С класса для лечения тахиаритмий при ишемической болезни сердца с органическим поражением миокарда, в литературе имеются определенные данные о достаточно высокой клинической эффективности этой группы препаратов именно у такой категории больных [70]. Также имеется сообщение о применении аллапинина у больных ИБС, перенесших коронарное шунтирование для купирования приступов ФП [47]. Снижение числа публикаций по клиническому изучению аллапинина в 90-х годах прошлого века кажется парадоксальной, поскольку многие аспекты его фармакологического действия и областей его медицинского применения изучены явно недостаточно [95, 96]. С другой стороны, в пользу продолжения изучения этого препарата свидетельствуют следующие факты.

Следует отметить, что систематика антиаритмических средств Vaughan-Williams (1971г.) имеет существенный недостаток - деление антиаритмических препаратов на классы и подклассы достаточно условно, так как подавляющему большинству из них не свойственна абсолютная избирательность действия в отношении тех или иных ионных токов. Химическая природа антиаритмических препаратов, входящих в 1С класс, очень разнообразна и, следовательно, их фармакологические и биохимические эффекты тоже очень разнообразны. Многоцентровые исследования CAST I и CAST II [307, 308], проведенные в 1989 г. и 1992 г., опирались на опыт применения антиаритмических препаратов энкаинид, флекаинид и этmozин. Аллапинин имеет существенно меньшую доказательную базу, так как период его клинического изучения в нашей

стране пришелся именно на публикации CAST. С другой стороны, мета-анализы этих же исследований показали, что эти препараты эффективны в малых дозах и в виде коротких курсов, и это сопровождается улучшением прогноза у пациентов с органическим поражением миокарда. А если эти препараты даются в комбинации с  $\beta$ -блокаторами, то риск смерти уменьшается, то есть нивелируется негативный эффект. Эти данные подтверждают перспективность продолжения изучения области клинического применения отечественного антиаритмического препарата аллапинин. Обладая уникальными свойствами, применение аллапинина может оказаться эффективным для предупреждения нарушения ритма сердца у больных ИБС при прямой хирургической реваскуляризации миокарда.

### **1.1.2. Аллапинин в лечении тахиаритмий**

Аллапинин - антиаритмический препарат, разработанный в конце 70-х годов и разрешенный к клиническому применению в 1986 г. Несмотря на длительный срок использования этого препарата в клинической практике, сведения о результатах его изучения до настоящего времени немногочисленны и часто противоречивы. Во многом это обусловлено тем, что завершение основных клинических исследований аллапинина совпало с переоценкой взглядов на медикаментозную антиаритмическую терапию, в частности с настороженностью в отношении использования антиаритмических препаратов 1С класса при лечении разных форм нарушений ритма, что последовало за публикацией результатов исследования CAST [308]. По электрофизиологическим свойствам препарат наиболее близок к антиаритмикам 1С подкласса по классификации Vaughan Williams [313]. Аллапинин, также как и другие антиаритмики 1С класса,

длительно блокирует “быстрые”  $\text{Na}^+$  - каналы, находящиеся в открытом состоянии. Некоторые особенности электрофизиологических эффектов аллапинина отличают его от применяемых в настоящее время антиаритмиков 1С класса и определяют качественно иной, чем у этих препаратов, механизм реализации противоаритмического действия.

Выраженный скепсис в отношении новых лекарственных препаратов данного класса проявился не только приостановкой их разработок, но и изъятием из обращения уже внедренных в клиническую практику, но еще находящихся в процессе расширенного изучения, как это случилось с препаратом боннекором. Публикация материалов, посвященных результатам изучения аллапинина, в тот период стала неактуальной и практически неспособной повлиять на его судьбу как антиаритмического препарата, поскольку последняя всецело зависела от направления развития общих представлений о роли и месте антиаритмических препаратов 1С класса. Минувшее десятилетие, прежде всего благодаря развитию идей Сицилианского Гамбита [252, 253, 306], продемонстрировало, что оценка роли отдельных препаратов или групп антиаритмических средств требует дифференцированного подхода, учитывающего соотношение пользы и риска, присущее препарату в конкретных ситуациях при строго сформулированных и достаточно узких показаниях. В этом контексте результаты изучения аллапинина вновь становятся актуальными, поскольку они содержат информацию о его уникальных свойствах, позволяющих ему претендовать на роль препарата первого ряда при лечении определенных форм нарушений ритма сердца.

Открытие аллапинина непосредственно связано с исследованиями фармакологической активности детерпеновых алкалоидов, в результате чего

были показаны высокие антиаритмическая активность и кардиоселективность этого класса природных соединений [38, 39, 42]. Среди них в качестве наиболее перспективного для создания лекарственного препарата был выделен лаппаконитин - алкалоид, содержащийся в корнях и наземной части растений Аконита белоустого (*Aconium leucostomum*) и Аконита северного (*Aconitum septentrionale*).

Бромистоводородная соль этого алкалоида (рисунок 1) и явилась действующим началом аллапинина.

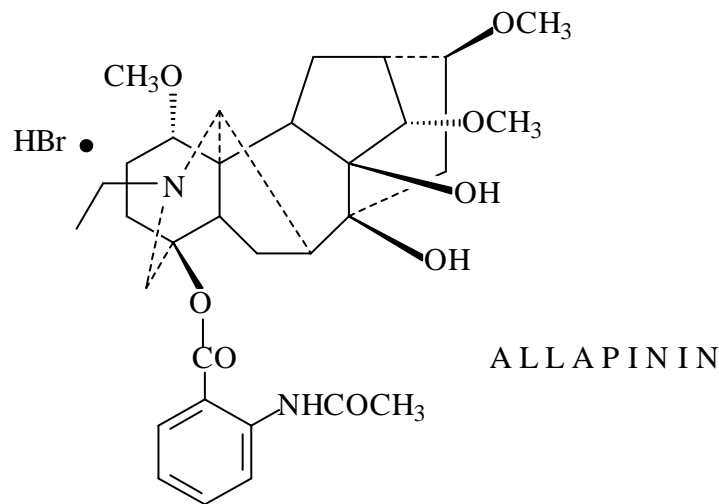


Рис.1 Структурная формула аллапинина (лаппаконитина гидробромид).

Доклинические исследования продемонстрировали выраженную активность аллапинина на разных экспериментальных моделях аритмий [42, 43] с антиаритмическим индексом ( $LD_{50}/ED_{50}$ ), почти на порядок превышающим таковой стандартных антиаритмических препаратов. Антиаритмическое действие аллапинина обусловлено его угнетающим влиянием на быстрый входящий натриевый ток [30, 40]. Препарат имеет целый ряд особенностей взаимодействия с натриевыми каналами, важнейшим среди которых является длительное связывание с ними, что

сближает его с препаратами, относящимися к классу 1С по классификации Vaughan-Williams.

В исследованиях на животных показано, что аллапинин подвергается в организме активному метаболизму с образованием близких по химическому строению веществ, восемь из которых изучены к настоящему времени [89, 41, 44, 109]. Основные пути биотрансформации аллапинина - деацетилирование, гидроксилирование, дезметилирование и дезметоксилирование [44]. Процесс биотрансформации аллапинина происходит достаточно быстро, о чем свидетельствует появление в моче крыс всех продуктов метаболизма уже через 2 ч после однократного внутрижелудочного введения препарата. Наибольшее количество введенного вещества выделяется в виде метаболитов в течение 1-х суток, но содержание их в моче определяется еще в течение трех суток. Главный метаболит аллапинина - *N*-деацетиллаппаконитин (*N*-ДАЛ) - оказывает антиаритмическое и противофибрилляторное действие при нарушениях сердечного ритма, индуцированных у разных животных аконитином, хлоридом бария, электрическим раздражением камер сердца и окклюзией коронарной артерии. При этом на большинстве моделей аритмии *N*-ДАЛ по активности не уступает аллапинину. В отличие от аллапинина *N*-ДАЛ менее токсичен, обладает большей терапевтической широтой, превосходит аллапинин по скорости развития антиаритмического эффекта. Однако по продолжительности действия *N*-ДАЛ значительно уступает аллапинину. Наряду с антиаритмической активностью *N*-ДАЛ оказывает местноанестезирующее, анальгезирующее, спазмолитическое и слабо выраженное седативное действие. Другие выделенные из мочи крыс метаболиты аллапинина также обладают выраженной антиаритмической

активностью, а по спектру и силе фармакологического действия близки к аллапинину [41, 44].

Таким образом, фармакологическое действие, наблюдаемое при введении в организм аллапинина, следует рассматривать как сумму эффектов самого аллапинина и его метаболитов. Их присутствие в клинических условиях удается выявить благодаря сохраняющемуся фармакологическому действию препарата при минимальных (следовых) концентрациях аллапинина и дезацетиллапаконитина.

Под действием аллапинина происходит удлинение интервала P-Q и комплекса QRS. Эти изменения отчетливо зависят от дозы. Важнейшим показателем безопасной дозировки препарата служит длительность комплекса QRS, увеличение которой более чем на 50% от исходной недопустимо. Длительность интервала Q-T под действием аллапинина незначительно уменьшается либо достоверно не изменяется.

При изучении в условиях внутрисердечного электрофизиологического исследования у человека внутривенно введенный аллапинин удлиняет время синоатриального проведения, но практически не изменяет скорректированного времени восстановления функции синусового узла. При оценке с помощью чреспищеводной электростимуляции левого предсердия назначение аллапинина внутрь приводит к увеличению скорректированного времени восстановления функции синусового узла лишь на 5%.

Аллапинин замедляет скорость проведения импульсов в предсердиях, атриовентрикулярном узле и в системе Гиса-Пуркинье [97]. Он оказывает неодинаковое влияние на длительность эффективного рефрактерного периода (ЭРП) в разных отделах предсердий, приводя к их большей однородности, укорачивает ЭРП атриовентрикулярного узла и системы Гиса-

Пуркинью, в среднем мало изменяет длительность ЭРП желудочков. В целом эффекты аллапинина совпадают с эффектами антиаритмических препаратов класса 1С [97].

Аллапинин при внутривенном введении (30 мг) у больных без нарушений сократительной функции левого желудочка вызывает незначимые повышение ЧСС и снижение среднего АД, не изменяя при этом фракции выброса и ударного индекса левого желудочка, но достоверно снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, проявляя, таким образом, умеренное вазодилатирующее действие [12].

У больных острым инфарктом миокарда в 1-3-и сутки заболевания аллапинин при внутривенном введении (30 мг) вызывает увеличение ЧСС, снижение среднего АД и достоверное снижение на 6-10% общего периферического сосудистого сопротивления. При этом ударный индекс не изменяется [111].

У больных с застойной сердечной недостаточностью при внутривенном введении аллапинина отмечаются кардиодепрессивные эффекты, проявляющиеся снижением ударного и минутного выброса, а также среднего АД. При приеме аллапинина внутрь (1,2 мг/кг в сутки) у больных без признаков сердечной недостаточности обнаруживается умеренное вазодилатирующее действие препарата при отсутствии кардиодепрессивных эффектов [53]. У больных с сердечной недостаточностью I-IIА стадии аллапинин (75 мг/сут) вызывает уменьшение конечного диастолического и конечного систолического размеров левого желудочка и даже несколько увеличивает фракцию выброса левого желудочка. У больных с сердечной недостаточностью IIБ-III стадии влияние препарата на размеры левого желудочка мало выражено, а фракция выброса левого желудочка

незначительно снижается [113].

Аллапинин высокоэффективен в подавлении желудочковой эктопической активности. Это действие проявляется в отношении, как общего числа желудочковых эктопических сокращений, так и эктопических сокращений высоких градаций, прежде всего "пробежек" неустойчивой желудочковой тахикардии [63, 68, 93, 97, 98, 110]. У больных с прогностически благоприятными желудочковыми аритмиями в условиях непродолжительного (недели) курсового лечения препарат проявляет антиаритмический эффект, оцениваемый при 24-часовом холтеровском мониторинге, более чем в 60% случаев. При этом лишь в 2,8% случаев отмечено проаритмическое действие препарата в виде учащения экстрасистолии. Результаты длительного лечения таких больных указывают на стойкое сохранение антиаритмического действия препарата и малое число поздних неблагоприятных эффектов.

Сравнение эффективности аллапинина и других препаратов при желудочковой экстрасистолии показывает, что он не уступает и даже превосходит некоторые из них по антиаритмической активности [93].

Имеются данные о высокой эффективности аллапинина при лечении желудочковых аритмий у больных острым инфарктом миокарда [20, 64, 107].

При желудочковых аритмиях, возникающих на фоне застойной сердечной недостаточности, аллапинин также проявляет высокую антиаритмическую активность, которая зависит от степени исходного нарушения функции левого желудочка и уменьшается при низких значениях фракции выброса левого желудочка [74]. Как показывают результаты двух исследований, основанные на относительно небольшом числе наблюдений, у таких больных аллапинин имеет преимущества перед другими



антиаритмическими препаратами [114], а при длительном применении, как кордарон, не увеличивает частоты внезапной (аритмической) смерти [72].

У больных со злокачественными желудочковыми аритмиями (устойчивая желудочковая тахикардия) аллапинин, по результатам клинических испытаний, проявил высокую антиаритмическую эффективность. Следует учесть, что препараты 1 класса дают эффект при этой форме аритмии в среднем в 25-50% случаев. Аритмогенные эффекты аллапинина при такой аритмии относительно немногочисленны (для препаратов 1 класса аритмогенность составляет 5-16%). При длительном лечении больных с положительным эффектом аллапинина, достигнутым в условиях проведения короткого курса, вероятность рецидива желудочковой тахикардии к концу 1-го года наблюдения составляет 39%, к концу 2-го года - 50%. Эти данные при сравнении с показателями других антиаритмических препаратов свидетельствуют о выраженности профилактического действия препарата при желудочковой аритмии. В специальном исследовании [83, 84], посвященном изучению эффективности и безопасности аллапинина при лечении больных с желудочковыми тахикардиями в сравнении с другими антиаритмическими препаратами 1 класса (этагизин, боннекор), показано, что первостепенное значение имеет наличие или отсутствие органического поражения миокарда (прежде всего постинфарктного кардиосклероза), лежащего в основе желудочковой аритмии. Из результатов этого сравнения следует, что применение таких препаратов при лечении больных с желудочковой тахикардией после перенесенного инфаркта миокарда нецелесообразно и рискованно.

При лечении больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями внутривенное введение аллапинина для купирования

приступов используют редко из-за относительно медленного развития эффекта препарата [34]. Прием аллапинина внутрь оказывает выраженное действие, предупреждая развитие приступов у 72% больных. Его эффективность неодинакова при разных формах тахикардии: при реципрокной атриовентрикулярной узловой тахикардии она составляет 69%, при наджелудочковой тахикардии, связанной со скрытыми аномальными путями проведения, - 89%, при ортодромной тахикардии у больных с синдромом Вольфа- Паркинсона-Уайта -60%. В последнем случае у 50% больных наблюдается блокада антероградного проведения по аномальному пути. Это важное свойство определяет целесообразность использования аллапинина при лечении больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и мерцательной аритмией.

Электрофизиологическими механизмами действия аллапинина при пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях служит блокада импульса в ретроградных звеньях цепи циркуляции волны возбуждения ("быстрый" путь атриовентрикулярного узла или аномальный путь проведения) [99].

Аллапинин оказывает выраженное действие в отношении подавления предсердной эктопической активности, это особенно четко проявляется при лечении хронических эктопических предсердных тахикардии, при которых назначение препарата внутрь приводит к установлению синусового ритма у 85% больных.

Особенно эффективен аллапинин в предупреждении приступов фибрилляции предсердий [33, 63]. При этом аллапинин оказывается более эффективным, чем этацизин [24]. Эффективная профилактика приступов мерцательной аритмии сохраняется под действием непрерывного лечения аллапинином на протяжении многих лет. У больных с перманентной формой

фибрилляции предсердий восстановленный с помощью электроимпульсной терапии синусовый ритм сохраняется под действием аллапинина (1,5 мг/кг в сутки) более эффективно, чем на фоне лечения хинидином бисульфатом (12,5 г/кг в сутки). Вероятность сохранения синусового ритма при лечении аллапинином на 12-м месяце составляет 57%, в то время как при лечении хинидином - 36%.

Последнее свойство аллапинина имеет большое значение при лечении больных с так называемой "BaryсHoft" фибрилляцией предсердий, кроме того, расширяет возможности медикаментозной терапии при сопутствующем синдроме слабости синусового узла.

Необходимость в комбинировании аллапинина с другими антиаритмическими препаратами возникает при резистентных формах нарушений ритма [1]. Комбинация с  $\beta$ -блокаторами приводит к усилению антиаритмического действия аллапинина и устраняет вызванную им синусовую тахикардию. При лечении резистентных форм желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий имеется опыт использования аллапинина в комбинации с амиодароном, реже с хинидином.

Сообщения о неблагоприятных реакциях при применении комбинации аллапинина с другими лекарственными препаратами разных групп отсутствуют. При длительном лечении аллапинином побочные эффекты возникают редко. Наиболее часто лечение прекращают из-за непереносимости ранее существовавших побочных действий препарата (головокружение). Симптомы, связанные с участием синусового ритма под действием аллапинина, легко устраняются с помощью его комбинации с  $\beta$ -блокаторами. Редко при длительной терапии аллапинином развиваются

диспепсические явления, вероятно, связанные с действием препарата на моторику кишечника.

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  $\text{Na}^+$ -каналов и антагонистическим влиянием на  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы. Однако, в литературе имеются данные об антагонистическом влиянии флекаинида и пропafenона на потенциал-зависимые  $\text{K}^+$ -каналы, в частности  $\text{K}_v11.1$  (hERG, human *Ether-à-go-go*-Related Gene) [275]. Отметим, что результаты исследования CAST заставили пересмотреть тактику лечения больных с нарушениями ритма сердца и существенно ограничили использование антиаритмиков 1С класса. Априори подобные ограничения коснулись и применения аллапинина, несмотря на то, что данный препарат не исследовался в CAST I и CAST II. В настоящее время взаимодействие аллапинина с различными типами ионных каналов изучено недостаточно, не известны молекулярные мишени препарата. Это диктует необходимость углубленного изучения механизмов действия этого лекарственного средства. Также нет однозначных данных о результатах профилактического применения этого препарата у больных ИБС, перенесших коронарное шунтирование.

## **1.2. Эндартерэктомия в коронарной хирургии**

Эндартерэктомии из коронарных артерий относится к первым предложенным операциям для прямой хирургической реваскуляризации

миокарда [135]. Атеросклеротические бляшки и тромбы удаляли из коронарных артерий несколькими разработанными способами: -ретроградно, -со стороны просвета аорты (трансаортально) в условиях искусственного кровообращения и -методом непосредственного вмешательства на пораженных участках артерий. Эти операции положили начало дальнейшим хирургическим вмешательствам на коронарных артериях. В России первая коронарная эндартерэктомия описана А.П.Бакулевым и В.И.Прониным в 1961 г. [81].

Показания к операции коронарной эндартерэктомии были установлены в основном в клиниках Bailey и Cannon [135], Longmire [243]. Идеальными кандидатами на эту операцию считали сравнительно молодых (в возрасте от 38 до 53 лет) крепких людей с выраженным ангинозным синдромом, но без осложнений и перенесенного в прошлом инфаркта миокарда. Операция была менее показанной крепким людям, страдающим типичными приступами стенокардии, но перенесшим в прошлом инфаркт миокарда. Естественно, что консервативная терапия у всех больных была неэффективной. Еще менее подходящими для операции были больные, перенесшие в прошлом два инфаркта миокарда. Большое значение эти авторы придавали изменениям ЭКГ (выраженное снижение сегмента ST, инверсия зубца T), полагая, что снижение сегмента ST всегда связано с более или менее выраженной окклюзией коронарных артерий.

Коронарная эндартерэктомия в сочетании с техникой наложения «заплаты» была впервые выполнена Senning в 1958 г. [291, 292]. Выявив с помощью коронарографии тромбоз передней межжелудочковой и левой огибающей коронарных артерий у 55-летнего больного, страдающего

тяжелой формой стенокардии, автор подверг его оперативному вмешательству. Диагноз при ревизии артерий был подтвержден и после эндартерэктомии на обе артерии были наложены «заплаты», взятые из большой подкожной вены бедра больного. Операцию провели в условиях искусственного кровообращения и гипотермии. Контрольная коронарография, проведенная через 3 месяца после операции, показала хорошую проходимость венечных артерий.

Исключительный интерес представляет наблюдение Burke и Hardi, впервые выполнивших в 1960 г. экстренную коронарную эндартерэктомию у больного инфарктом миокарда [81]. Через два дня после операции больной погиб от фибрилляции желудочков, наступившей в результате повторного тромбоза передней межжелудочковой артерии ниже места эндартерэктомии. Антикоагулянты в послеоперационном периоде не применяли.

В общей сложности к 1963 г., по данным мировой литературы, было произведено около 70 различных операций на коронарных артериях (главным образом, эндартерэктомий) [81, 122]. Однако высокая послеоперационная летальность (от 50 до 70%) и кратковременный клинический эффект, обусловленный послеоперационным тромбообразованием в месте вмешательства, вызвали негативное отношение к этому методу даже у его сторонников [202]. К 1970 г. всего было сообщено о 180 операциях типа коронарной эндартерэктомии с общей больничной летальностью 26%. В связи с этим многие хирурги пошли по пути создания обходных анастомозов между внутренней грудной артерией и венечной ниже места окклюзии.

Дальнейшее развитие коронарной хирургии показало, что более адекватной и перспективной операцией при ишемической болезни сердца является аортокоронарное шунтирование. Первую успешную операцию аортокоронарного шунтирования правой коронарной артерии у больного с выраженным ангинозным синдромом произвел Favalo в 1967г., применив в качестве шунта аутоотрансплантат из большой подкожной вены бедра [185]. Впервые операцию маммарокоронарного анастомоза, с применением сосудистого шва и хорошим результатом, осуществил В.И.Колесов в 1964 г., а к 1971 г. им же было прооперировано 47 больных, из которых умерли десять [230, 181]. В настоящее время операция коронарного шунтирования широко применяется, в том числе, и с использованием различных артериальных кондуитов [116, 117, 120]

После периода спада интереса к эндартерэктомиям, обусловленного малоутешительными результатами, операции вновь привлекают пристальное внимание специалистов как вспомогательное вмешательство при коронарном шунтировании [88, 119, 122, 142, 173, 201, 207, 236, 244, 277, 282]. Существуют доводы, что шунтирование эндартерэктомированных артерий снижает риск их раннего тромбоза [177].

Частота, с которой выполняют коронарную эндартерэктомию при коронарном шунтировании в литературе колеблется между 3.7 % и 42 % [119, 134, 280, 242]. Этот разброс связан, вероятнее всего, с неоднородностью в показаниях к коронарной эндартерэктомии и переменных результатах [134]. Эти противоречия сохраняются с момента внедрения коронарной эндартерэктомии Longmire Jr. W.P. и коллегами при распространенном атеросклерозе коронарных артерий [135, 297]. В сравнительных

исследованиях показано, что риск периоперационного инфаркта миокарда и летальности при применении эндартерэктомии в два раза выше, чем при коронарном шунтировании без нее [139, 201, 166, 219, 220, 225, 282]. Поэтому коронарную эндартерэктомию в настоящих условиях применяют, как правило, при отсутствии адекватного дистального русла и несостоятельности для наложения анастомоза с магистральной артерией [6, 26, 117, 122, 164, 258].

Вместе с тем в послеоперационном периоде отмечаются неплохие показатели проходимости шунтов к эндартерэктомированным артериям (более 70% для правой коронарной артерии и около 50%- для ветвей левой коронарной артерии) с продолжительностью жизни после операции, сопоставимой с показателями после обычного коронарного шунтирования [148, 195, 224, 256]. Поэтому, несмотря на ограничения, эндартерэктомию применяют для полной реваскуляризации при несостоятельном русле и множественных диффузных поражениях коронарных артерий, причем чаще всего не в зонах сохраненного миокарда и при наличии окклюзии артерий [145, 146, 233, 270, 295].

В более современных работах, в которых шире использовались внутренние грудные артерии, не отмечено явного увеличения операционной летальности, однако выявлено, что проходимость шунтов к эндартерэктомированным артериям в отдаленном периоде значительно хуже, чем к интактным [168, 188]. Ряд отечественных и зарубежных авторов сообщили о возможности коронарной эндартерэктомии в условиях работающего миокарда, причем результаты таких операций сравнимы с таковыми в условиях искусственного кровообращения [121, 137, 138, 151,



180, 267, 268]. Нельзя не учитывать мнение значительного количества сторонников расширения показаний к этому вмешательству, продемонстрировавших замечательные результаты, особенно при терминальных стадиях коронарного атеросклероза [159, 160, 217, 242].

Р.С.Акчурина с соавторами [5, 6, 7, 8] широко использовали коронарную эндартерэктомию при операциях коронарного шунтирования. Авторы использовали инъекции гепарина и назначение оральных антикоагулянтов в раннем послеоперационном периоде, после прекращения поступления геморрагического отделяемого по дренажам. Госпитальная летальность, по данным авторов, в основной и контрольной группах не отличалась, но имелись различия в проходимости дистальных артерий в отдаленном периоде.

В тоже время имеются сообщения об использовании транексамовой кислоты и аprotинина у больных после коронарного шунтирования с эндартерэктомией с целью купирования геморрагического синдрома [152, 165, 222, 234, 237, 247]. Увеличение числа периоперационных инфарктов миокарда в этой группе пациентов в сравнении с контрольной не отмечено.

Несмотря на значительные достижения, полученные при осуществлении аортокоронарного шунтирования, ряд хирургов продолжает применять сочетание аортокоронарного шунтирования с газовой эндартерэктомией, предложенной впервые для операций на периферических артериях [214, 289]. Газовая эндартерэктомия не имеет недостатков, свойственных обычной эндартерэктомии, закрывающей коллатерали и обладающей поэтому «эффектом снегоочистителя».

Следует признать, что, несмотря на большой процент тромбозов после эндартерэктомии (до 50%), она остается вынужденной операцией, и возможно, сочетание ее с аортокоронарным шунтированием уменьшит число тромбообразований за счет создания более благоприятных гемодинамических условий в коронарной артерии (в частности, увеличения объемной скорости кровотока) [248]. Возможность местного применения антикоагулянтов на эндартерэктомированной поверхности позволит осуществлять профилактику тромбозов коронарных артерий в раннем послеоперационном периоде.

Отмечено, что рестенозы после коронарной эндартерэктомии, связанные с гиперплазией интимы артерии, наблюдаются при дислипидемиях [163, 250]. Назначение статинов больным, перенесшим коронарную эндартерэктомию, по некоторым данным [174, 176, 216; 304], улучшает проходимость шунтов и артерий за счет улучшения эндотелиальной функции.

Артерия, лишенная после эндартерэктомии эндотелия, подвергается миофибробластной гиперплазии [315], а сама эндартерэктомированная поверхность является пусковым механизмом для формирования раннего тромбоза. Увеличение уровня фактора, активизирующего тромбоциты, было отмечено в деэндотелизированных передних нисходящих артериях в эксперименте на собаках [263].

Таким образом, поражение коронарных артерий в проксимальном отделе до 70-75% и больше с сохранением дистального русла является анатомическим условием, допускающим возможность осуществления

реконструктивной операции на коронарных артериях [59]. Однако неудовлетворительное дистальное русло, выявленное коронарографически, еще не служит абсолютным противопоказанием (при прочих благоприятных условиях) к операции, так как сочетание аортокоронарного шунтирования с эндартерэктомией может обеспечить адекватное кровоснабжение миокарда [257], поэтому практически всегда существует возможность реконструктивной операции, даже если на коронарограммах обнаружено неудовлетворительное дистальное русло. При плохом состоянии главных артерий и их дистального русла, показания к операции определяются удовлетворительным состоянием миокарда и возможностью выполнения адекватного аортокоронарного шунтирования. Коронарная эндартерэктомия хоть и является методом, увеличивающим риск раннего тромбообразования, но в то же время остаются ситуации, когда только он в сочетании с шунтированием заинтересованной артерии могут осуществить реваскуляризацию области ишемизированного миокарда [25, 26, 309]. Разработка способов местной профилактики тромботических осложнений после процедуры коронарной эндартерэктомии позволила бы снизить риски периоперационных осложнений и улучшить результаты хирургического лечения у этой тяжелой категории больных ИБС.

### **1.3. Пути снижения риска раннего тромбоза деэндотелизированной артерии**

С развитием сосудистой хирургии все большее значение приобретает проблема уменьшения тромбообразования на поверхности сосудистой стенки с удаленной интимой. Причины атеросклеротического поражения артерий,

приводящего к ее тромбозу и окклюзии, до конца не известны, и лечебное воздействие может быть направлено лишь на отдельные его звенья [13, 35, 77, 86, 104, 144, 229, 261, 296].

Гиперлипидемия с повышенной концентрацией в плазме крови липопротеидов низкой и очень низкой плотности представляет общепризнанный фактор риска в развитии и прогрессировании атеросклероза. Снижение уровня атерогенных фракций холестерина в крови оперированных больных с атеросклеротическими окклюзиями артерий рассматривается как важное звено в патогенетической профилактике реокклюзий. Существует несколько путей для достижения этой цели: применение рациональной диеты, специальное медикаментозное лечение, плазмообмен и гемосорбция [11, 29, 45, 67, 80, 101, 115, 123, 303, 316].

Проблема фармакологического контроля и предупреждения проходимости артерий в зоне эндартерэктомии остается крайне актуальной. Способность воздействовать на тромбоцитарно-эритроцитарное звено гемостаза и, в первую очередь, на агрегацию и адгезию тромбоцитов, выявлена в ряду многих лекарственных веществ, в том числе сосудорасширяющих, противовоспалительных, антигистаминных препаратов, простагландинов и т. д. Однако до сих пор остается неясным, какие именно препараты наиболее сильно тормозят развитие интимальной гиперплазии. В литературе имеются сообщения об использовании для предотвращения рестенозов следующих препаратов: верапамила, нитроглицерина [325], антагонистов пептидов [158, 209, 328], цитостатиков [218, 317], кортикостероидов [162], гепарина [10, 150, 156, 175, 319], аспирина [118, 141, 259], ибупрофена [129], а также ингибиторов синтеза холестерина [90, 206, 265, 246]. Имеются сообщения о возможности

торможения интимальной гиперплазии путем активации механизмов, ответственных за выработку интерферона [203].

### **1.3.1. Гепарин – уникальная биологическая субстанция**

Из антикоагулянтов наиболее эффективным, доступным и стабильным по свойствам является широко используемый в клинической практике природный антикоагулянт прямого действия – гепарин [15, 28, 49, 75, 103, 125, 197, 240, 245, 293].

Гепарин - чрезвычайно важное соединение, синтезируемое в организме животных и человека. Это биологически активное вещество, антикоагулянт широкого спектра действия, регулятор многих биохимических и физиологических процессов, протекающих в животном организме, в настоящее время приковывает к себе пристальное внимание биологов, физиологов, фармакологов и клиницистов. Весьма эффективное использование гепарина в клинической практике выдвигает этот препарат в число перспективных фармакологических агентов. Вместе с тем, в средствах массовой информации, периодически появляются сообщения о случаях летальности среди пациентов, у которых применялся гепарин (<http://www.theepochtimes.com/news/8-3-18/67735.html>). Все это заставляет пересмотреть те накопленные знания, которые существуют об этом веществе.

Вплоть до настоящего времени изучаются особенности макромолекулы гепарина, обуславливающие его антикоагулянтную активность. Количество исследований, посвященных гепарину, непрерывно растет, что вызвано его важной и во многих отношениях не вполне изученной биологической ролью и многообразием функций [87, 138, 278].

Гепарин и структурно родственный ему гепарансульфат, относящиеся к высокосульфатированным гексоаминогликанам, представляют собой линейные цепи, построенные из чередующихся остатков гексурановой кислоты и  $\alpha$ -D-глюкозамина, которые связаны между собой (1 $\rightarrow$ 4)-гликозидными связями. За счет структурного разнообразия и высокого отрицательного заряда эти биополимеры способны связываться со многими белками, в том числе и с рецепторами, проявляя тем самым разнообразную биологическую активность. Наиболее хорошо изученным примером взаимодействия гепарина с белком является специфическое связывание ключевого пентасахаридного фрагмента с антитромбином III, выполняющим важную регуляторную функцию в процессе гемостаза [61].

По механизму действия гепарин относится к антикоагулянтам широкого спектра действия, причем особое значение имеет его способность угнетать активность тромбина. Тромбин вызывает переход растворенного в плазме фибриногена в нерастворимый фибрин, что стимулирует агрегацию тромбоцитов, вызывая образование тромба. Антикоагулянтная активность гепарина проявляется в присутствии антитромбина III, важнейшего ингибитора свертывания крови [14, 48, 91, 187, 223, 255]. Ингибирующая активность антитромбина III в присутствии гепарина возрастает в 50–60 раз [264].

В начале 80-х годов XX столетия было установлено точное строение минимального фрагмента гепарина, связывающегося с антитромбином III и обладающего активностью, достаточной для разработки лекарственного препарата на его основе. Фактически, это открытие создало основу для всех дальнейших исследований, направленных на поиск низкомолекулярных аналогов и миметиков гепарина. Было показано, что обсуждаемый фрагмент

является пентасахаридным и состоит из трех сульфатированных остатков глюкозамина, остатка глюкуроновой кислоты и остатка 2-О-сульфатированной идуроновой кислоты. Позднее, в середине 80-х годов, исследовательскими группами Синаи и ванн Бёкеля, независимо друг от друга, был осуществлен синтез соединения, отвечающего обсуждаемому структурному фрагменту гепарина [61].

Важная физиологическая роль принадлежит комплексам гепарина с фибриногеном, плазминогеном, плазмином, серотонином, адреналином, норадреналином и другими биологическими веществами. В серии работ был изучен процесс неферментативного фибринолиза и показано, что перечисленные комплексы гепарина обладают ярко выраженной фибринолитической и антикоагулянтной активностью [15, 62, 264, 278].

Кроме того, в 1991 году было обнаружено, что гепарин необходим для связывания факторов роста фибробластов со своими высокоаффинными рецепторами. Это взаимодействие играет важную роль в процессах пролиферации, дифференциации и миграции клеток [61].

В эксперименте на животных иностранными авторами было показано, что гепарин способен угнетать развитие интимальной гиперплазии [272, 281, 285, 311, 329]. Гепарин оказывает супрессивный эффект как на миграцию, так и на пролиферацию клеток [279, 323], снижает дисфункцию эндотелия [170, 189, 231, 272]. В то же время в клинических условиях фармакологический контроль интимальной гиперплазии этими препаратами оказывается менее успешным и статистически достоверно не влияет на снижение частоты поздних реокклюзий [228]. Для объяснения этого феномена были проведены экспериментальные работы, позволившие подтвердить гипотезу о предрасположенности некоторых пациентов к

развитию рестенозов. В литературе имеется ряд работ, отражающих попытки авторов воздействовать гепарином локально на зоны артерий с высоким риском тромбоза [14, 49, 58, 69, 76, 102, 130, 140, 175, 178, 191, 198, 215, 260, 272, 287, 299, 310, 311].

Гепарин – кислый углевод, и его молекула имеет высокий отрицательный заряд, что обуславливает электростатическое взаимодействие с белками и другими веществами, имеющими основные группы [155, 187].

Молекула гепарина, благодаря наличию значительного количества отрицательно заряженных сульфатных и карбоксильных групп, представляет собой сильный природный полианион, способный к образованию комплексов со многими белковыми соединениями поликатионной природы, несущими суммарный положительный заряд и диполярными цвиттер-ионами аминокислот.

Но существует мнение, что гидрофильная молекула гепарина не способна к прочному взаимодействию с поверхностями, не содержащими реакционно-способные функциональные группы. Поэтому для иммобилизации гепарина необходимо проводить активацию поверхности или самой молекулы гепарина. В настоящее время разработаны ионные и ковалентные методы связывания гепарина [46, 87, 235, 264]. Показано, что гепарин, прочно связанный с поверхностью, придает ей тромборезистентные свойства при условии сохранения антикоагулянтной активности после иммобилизации [87, 52, 294].

Известно, что тромбин нейтрализуется на гепаринизированных полимерах вследствие взаимодействия с иммобилизованным гепарином [223, 318]. Кроме того, на содержащих гепарин поверхностях адсорбируется большинство факторов свертывания, способных реагировать с гепарином.



### **1.3.2. Использование гепарина в практике сосудистой хирургии**

Для профилактики ранних послеоперационных тромбозов при пластике кровеносных сосудов, некоторые авторы применяют полубиологические, синтетические протезы, в состав которых введен гепарин. При этом утверждалось, что гепарин, введенный в стенку сосудистого трансплантата, более эффективен, чем при внутривенном введении, что в свою очередь, останавливает чрезмерное утолщение фибриновой выстилки [14, 49, 75, 186]. Протезы, обработанные коллаген-гепариновым комплексом, способствуют пролонгированному выходу гепарина из комплекса, и после возобновления кровотока, он начинает диффундировать с внутренней поверхности комбинированного антикоагулянтного протеза и локализуется в большей концентрации вблизи стенки протезируемого сегмента, чем в общем объеме кровотока [235, 294]. Так, стала обязательной методика промывания просвета артерии гепаринизированным изотоническим раствором натрия хлорида по окончании эндартерэктомии [18, 184].

Деэндотелизация приводит к смене заряда с отрицательного на положительный, что является одной из причин образования пристеночного тромба. С целью предотвращения тромбоза сосудов делалась попытка электрохимическим путем изменить потенциал поврежденного участка кровеносного сосуда и сделать его отрицательным. При этом ультразвуковая обработка поверхности кровеносного сосуда проводилась в присутствии раствора азотнокислого серебра, что создавало на этих поверхностях отрицательный потенциал [56].

В последние годы в медицинской практике поиск решения проблемы уменьшения тромбообразования на деэндотелизированной поверхности сосудистой стенки при контакте с кровью ведется в направлении модификации сосуда путем иммобилизации антикоагулянтов на его поверхности. Как было указано ранее, из антикоагулянтов наиболее эффективным, доступным и стабильным по свойствам является широко используемый в клинической практике природный антикоагулянт прямого действия – гепарин.

Попытки создать более дешевый синтетический антикоагулянт, обладающий такой же эффективностью, что и гепарин, не увенчались успехом. Иммобилизация гепарина – наиболее реальный в настоящее время путь повышения тромборезистентности материалов.

Известен способ связывания гепарина, являющегося полианионным электролитом, с катионизированной поверхностью. Для этого гепарин или гепарансульфат (из эндотелия бычьей аорты), иммобилизованные на частично катионизированной с помощью 3-хлор-2-гидроксипропилтриметиламмоний хлорида поверхности целлюлозы, обладают антикоагуляционной активностью и могут использоваться в качестве биоматериалов-мембран с атромбогенной поверхностью, подобной поверхности кровеносных сосудов [136]. Такой же принцип связывания гепарина с четвертичными аммониевыми солями применяется в анионообменной хроматографии. Также описано взаимодействие гепарина с поликатионной поверхностью, образованной иммобилизованным на полиэтилвиниловом спирте поли-L-лизином\*HBr [327]. На гладкой поверхности полимера за 30 мин из крови или плазмы при скорости 100 мл/мин концентрация гепарина достигает 0,52 мкг/см<sup>2</sup>, на пористой – 1,69

мкг/см<sup>2</sup>. Тем не менее, известно, что для проявления поверхностью антикоагулянтных свойств концентрация гепарина должна быть не менее 5 мкг/см<sup>2</sup> [314].

При ионном способе иммобилизации гепарина время его функционирования определяется продолжительностью выделения в кровоток. Этот метод требует большого количества присоединяемого гепарина, чтобы обеспечить тромборезистентный эффект в течение даже непродолжительного времени [264].

Описан ковалентный способ присоединения гепарина к поверхности [31, 235]. Для ковалентной иммобилизации гепарина в качестве подложки применяли низкомолекулярные вещества: протаминсульфат [210], тридодециламмонийхлорид [245], коллаген [294], этилендиамин [235] и т.д. В качестве сшивающих агентов обычно используют либо глутаровый альдегид, реагирующий с аминогруппами, либо карбодимид, реагирующий с карбоксильными группами. Однако большинство из этих методов связано с жесткими условиями модификации, фактически неприемлемыми для обработки живых биологических тканей [87]. Например, пупочные вены или сонные артерии, предлагаемые к использованию в качестве сосудистых трансплантатов, вначале обрабатывают гидроксидом аммония и лишь после этого – раствором активированного гепарина в течение не менее 5 часов, достигая концентрации гепарина 31,5 мкг/см<sup>2</sup> поверхности [283, 314]. Известен способ фиксации на эндартерэктомированной поверхности магистральных артерий комплекса гепарина с метиленовой синью [50, 51].

### **1.3.3. Профилактика ранних тромбозов в коронарной хирургии**

Первое, встреченное нами упоминание об использовании гепарина в коронарной хирургии, связано с именами Cooley D. и соавторов (1961 г.) [81], которые опубликовали сведения об 11 произведенных ими операциях коронарной эндартерэктомии. Во время операции и в послеоперационном периоде авторы широко, но с осторожностью применяли гепарин. В раннем послеоперационном периоде гепарин вводили внутривенно каждые 6 ч, следя за тем, чтобы время свертывания крови колебалось между 10 и 15 мин.

В работах, опубликованных за последние годы при выполнении процедуры коронарной эндартерэктомии прямые (гепарин и низкомолекулярные гепарины) антикоагулянты назначались в раннем послеоперационном периоде, когда снижался темп поступления раневого отделяемого по дренажам [3, 5, 6, 7, 16, 25, 26]. В некоторых клиниках с первых суток послеоперационного периода применяются непрямые антикоагулянты и дезагреганты [6, 25, 26, 212, 241].

В литературе встречаются опасения авторов в отношении интраоперационного применения антифибринолитических препаратов и апротинина, если ожидается выполнение коронарной эндартерэктомии [3], хотя в тоже время имеется целый ряд сообщений о применении транексамовой кислоты и апротинина у больных после коронарного шунтирования с эндартерэктомией с целью купирования геморрагического синдрома [152, 165, 222, 234, 237, 247] без каких либо осложнений.

Таким образом, анализ литературы показывает, что, пароксизмы тахикардий в периоперационном периоде могут серьезно осложнить состояние оперированного пациента. Однозначно эффективной методики, предупреждающей возникновение нарушения ритма сердца после коронарного шунтирования, на сегодняшний момент не существует. Всегда есть выбор, а это значит, что вопрос профилактики тахикардий в послеоперационном периоде коронарного шунтирования является актуальной проблемой современной коронарной хирургии.

Несмотря на значительные успехи коронарной хирургии, процедура эндартерэктомии из венечных артерий до настоящего времени остается нерешенной проблемой. Высокие риски тромботических осложнений заставляют очень настороженно относиться к этой процедуре. Но существуют ситуации, а именно диффузное стенотически-окклюзионное поражение коронарного русла, когда эндартерэктомия является единственной возможностью провести адекватную реваскуляризацию области ишемизированного миокарда. Существование взаимодействия гепарина с деэндотелизированной поверхностью артерии и его механизм не изучены. Разработка и внедрение интраоперационной атромбогенной обработки в зоне коронарной эндартерэктомии могут реально уменьшить высокие операционные риски этой процедуры.

Гепарин является уникальной биологической субстанцией со многими еще не до конца изученными свойствами, в том числе и механизмом взаимодействия его с сосудистой стенкой (и эндартерэктомированной поверхностью сосуда). Изучение «химизма» этого процесса позволило бы расширить фундаментальные знания об этом веществе, а также разработать

профилактические интраоперационные меры против тромботических внутрисосудистых осложнений.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Материалы и методы экспериментальных исследований**

#### **2.1.1. Изучение влияния аллапинина на экспрессию генов-мишеней ионных каналов кардиомиоцитов крыс**

Эксперименты проводили в лабораторных условиях НИИ биохимии и генетики УНЦ РАН (г.Уфа) на беспородных крысах-самцах массой 200-250г., полученных из “Питомника лабораторных животных” Филиала “Иммунопрепарат” ФГУП “НПО “Микроген” МЗ РФ (г.Уфа). Все работы с использованием лабораторных животных были одобрены в Локальном Этическом комитете при ИБГ 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). Регистрировали нарушения ритма смешанного предсердно-желудочкового типа в течение 2 ч. Аллапинин вводили внутривенно профилактически за 2 мин до введения аконитина в дозе 0,3 мг/кг ( $ED_{50}$ ) (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 RT<sup>2</sup> 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. Специфичные праймеры к исследуемым генам и контроли качества реакции (позитивный ПЦР и ОТ контроли, контроль контаминации кДНК геномной ДНК) иммобилизованы в ячейках 96-ти луночных планшет. Для проведения реакции ПЦР-ОТ использовались набор RT<sup>2</sup>-Real Time SYBR Green / ROX PCR master mix (SABiosciences, США) в соответствии с протоколом производителя. Реакционную смесь переносили в планшеты с иммобилизованными и лиофилизированными праймерами, после чего осуществляли ПЦР с детекцией продуктов реакции в режиме реального времени на приборе “iCycler iQ<sup>TM</sup> Real-Time PCR Detection System” (BioRad, США). Нормализация результатов проводилась по 5-ти генам “домашнего хозяйства”: *Ldha*, *Hprt1*, *Rplp1*, *Rpl13a*, *Actb*, праймеры к которым также иммобилизованы в лунках. Результаты ПЦР-ОТ анализировали с помощью программного обеспечения RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array Data Analysis version 3.4, доступного на сайте производителя: (<http://pcrdataanalysis.sabiosciences.com/pcr/arrayanalysis.php>). В данном программном обеспечении для оценки различий в уровне мРНК используется метод  $2^{(-\Delta\Delta C_t)}$  (Livak & Schmittgen, 2001).

Для тех генов, уровень мРНК которых в опытном и контрольном варианте отличался более чем в 2 раза, проводились репликативные исследования, с целью подтверждения данных, полученных с использованием набора Neuroscience Ion Channels & Transporters RT<sup>2</sup> Profiler<sup>TM</sup> PCR Array. Количественную ПЦР-ОТ в реальном времени проводили, используя набор iQ<sup>TM</sup> SYBR® Green Supermix (BioRad, США). Определение относительного уровня мРНК исследуемых генов проводили с помощью модификации C(t)-метода в программе REST Tool V1.9.9 (Corbett Research, США).



### **2.1.2. Изучение взаимодействия гепарина со структурами деэндотелизированной поверхности артерии**

Материалом для исследования служили фрагменты нативной восходящей аорты, размером 5\*5 см, взятые от оперированных пациентов с аневризмами восходящей аорты, которым было проведено ее протезирование (рис. 2).



Рис.2. Фрагмент нативной аорты для исследования.

Все эксперименты проводились в день операции. Исследуемый материал подвергался удалению интимы, путем ее скарификации (рис. 3 и 4).

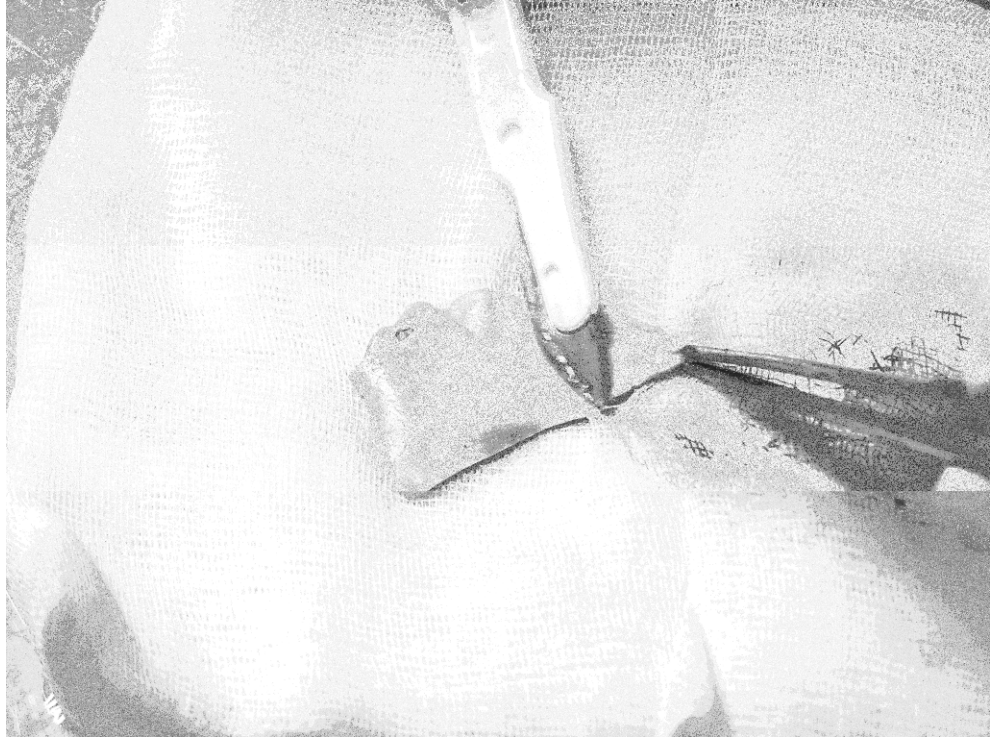


Рис.3. Скарификация эндотелия (этап изготовления экспериментальной модели).



Рис.4. Частичное удаление мышечно-эластического слоя сосудистой стенки (этап изготовления экспериментальной модели).

При транспортировке фрагменты аорты хранились во влажных салфетках с физиологическим раствором, так как помещение образца в физиологический раствор вызвало бы вымывание из него структурных элементов. Общее количество образцов аорты для экспериментов – 12. Из каждого образца готовили фрагменты размером 1\*1 см, с которыми и проводили непосредственно эксперимент по изучению механизма взаимодействия гепарина со структурами дезнотелизированной артерии. Общее количество проведенных экспериментов - 32.

Эксперименты по изучению взаимодействия гепарина со структурами артериальной стенки проводили в лаборатории химической физики НИИ органической химии УНЦ РАН (г.Уфа)

При изучении взаимодействия субстрата с белками большую популярность приобрели методы тушения их собственной люминесценции [37]. Ответственными за ультрафиолетовую фотолуминесценцию белков являются входящие в их состав ароматические аминокислоты (рисунок 5) – триптофан (Trp), тирозин (Tyr) и фенилаланин (Phe) [37].

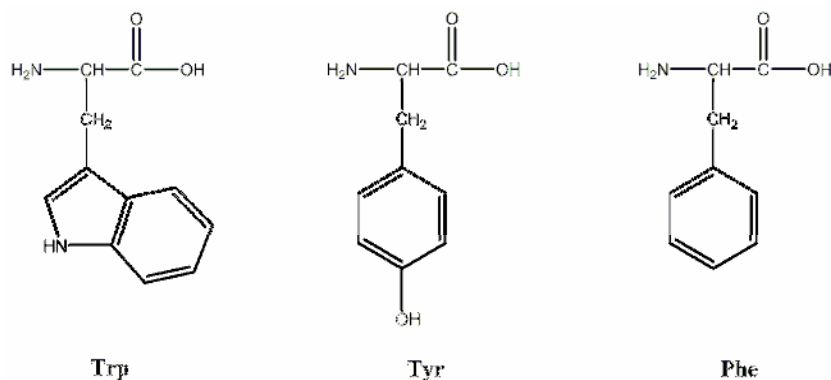


Рис.5. Структурные формулы ароматических аминокислот триптофана (Trp), тирозина (Tyr) и фенилаланина (Phe).

Однако, то обстоятельство, что квантовый выход люминесценции триптофана намного выше, чем для тирозина и фенилаланина [37], что обычно приводит к преобладанию полосы излучения триптофана (рисунок 6, спектр 1) в суммарном спектре фотолюминесценции (ФЛ) образца. Действительно, как можно видеть из рисунка 6, спектр ФЛ ткани аорты (спектр 2) удовлетворительно коррелирует со спектром фотолюминесценции триптофана.

Общеизвестно, что квантовый выход ФЛ триптофана зависит от свойств окружения хромофора и спектрально-люминесцентные исследования могут служить основой для разработки методов слежения за взаимодействием белковых молекул ткани с различными субстратами.

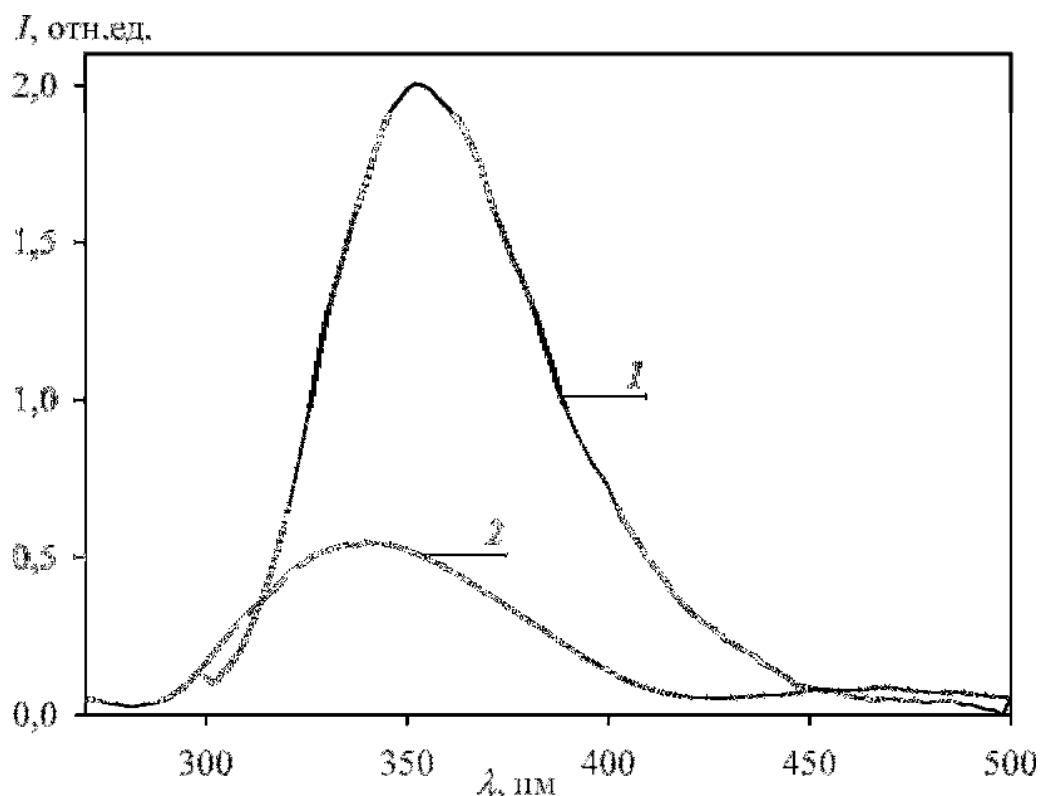


Рис.6. Спектры ФЛ: 1 – триптофан, 2 - ткань аорты ( $\lambda_{\text{возб.}} = 225$  нм, физ. раствор, 300 К).

С целью определения возможности применения метода собственной фотолюминесценции белка в исследовании сорбции гепарина сосудистой тканью было изучено влияние гепарина на ФЛ триптофана. Фотовозбуждение триптофана проводили на длине волны света ( $\lambda_{\text{возб.}}$ ) 290 нм, где гепарин оптически прозрачен (рисунок 7).

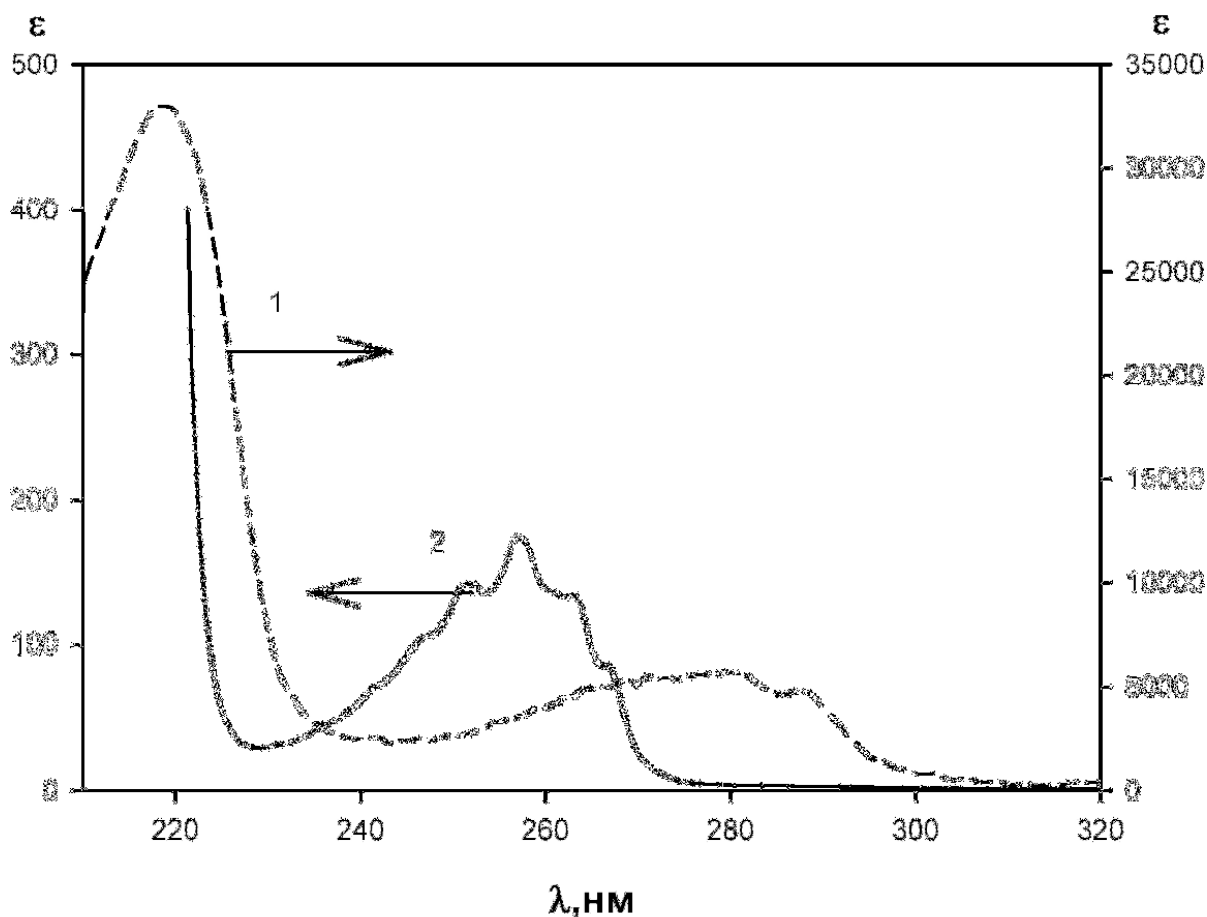


Рис.7. Спектр поглощения: 1- Трп, 2- Нер (физраствор, 300 К).

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. Практически безинерционность метода позволяет производить кинетическую регистрацию этих изменений.

Измерения проводили, на образцах ткани аорты с эндотелием и без эндотелия, как в статических условиях, так и при интенсивном перемешивании, имитирующим циркуляцию крови. Образец помещали в раствор препарата гепарина в кварцевой кювете и наблюдали собственную ФЛ ткани аорты под углом  $45^\circ$ . Изменения интенсивности ФЛ ткани аорты от времени, обусловленные сорбцией гепарина, записывали в максимуме излучения ФЛ триптофана ( $\lambda_{\text{изл.}}$ ) при 340 нм.

Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре “Specord M-40”, скорректированные спектры ФЛ - на спектрофлюориметре “СМ-2203”. Флюоресценцию образцов ткани аорты регистрировали по углом  $45^\circ$ , кинетические измерения проводили в максимуме ФЛ триптофана (340 нм), перемешивание растворов осуществляли с помощью магнитной мешалки. Триптофан (99.5 %) фирмы “Aldrich”, гепарин натрия (состав: активное вещество: гепарин – 5000 МЕ; вспомогательные вещества: спирт бензиловый, натрия хлорид, вода для инъекций – до 1 мл (ОАО «Синтез», Россия)), использовали без предварительной очистки.

### **2.1.3. Изучение антикоагулянтных свойств комплексов**

#### **гепарин- ароматическая аминокислота**

Взаимодействие гепарина с аминокислотами белков деэндотелизированной поверхности артериальной стенки диктует необходимость изучения его биологической активности. С этой целью мы получили комплексы 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 ФЛ означало, что все аминокислоты связаны в нелюминесцирующий комплекс с гепарином.

Экспериментальное изучение антикоагулянтных свойств «модифицированного» гепарина проводили в лабораторных условиях. Объектом изучения являлась нативная (негепаринизированная) кровь пациентов, к которой добавляли исследуемые образцы гепарина. Одна серия опытов проводилась с одним и тем же образцом крови.

Изучение антикоагулянтной активности модифицированного гепарина проводили на автоматическом коагулометре «Act plus» Medtronic (США). Исследование проводили на картриджах HR-ACT с реагентом: 12% каолин, 0.005 М  $\text{CaCl}_2$ , Hepes-буфер, Sodium azide.

Для моделирования *in vitro* интраоперационной гепаринизации на ИК, путем математического расчета были определены доза гепарина и объем крови для исследования. За отправные точки были приняты масса тела виртуального пациента 100 кг и объем крови 5000 мл. Для системной гепаринизации на ИК требуется 300 мг гепарина. Для моделирования системной гепаринизации было рассчитано, что на объем крови 3,9 мл требуется 0,0035 мл (0,23 мг) раствора гепарина.

Материалом для изучения антикоагулянтной активности гепарина, связанного с аминокислотами сосудистой стенки, являлся «модифицированный» гепарин. В лабораторных условиях было приготовлено по 5 мл каждой разновидности гепарина с концентрацией его в физиологическом растворе равной 50 мг/мл, что полностью соответствует концентрации гепарина, изготовленного в условиях фармацевтического производства.

Для презентативности опыта и исключения возможной инактивации гепарина на этапах его модификации, мы провели изучение антикоагулянтных свойств исследуемых образцов по следующей схеме:

1. Измерение АВС (АСТ) контрольной нативной крови.
2. Измерение АВС (АСТ) крови с добавлением расчетной дозы стандартного (промышленного) гепарина.
3. Измерение АВС (АСТ) крови с добавлением расчетной дозы «модифицированного» гепарина.

Сама методика изучения антикоагулянтных свойств образцов гепарина заключалась в следующем. В сухую чистую пробирку с указанным количеством модифицированного гепарина добавляли нативную негепаринизированную кровь указанного объема. Кровь с гепарином бережно перемешивали, и микропипеткой добавляли в двойные пробирки тест-системы АСТ до риски. Определение активированного времени свертывания исследуемой крови производилось автоматически. С каждым изучаемым образцом проведено 3 серии опытов.



## 2.2. Материалы и методы клинических исследований

### 2.2.1. Инструментально-клинические методы исследований

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

Клиническое исследование включало в себя:

1. Анализ жалоб больных, где учитывались:

- загрудинные боли жгучего или давящего характера, связанные с ходьбой или другой физической нагрузкой, или возникающие в покое, купирующиеся приемом нитратов или прекращением физической нагрузки;
- общемозговая симптоматика: головная боль, головокружение, снижение памяти и интеллектуальных способностей, наличие транзиторных ишемических атак, а также окулярных симптомов - amaurosis fugax; очаговая неврологическая симптоматика после перенесенного инсульта (гемипарезы, гемианестезии, нарушения зрения, речи, слуха и т. д.);

2. Сбор анамнеза с установлением сроков начала заболевания.

3. Клинический осмотр пациента:

- кардиологический осмотр: пальпация грудной клетки, аускультация сердца в стандартных точках.

- ангиологический осмотр: пальпация периферических артерий, аускультация с определением патологических шумов в проекции магистральных сосудов, функциональные пробы;

- хирургический осмотр: осмотр операционного доступа, перевязки, санация и лечение раневых осложнений.

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

### *Регистрация ЭКГ*

Электрокардиографическое исследование проводилось на аппарате «BIOSET 8000» (фирма «MWZ – NORMANN», Германия). ЭКГ снимали в 12-ти стандартных отведениях. Электрокардиография проводилась всем больным при поступлении в хирургическое отделение, ежедневно после операции в течение 10-12 дней и затем при дальнейшем стационарном лечении через каждые 3-5 дней. В отделении анестезиологии и реанимации (первые двое суток после операции) проводилось круглосуточное мониторирование ЭКГ на мониторах Phillips IntelliView MP 40. Безопасность антиаритмического препарата контролировалась по увеличению длительности комплекса QRS. Удлинение его более чем на 50% от исходного не наблюдалось ни у одного больного.

### *Суточная регистрация ЭКГ (метод Холтера)*

Мониторирование ЭКГ проводилось на 3-7-14 сутки после операции с помощью программного комплекса «Darwin» или «Incart».

Регистрирующее устройство производит запись ЭКГ в течение 24 часов в двух или трех двухполюсных отведениях. При выборе места наложения электродов этих отведений выполнялись следующие условия:

- 1) комплекс QRS, оптимальный для анализа аритмий, должен иметь амплитуду, значительно превышающую зубец Т;

2) обеспечение максимальной чувствительности в выявлении недостаточности кровоснабжения миокарда;

3) в определенных случаях обеспечение максимальной амплитуды импульсов искусственного водителя ритма сердца;

4) исключение деформации записи, которая может быть вызвана дрожанием мышц, дыхательными движениями и различными факторами деятельности исследуемого в течение суток.

В целях выполнения последнего пункта для места наложения электродов выбиралась область грудной клетки с наименьшей подвижностью и небольшим количеством жировой клетчатки и мышц - обычно это грудина и подключичная область. После приклеивания электродов проверялось их сопротивление, которое не должно превышать 8 кОм. Условием получения хорошей записи ЭКГ является снижение сопротивления под всеми электродами до одинакового уровня.

Оценивались амплитуда и форма регистрируемого сигнала ЭКГ. Усиление записи ЭКГ корректируется индивидуально для каждого пациента. Стандартизированная амплитуда сигнала ЭКГ является одним из параметров, обуславливающих качество последующего компьютерного анализа. При первоначальной оценке записи проводится полный комплекс позиционных и дыхательных проб для того, чтобы определить степень их влияния на запись ЭКГ в течение 24-х часов.

Запись, зарегистрированная в отведении CM-5, напоминает кривую в отведении II и V5 стандартной ЭКГ, она отвечает основным требованиям холтеровской методики оценки нарушения ритма и дает возможность выявлять недостаточность кровоснабжения миокарда в нижней или боковой стенке левого желудочка. Запись, зарегистрированная в отведении CS-1,

напоминает запись, зарегистрированную в отведении V1 стандартной ЭКГ. Это отведение ЭКГ необходимо, главным образом, для анализа нарушений ритма и внутрижелудочковой проводимости. Кривые ЭКГ в отведениях CS-2 и CS-3 соответствуют записям в отведениях V2 и V3 стандартной ЭКГ и не всегда пригодны для правильной оценки аритмии, однако информативны при диагностике ишемии миокарда передней стенки левого желудочка. В отведение IS регистрируется запись, соответствующая III отведению стандартной ЭКГ, которая используется, главным образом, в диагностике ишемии миокарда нижней (задней) стенки левого желудочка.

Использовался проспективный анализ - во время анализа на мониторе отражаются образцы, которые можно подтвердить или идентифицировать на основании анализа очередных комплексов QRS. Анализировались следующие параметры ЭКГ:

1. Коэффициент преждевременности комплекса QRS - разница между значениями очередных интервалов R-R, выраженная в процентах.

2. Коэффициент ширины комплексов QRS - число, которое является отношением значения площади поверхности комплекса P-QRS-T и значения длины контура комплекса P-QRS-T.

3. Поляризация комплексов QRS - направление зубца наибольшей амплитуды (положительное или отрицательное) комплекса QRS. На основании комплексных расчетов можно получить цифровую характеристику комплекса QRS, являющуюся основой определения образцов, которые включают в себя:

- возбуждения, регистрируемые чаще всего, или доминирующие возбуждения;

- возбуждения иные, нежели доминирующие, с их классификацией на наджелудочковые и желудочковые;

- артефакты.

Суточное мониторирование ЭКГ проведено всем 218 оперированным пациентам с прогностически значимыми тахиаритмиями на 2-3 сутки и 7-15 сутки послеоперационного периода.

### ***Ультразвуковые методы.***

#### *ЭХО кардиография сердца*

Всем больным проводилось эхокардиографическое исследование, позволяющее оценить геометрию сердца, глобальную систолическую, диастолическую функции, определить нарушения локальной сократимости. ЭХО-исследование проводилось до операции – при поступлении в отделение сосудистой хирургии и 2-3 раза после операции.

Программа ультразвукового исследования сердца проводилась на аппаратах «Sonos 2500» (HP, США), «HDI 5000» (ATL, США), «iE-33» (Philips, Германия). Исследования выполнялись датчиком 3,74 МГц. Программа следовала стандартной методике, рекомендованной Ассоциацией американских кардиологов (1987), и включала исследования в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка, в парастернальной позиции по короткой оси, исследование из апикального доступа с получением 4-камерного и 2-камерного изображения.

Пациенты исследовались в положении лёжа на левом боку, с приподнятым головным концом кровати, с задержкой дыхания на неглубоком выдохе, при близких значениях эхо-усиления и эхо-контрастирования.

В В- и М-режимах измерялись размеры полости левого желудочка в систолу и диастолу: конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР), толщина межжелудочковой перегородки

(МЖП) и задней стенки (ЗС). Были рассчитаны показатели, характеризующие функциональное состояние левого желудочка: конечный систолический объём (КСО), конечный диастолический объём (КДО), ударный объём (УО), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Для описания выявленных нарушений локальной сократимости левого желудочка была использована схема деления на 16 сегментов, принятая Американской ассоциацией по эхокардиографии. Каждому сегменту соответствует около 6 % площади левого желудочка.

*Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.*

Исследование проводили на аппарате HDI 5000 ATL, фирмы Phillips, Нидерланды. Для УЗДС применяли линейный датчик, работающий в частотном диапазоне 7 МГц. Глубина сканирования в каждом случае определялась индивидуально, но, как правило, находилась в пределах 3-5 см. Исследования проводили в нескольких режимах, что позволило весьма точно определить характер поражения артерий, их распространенность и точную локализацию, а, следовательно, перспективы выполнения реконструктивной операции:

– В-режим (режим визуализации кровеносного сосуда и периваскулярных тканей);

– режим цветового доплеровского картирования, который позволял на основании цветовой картограммы судить о распределении потока в сосуде в режиме реального времени;

– спектральный доплеровский режим, который позволял наиболее точно оценить состояние кровотока в сосуде на основании графической регистрации доплеровского сигнала.

При исследовании в В-режиме оценивали параметры, которые позволяли прямо либо косвенно судить о состоянии магистральных артерий головы:

– проходимость сосуда, которую определяли при расположении линейного датчика параллельно ходу исследуемой артерии. В данном случае оценивали равномерность эхонегативного образования, лоцирующегося между эхопозитивными пластинками – стенками сосуда, которое и образует свободный просвет сосуда;

– величину пульсации сосудистой стенки, оценку которой проводили в М-режиме, измеряя величину диаметра артерии в фазе систолы и диастолы с последующим вычислением отношения диаметров - индекса пульсации;

– диаметр артерии, который оценивали при направлении ультразвукового луча перпендикулярно к продольной оси исследуемого сосуда;

– состояние сосудистой стенки. При изучении этого параметра, прежде всего, оценивали толщину комплекса интима-медиа (в норме она составляет 0,9–1,1 мм), эхоструктуру сосудистой стенки, ее эхогенность и вид внутренней поверхности сосуда;

– состояние просвета сосуда. Определяли, прежде всего, наличие внутрисосудистых образований и их характер: точную локализацию, структуру, распространенность. Оценку размеров патологических образований, приводящих к стенозированию артерий, проводили двумя способами: а) относительно диаметра сосуда (SD); б) относительно площади поперечного сечения сосуда (SA). Для вычисления степени стеноза и в том, и в другом способе измеряли максимальную величину диаметра (или площади) просвета сосуда (D или A), затем – свободную величину диаметра (или площади) в месте максимальной редукции просвета (D2 или A2). Степень

стеноза определяли по формуле:  $SD=(D1-D2)/D1 \times 100\%$  или  $SA=(A1-A2)/A1 \times 100\%$  [79].

– состояние периваскулярных тканей оценивали по однородности изображения, его плотности. Наличие признаков периваскулярной инфильтрации и повышенной септации тканей расценивали как косвенное доказательство хронического поражения артериальной системы.

При исследовании в режиме ЦДК оценивали следующие параметры: проходимость сосуда по равномерности цветового заполнения его просвета, сосудистую геометрию, наличие зон турбуленции, наличие дефекта заполнения на цветовой картограмме при стенозирующем процессе и отсутствие заполнения просвета сосуда при его окклюзии.

При исследовании в спектральном доплеровском режиме оценивали форму доплеровской кривой и, тем самым, – тип кровотока в исследуемом сосуде (магистральный, магистрально-измененный, коллатеральный).

Этот метод, в качестве скрининга, был проведен всем пациентам с целью выявления сопутствующего атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и степени его выраженности.

#### *Транскраниальная доплерография.*

Исследование проводили на аппарате Pioneer TC 8080 Companion III (фирма Nicolett Vascular, США) с использованием 2,0/1,6 МГц импульсного транскраниального датчика. Интракраниальные кровотоки лоцировали через ультразвуковые окна: транстемпоральное, субокципитальное и трансорбитальное. Оценивали кровотоки по средним, передним и задним мозговым артериям (СМА, ПМА и ЗМА), в сифонах и терминальных сегментах ВСА, в бассейне глазничных артерий (ГА), по основной артерии



(ОА) и в экстрадуральных и терминальных сегментах ПА. Для локации М1-М2 сегментов СМА, А1 сегмента ПМА, Р1-Р2 сегментов ЗМА, С6 сегмента ВСА и функционирующих артериальных анастомозов использовали трансстемпоральное окно; для локации интракраниального отдела вертебрально-базилярной системы – субокципитальное окно; для локации ГА и сифонов ВСА – трансорбитальное окно.

Оценивали основные параметры скоростных характеристик кровотока: систолическую, конечную диастолическую и среднюю ЛСК в одноименных сосудах. Уровень периферического сопротивления определяли по значению пульсационного индекса (PI) Gosling. Для оценки уровня коллатерального кровообращения использовали компрессию ОСА. Среднюю ЛСК интракраниальных кровотоков измеряли в см/сек.

При идентификации базальных сегментов артерий мозга использовали глубину погружения «контрольного объема» и угол наклона датчика, направление кровотока по отношению к датчику и результаты компрессионных проб СМА лоцировали на глубине 55–65 мм, терминальный сегмент ВСА лоцировался на глубине 55–65 мм, ПМА лоцировали на глубине 65–75 мм, ЗМА – на глубине 60–70 мм, ПА на глубине 40-80 мм, ОА – на глубине 70–90 мм, сифон ВСА – на глубине 55–75 мм, ГА – на глубине 30–50 мм.

Для определения проходимости экстракраниальных и интракраниальных артерий, диагностики окклюзии и гемодинамически значимых стенозов, выявления различных вариантов развития артериальных анастомозов и оценки их функциональной значимости широко использовали компресии ОСА и ПА.

При проведении ТКДГ с помощью компрессионных проб оценивали направление и скорость кровотока по глазничной артерии: компрессию ОСА,

компрессию ветвей НСА: лицевой у угла нижней челюсти, поверхностной височной артерии кпереди от козелка уха, верхней челюстной артерии у нижнего края орбиты.

*Транскраниальный доплерографический мониторинг.*

Исследование проводили на аппарате Pioneer TC 8080 Companion III (фирма Nicolett Vascular, США). ТКДГ-мониторинг выполняли с помощью специального головного шлема с двумя мониторинговыми транскраниальными датчиками 1,6 МГц, которые устанавливали в височных областях. Для непрерывной регистрации мозгового кровотока использовали наиболее доступные для локации проксимальные сегменты СМА; регистрацию осуществляли с помощью билатерального мониторинга. Детекция микроэмболизации проводилась в автоматическом режиме. Для идентификации эмболов использовали специальное программное обеспечение, позволяющее регистрировать звуковые сигналы длительностью более 25 миллисекунд и интенсивностью 9 и более децибел – так называемые высоко интенсивные проходящие сигналы. Учитывая, что большинство МЭС производит определенный звук в виде «щелчка», также производили подсчет количества зарегистрированных МЭС в час.

ТКДГ-мониторирование проводили в предоперационном периоде в течение 60 мин.

***Рентгенконтрастная коронароангиография***

Исследования проводили на аппаратах Philips Integris 3000 и Philips Integris Allura (Нидерланды). В основном использовали чрескожный трансфеморальный доступ (метод Сельдингера). Пункцию бедренной артерии

выполняли специальной иглой под местной анестезией Sol. Novocaini 0,25%. При наличии двусторонних окклюзионных поражений подвздошно-бедренных сегментов исследования проводили трансаксиллярным доступом (метод Соунса). Применяли контрастные вещества «Ультравист» и «Омнипак», 150-300 мл на исследование. Через интродюссер катетер проводили до уровня корня аорты.

Выполняли селективную коронарную ангиографию с контрастированием коронарных артерий и их ветвей в стандартных проекциях [71]. Для оценки левой коронарной артерии использовали пять стандартных проекций:

- правая каудальная проекция;
- правая косая проекция;
- левая косая краниальная проекция;
- левая косая каудальная проекция (spider);
- левая боковая проекция.

Для оценки правой коронарной артерии использовали четыре стандартных проекции:

- левая косая проекция;
- левая косая краниальная проекция
- правая косая каудальная проекция;
- правая косая краниальная проекция.

На рисунках 8 и 9 представлены рентгенконтрастные коронарограммы с мультифокальным диффузным стенотически-окклюзионным поражением венечных артерий.

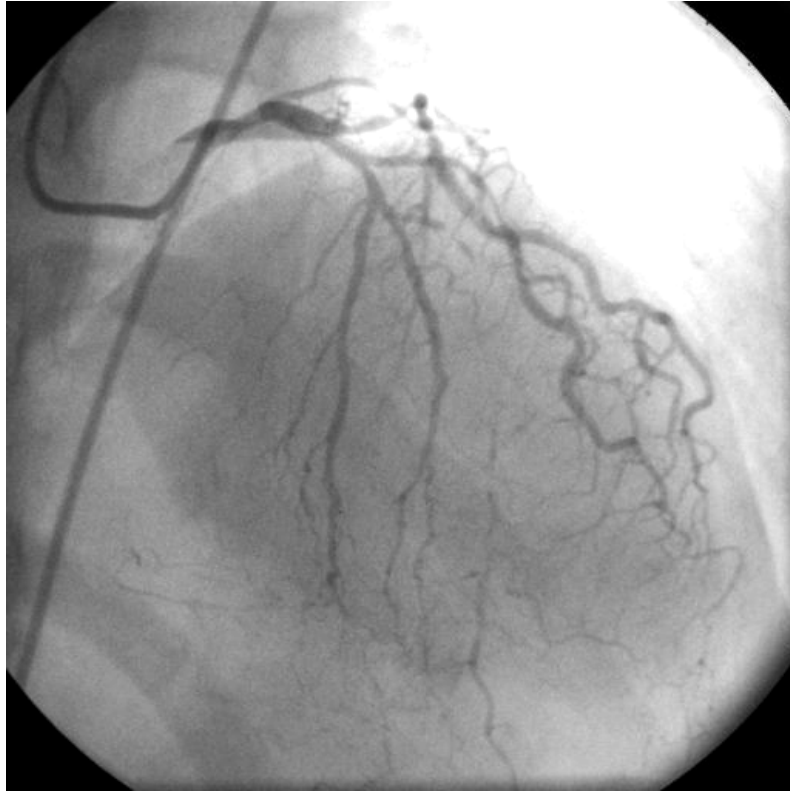


Рис.8. Диффузное стенотически-окклюзионное поражение бассейна ПМЖА

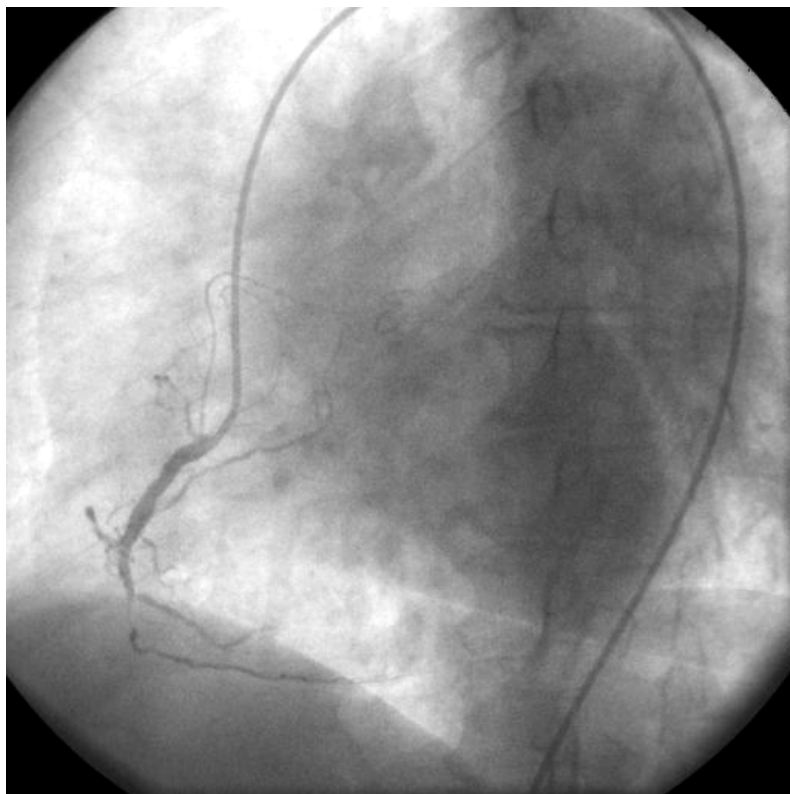


Рис.9. Диффузное стенотически-окклюзионное поражение бассейна ЗМЖА

При трактовке полученных коронарограмм оценивали следующие данные:

1. Проходимость сосуда, которую определяли по равномерности контрастирования просвета артерий. Выявляли все очаги атеросклеротического поражения коронарных артерий (учитывались стенозы более 50%).

2. Состояние просвета сосуда. Оценивали, прежде всего, наличие внутрисосудистых образований по наличию дефектов заполнения (симптомы «песочных часов», «писчего пера» и др.). Определяли их точную локализацию, структуру, протяженность (рис. 10). Оценку размеров патологических образований, приводящих к стенозированию артерий, проводили относительно диаметра сосуда. Для вычисления степени стеноза сначала измеряли максимальную величину диаметра просвета сосуда, затем – свободную величину диаметра в месте максимального сужения просвета. Вычисление степени стеноза осуществляли по методу ECST [184].

3. Тип коронарного кровоснабжения (правый, левый, сбалансированный).

Коронарная ангиография была проведена в предоперационном периоде у всех пациентов, как скриннинг метод, определяющий показания к прямой хирургической реваскуляризации миокарда, а также в раннем и отдаленном послеоперационном периодах, в группах больных после эндартерэктомии из венечных артерий, для контроля проходимости зоны коронарной реконструкции.

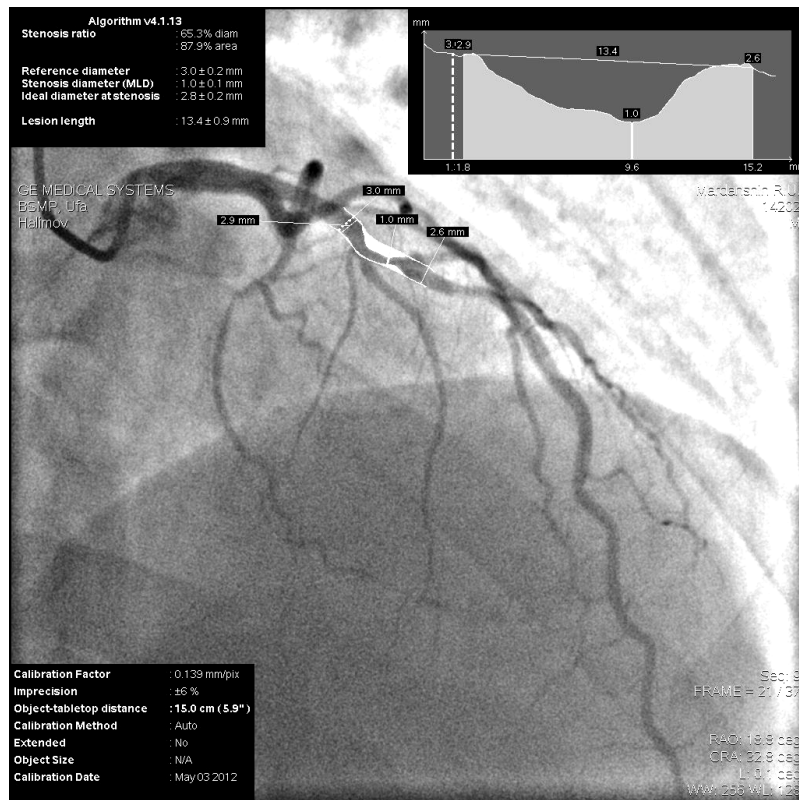


Рис.10. Расчет величины и протяженности стеноза коронарной артерии.

### **2.2.2. Характеристика операционных условий**

Показанием для хирургического лечения являлось наличие выраженных мультифокальных стенозов коронарных артерий и наличие у больных выраженной клиники стенокардии.

#### *Анестезиологические и перфузиологические условия операции.*

Для проведения оперативного пособия применялась комбинированная анестезия с использованием высокой грудной эпидуральной анестезии (уровень Th2-Th5) и эндотрахеальной анестезией севофлюраном 0,8-1,2 МАК в условиях низкого потока свежей газовой смеси (0,5 л/мин.) с использованием аппарата «Primus» Draeger. На время ИК поддержание анестезии производилось инфузией пропофола 2-3 мг/кг/час и дополнительным болюсным введением миорелаксанта. Перед ИК производилась системная гепаринизация из расчета 3-3,5 мг/кг массы тела с последующей нейтрализацией, после отлучения от ИК, протамином сульфатом из расчета 0,8 мг протамина на 1 мг гепарина (под контролем АВС на всех этапах).

Искусственное кровообращение осуществлялось на аппарате «Stockert S3» в нормотермическом режиме с объемной скоростью перфузии 2,5 - 3 л/м<sup>2</sup>/мин. под контролем газового состава и кислотно-основного состояния крови пациента.

*Методика оперативного вмешательства.*

Для создания венозных кондуитов, производилось выделение стволов большой подкожной вены бедра на обеих голених по способу Маделунга (рис.11). При варикозной деформации венозных стволов производился забор лучевой артерии футлярным способом по методу Карпантье. Притоки и ветви клипировались, контроль герметичности кондуитов.

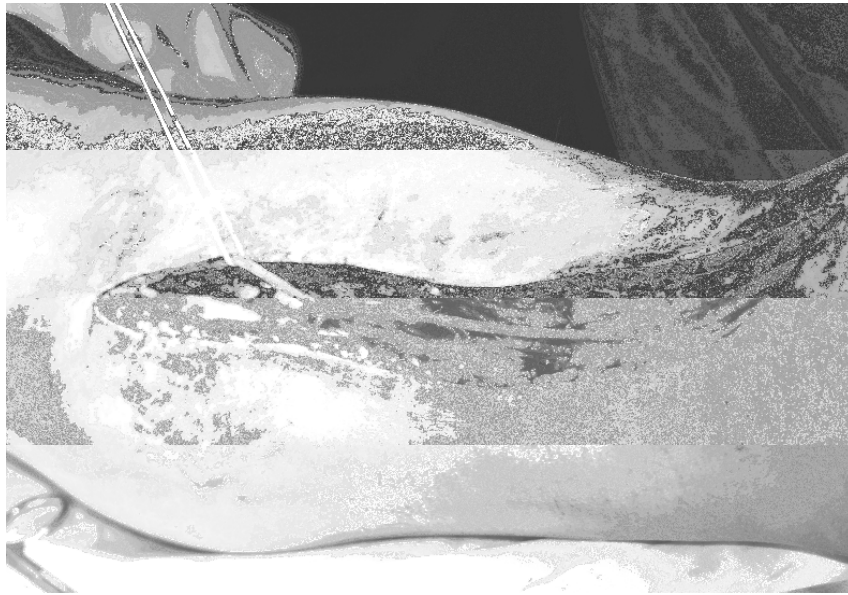


Рис.11. Забор венозного трансплантата на голени по способу Маделунга (этап).

Полная продольная стернотомия. Выделение и мобилизация левой внутренней грудной артерии с сопровождающими венами и мягкими тканями (рис.12).



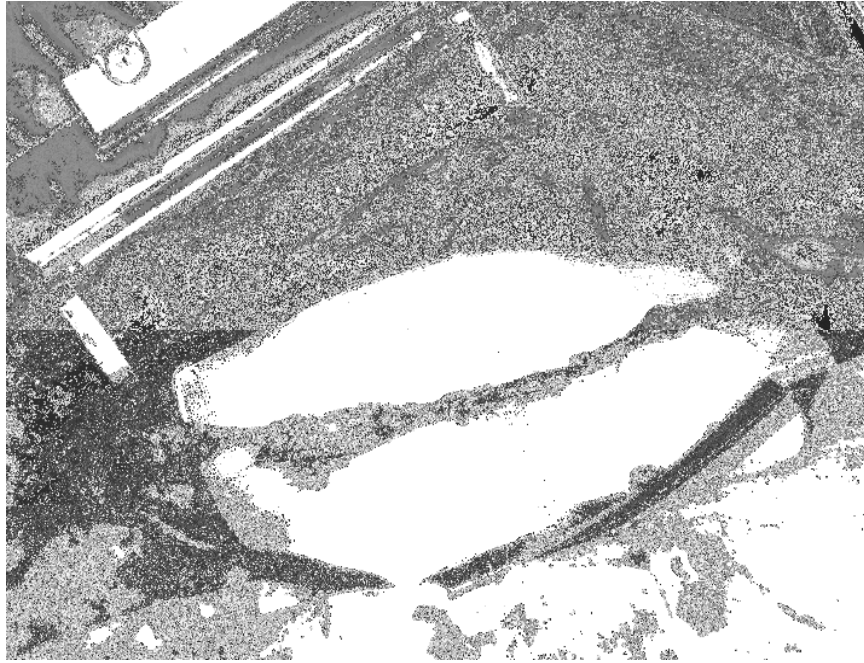


Рис.12. Мобилизация левой внутренней грудной артерии (этап).

Двойные кассеты на восходящую аорту для артериальной канюляции и проведения кардиopleгии, одинарный кассет на правое предсердие (венозная канюляция одинарной двухступенчатой канюлей).

Установка и фиксация аортальной, правопредсердной и кардиоплегических канюль (рис.13). Окклюзия аорты. Холодовая кардиopleгия раствором «Кустодиол» в количестве 1000 мл.

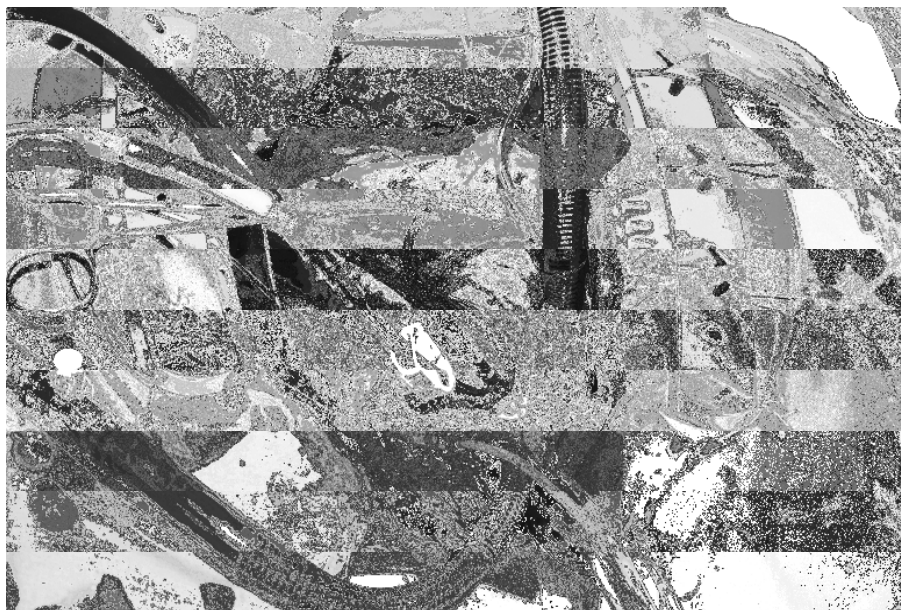


Рис.13. Канюляция аорты и полых вен для проведения ИК и кардиоплегии (этап).

Визуальная и пальпаторная ревизия коронарного русла. При выявлении диффузного стенотически-окклюзионного поражения дистального русла той или иной гемодинамически значимой коронарной артерии и отсутствии условий для наложения сосудистого анастомоза мы выполняли кюретаж (эндартерэктомия) пораженной артерии комбинированным способом с обязательным контролем дистального участка удаленной атеросклеротической бляшки (рис.14,15,16,17,19). В случае неудовлетворительного отхождения дистального отдела бляшки, через дополнительный артериотомный доступ осуществлялась ревизия этого отдела с последующей пластикой артерии.



Рис.14. Выделение атеросклеротической бляшки, окклюдующей на протяжении просвет ЗМЖА (этап).



Рис.15. Мобилизация атероматозного слепка, окклюдующего просвет ЗМЖА (этап).

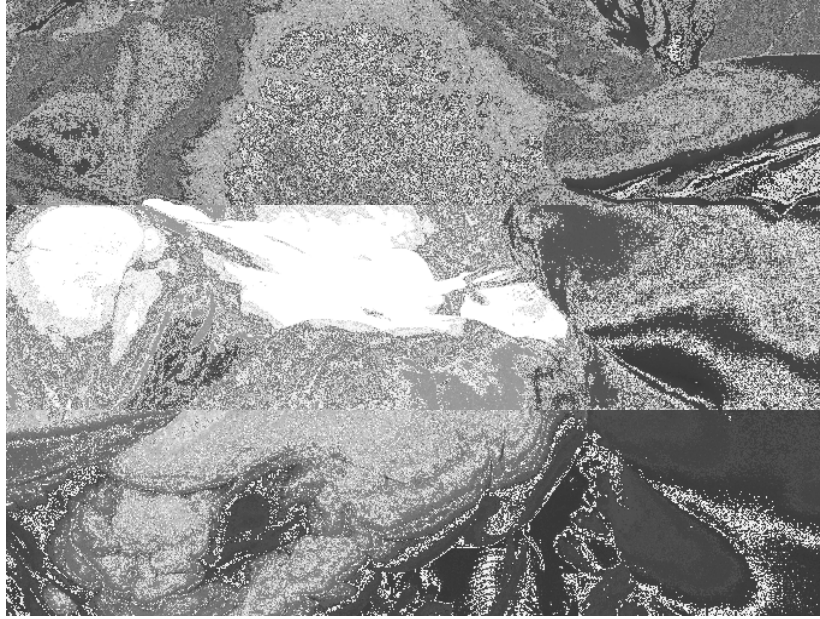


Рис.16. Проксимальный конец окклюзирующей бляшки отсечен, мобилизация ее дистального отдела (этап).

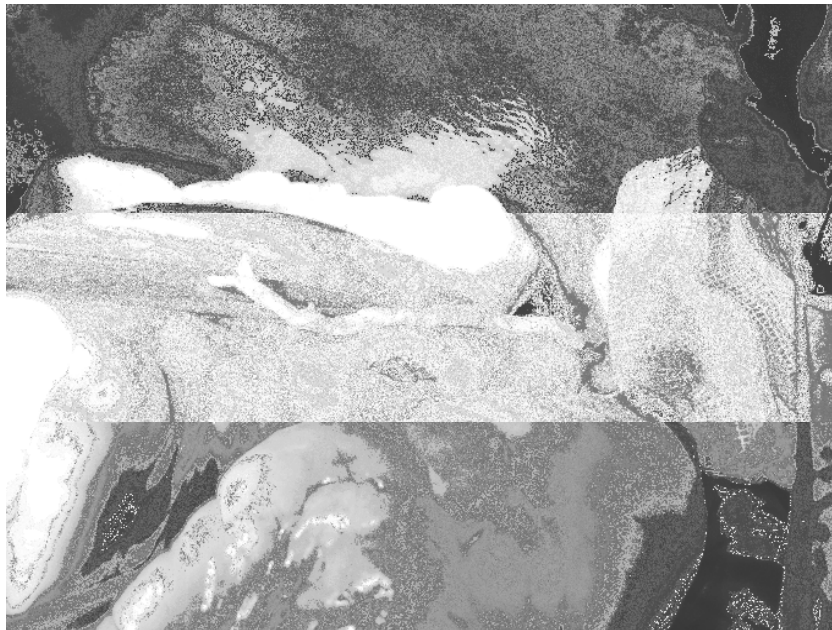


Рис.17. Удаленная атеросклеротическая бляшка, окклюзировавшая просвет ЗМЖА (этап).

В основной артериотомный доступ накладывался анастомоз с венозным или артериальным кондуитом. В зависимости от протяженности

эндартерэктомии в каждую дезэндетелизованную артерию, через шунт или бруньюлю, вводилось 50-100 мг (1-2 мл) гепарина (патент РФ № 2446831 от 08.11.2010г.). Обязательным условием процедуры был факт заполнения гепарином всего эндартерэктомированного артериального русла. Интраоперационная тромбогенная обработка гепарином бассейна эндартерэктомированной коронарной артерии была проведена в 77 случаях (рис. 18).



Рис.18. Интракоронарное введение гепарина в бассейн эндартерэктомированной артерии (этап).

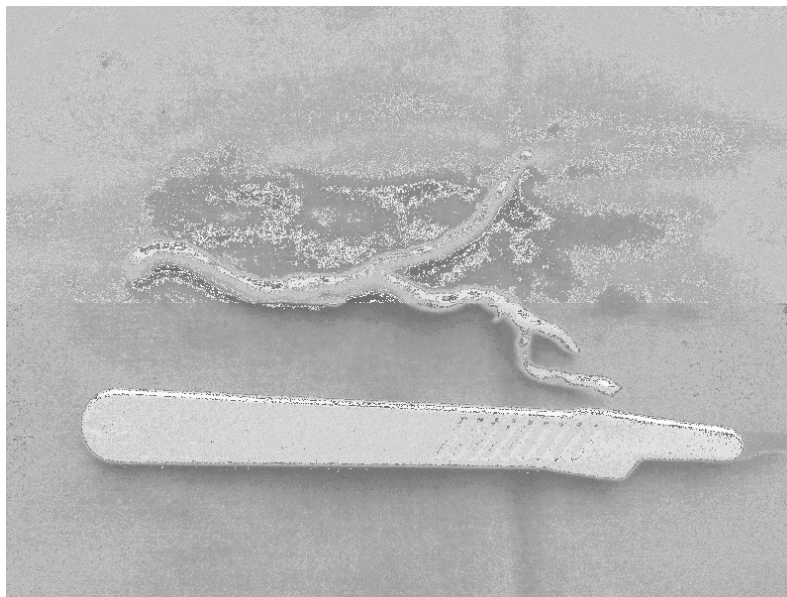


Рис.19. Удаленная атеросклеротическая бляшка, окклюзирующая просвет ПКА и ее ветвей.

После наложения всех дистальных анастомозов снималась аортальная окклюзия и производилось краевое отжатие аорты. Наложение проксимальных анастомозов с восходящей аортой. Восстановление кровотока по шунтам. Отлучение от ИК после стабилизации гемодинамики.

В случаях выполнения коронарного шунтирования в условиях «off pump» применялся стабилизатор миокарда «Guidant Acrobat» и временные шунты «Maquet» размерами 1,25-2,0 мм.

Ушивание редкими швами перикарда и плевральных мешков. Установка дренажей в полость сердечной сорочки и переднее средостение. Остеосинтез грудины производился капроновой мононитью (леской) полиспасным швом через каждый межреберный промежуток (по предложенной оригинальной методике - Патент РФ №2480171 от 27.04.13) и стальной проволокой. Послойное ушивание мягких тканей и кожи.

### 2.3. 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 существенно различным классам. При этом невозможно определить количество или упорядочить классы.

2. Относительные переменные, характеризующиеся наличием точки абсолютного нуля в измеряемых данных.

В качестве описательных статистик нами были использованы средняя  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Далее везде по тексту, если не указано иное, в качестве описательной статистики приводятся арифметическая средняя  $\pm$  стандартное отклонение.

В отношении номинальных переменных для сравнительного анализа нами был использован критерий хи-квадрат, а в случае малого числа наблюдений – хи-квадрат с коррекцией Йетса.

Для анализа относительных переменных нами первоначально проводился анализ на нормальность распределения в обеих сравниваемых выборках (тесты Колмогорова-Смирнова и Лилефорса), а также проверялось равенство дисперсий. Указанные условия, необходимые для использования параметрических методов, не соблюдались ни в одном из случаев. В силу этого нами был использован адекватный в данном случае непараметрический критерий Манна-Уитни.

Принятие или отвержение всех статистических гипотез осуществлялось на уровне  $\leq 0,05$ , принятом в биомедицинских исследованиях.

Все статистические расчеты были проведены нами в пакете Statistica 8.0 (Statsoft, 2007).

StatSoft, Inc. (2007). STATISTICA (data analysis software system), version 8.0. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com).



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Как известно, действие антиаритмических препаратов главным образом направлено на изменения электрофизиологических свойств патологических измененных тканей сердца. Основной мишенью антиаритмиков являются ионные каналы, участвующие в протекании различных ионных токов, которые в свою очередь формируют различные фазы потенциала действия кардиомиоцитов. Таким образом, специфичность взаимодействия антиаритмического средства с теми или иными ионными каналами связана с особенностями его влияния на протекание ионных токов и способностью корректировать электрофизиологические процессы кардиомиоцитов, а также обуславливать возможные побочные эффекты (в частности, аритмогенность). Отметим, что уровень мРНК генов - мишеней может предопределять изменения в числе работающих ионных каналов, что, в свою очередь, приводит к изменению интенсивности протекания ионных токов. С этой точки зрения оценка влияния исследуемого антиаритмического средства на уровень экспрессии генов ионных каналов является весьма информативной для анализа механизмов действия препарата.

Аритмогенный эффект антиаритмиков 1 С класса связан с блокадой быстрых  $\text{Na}^+$ -каналов и антагонистическим влиянием на  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы. В то же время, в литературе имеются данные об их антагонистическом влиянии и на потенциал - зависимые  $\text{K}^+$ -каналы [275]. Как полагают, способность

аллапинина ингибировать  $\text{Na}^+$  - токи лежит в основе его антиаритмического действия на фоне аконитин - индуцируемой аритмии. В тоже время не был изучен эффект аллапинина на выходящие  $\text{K}^+$  -токи, входящие  $\text{Ca}^{2+}$  - токи и ионные токи, регулируемые трансмиттерами (глициновые, тауриновые, глутаматные, а также ГАМК- и АТФ - зависимые) [254]. К сожалению, на данный момент отсутствуют сведения о влиянии аллапинина на индуцированные аконитином  $\text{K}^+$  -токи, в связи с чем, результаты наших исследований позволяют дополнить, существующие представления о механизмах антиаритмических свойств аллапинина.

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 (рис.20, табл.1).

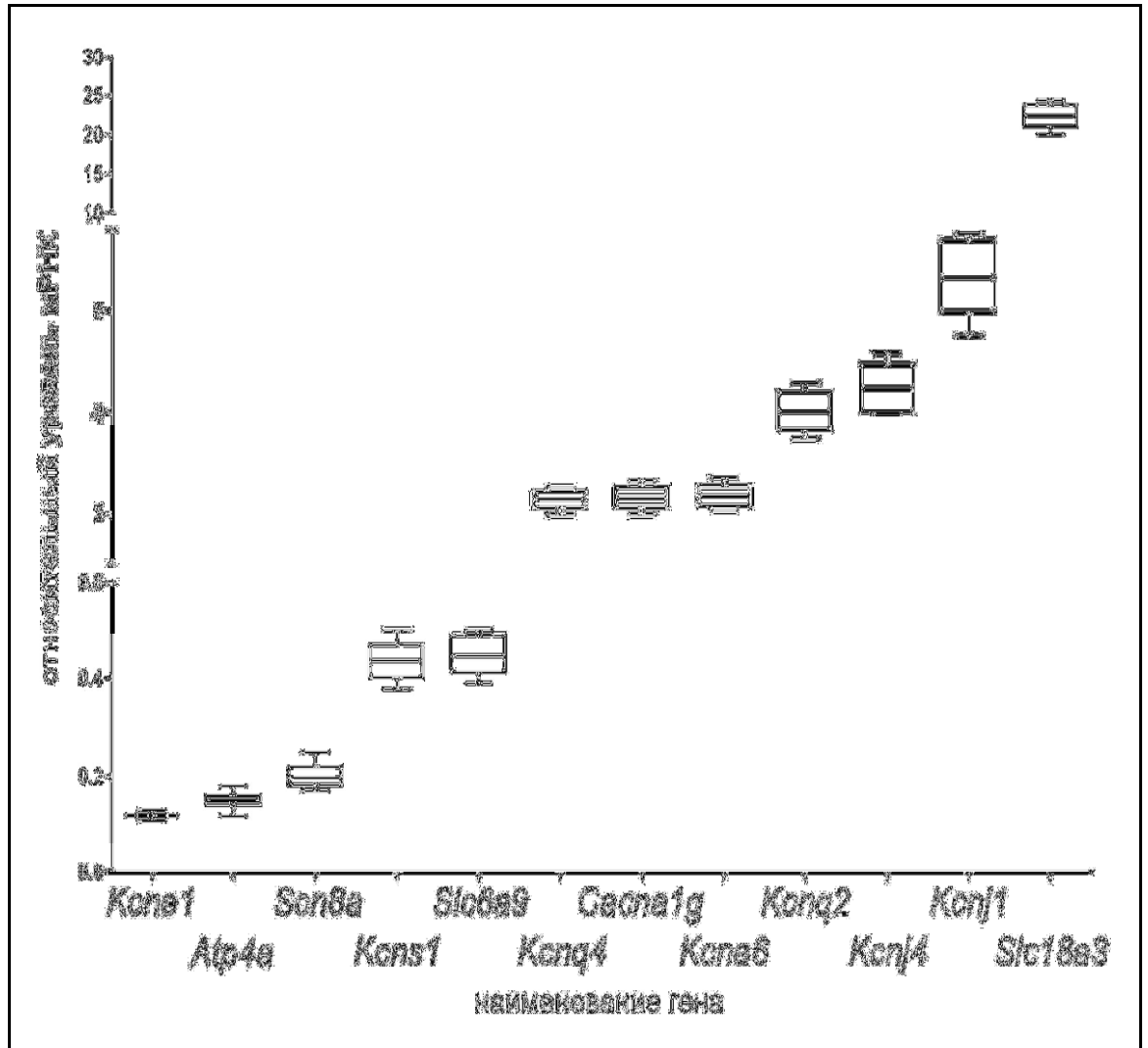


Рис.20. Относительная экспрессия генов-мишеней аллапинина. Данные получены методом ПЦР-ОТ в режиме реального времени. Боксы представляют межквартильный размах статистической выборки, пунктирами обозначен средний уровень мРНК соответствующих генов, границами показаны минимумы и максимумы значений.

Таблица 1

Данные ПЦР-ОТ в режиме реального времени\*

Refseq	Ген	Белок	Функция	Изменения уровня экспрессии	Значение <i>p</i>
NM_053291	<i>pgk</i>	<u>PGK1</u>	Фосфоглицерат киназа 1.	1.00 ± 0.21	
NM_012509	<i>Atp4a</i>	АТР4А	H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> - обменная АТФаза Р-типа, альфа полипептид. Осуществляет обмен внутриклеточного H <sup>+</sup> (H <sub>2</sub> O <sup>+</sup> ) на внеклеточный K <sup>+</sup> .	0.15 ± 0.01	0.000002
NM_031601	<i>Cacna1g</i>	Ca <sub>v</sub> 3.1	Альфа 1G субъединица потенциал-управляемого кальциевого канала Т-типа.	2.31 ± 0.21	0.000039
NM_023954	<i>Kcnaб</i>	K <sub>v</sub> 1.6	Потенциал-управляемый калиевый канал, относится к подсемейству shaker-related каналов. Пропускает выходящие калиевые токи задержанного выпрямления (delayed-rectifier channel).	2.36 ± 0.22	0.000041
NM_012973	<i>Kcne1</i>	KCNE1	Трансмембранный белок MinK, экспрессируется совместно с различными α-субъединицами потенциал-управляемых калиевых каналов (K <sub>v</sub> ). Эта добавочная субъединица участвует в формировании калиевых каналов, опосредующих медленные (I <sub>Ks</sub> ) и быстрые (I <sub>Kr</sub> ) компоненты выходящих калиевых токов задержанного выпрямления (delayed-rectifier channel).	0.12 ± 0.01	0

Продолжение табл. 1

NM_0 17023	<i>Kcnj1</i>	Kir1.1	Потенциал-управляемый калиевый канал, активируемый эндогенным АТФ, участвует в прохождении входящих калиевых токов задержанного выпрямления (inward rectifier channel).	$6.67 \pm 0.72$	0.000004
NM_0 53870	<i>Kcnj4</i>	Kir2.3	Потенциал-управляемый калиевый канал, входящих калиевых токов задержанного выпрямления (inward rectifier channel).	$4.48 \pm 0.47$	0.000005
NM_1 33322	<i>Kcnq2</i>	K <sub>v</sub> 7.2	Потенциал-управляемый калиевый канал, пропускает выходящие калиевые токи задержанного выпрямления (delayed-rectifier channel).  Ингибируется M1 мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами.	$4.04 \pm 0.39$	0
XM_2 33477	<i>Kcnq4</i>	K <sub>v</sub> 7.4	Потенциал-управляемый калиевый канал, пропускает выходящие калиевые токи задержанного выпрямления (delayed-rectifier channel).  Ингибируется M1 мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами.	$2.28 \pm 0.18$	0.000149
NM_0 53954	<i>Kcns1</i>	K <sub>v</sub> 9.1	Потенциал-управляемый калиевый канал. Участвует в регуляции мембранного потенциала и потенциала действия посредством модуляции выходящих калиевых токов задержанного выпрямления.	$0.44 \pm 0.03$	0.000172

Окончание табл. 1

NM_019266	<i>Scn8a</i>	Na <sub>v</sub> 1.6	Потенциал-управляемый натриевый канал. Участвует в проведении Na <sup>+</sup> -токов, необходимых для быстрой деполяризации мембраны.	0.2 ± 0.02	0.000001
NM_031663	<i>Slc18a3</i>	VAChT	Везикулярный переносчик ацетилхолина.	22.44 ± 1.48	0.000001
NM_053818	<i>Slc6a9</i>	GlyT-1	Транспортер глицина, принадлежит семейству Na <sup>+</sup> - и Cl <sup>-</sup> - зависимых белков-переносчиков.	0.45 ± 0.04	0.000167

\*Данные нормализовали по уровню экспрессии гена «домашнего хозяйства» *pgk*. Уровень экспрессии генов в экспериментальных группах представлен относительно контрольных групп, принятых за 1.

Как следует из рисунка и данных, представленных в таблице, на фоне аконитиновой аритмии аллапинин вызывает увеличение уровня мРНК генов, кодирующих различные типы K<sup>+</sup> - каналов (*Kcnaб*, *Kcnj1*, *Kcnj4*, *Kcnq2*, *Kcnq4*), Ca<sup>2+</sup> - канала (*Cacna1g*), везикулярного переносчика ацетилхолина (*Slc18a3*). Снижение уровня мРНК отмечено для генов, кодирующих Na<sup>+</sup> - канал (*Scn8a*), K<sup>+</sup> - каналы (*Kcne1*, *Kcns1*), мембранных транспортеров (*Atp4a*, *Slc6a9*).

Как следует из полученных нами данных, действие аллапинина на фоне аконитиновой аритмии *in vivo* сопровождается снижением уровня мРНК гена, кодирующего альфа субъединицу потенциал -управляемого натриевого канала 8 типа (Na<sub>v</sub>1.6, Sodium channel protein type 8 subunit alpha, ген *Scn8a*).

Как уже отмечалось выше, основной эффект антиаритмиков IC класса, в том числе и аллапинина – блокада “быстрых” натриевых каналов, приводящая к угнетению натриевых токов, и, как следствие, к уменьшению скорости деполяризации. Как показано в исследовании Xi et al. [326]  $Na_v1.6$  экспрессируется преимущественно в кардиомиоцитах желудочков и опосредует часть “позднего” натриевого тока (late  $I_{Na}$ ). Считается, что увеличение “позднего” натриевого тока сопровождается повышением  $[Na^+]$ , который обменивается на внеклеточный  $[Ca^{2+}]$  по механизму  $Na^+/Ca^{2+}$  обмена с последующей перегрузкой клеток  $[Ca^{2+}]$ , что приводит к электрической нестабильности кардиомиоцитов и нарушениям ритма сердца [330]. Как уже отмечалось выше, такой же механизм лежит в основе аритмогенных эффектов аконитина [200]. Снижение уровня мРНК гена *Scn8a* при введении аллапинина на фоне аконитиновой аритмии, вероятно, свидетельствует о том, что антиаритмические свойства аллапинина (в частности увеличение продолжительности фазы деполяризации) реализуются посредством регуляции  $I_{Na}$ , проходящих, в том числе, и через натриевый канал  $Na_v1.6$ .

Следующая группа мишеней, уровень мРНК которых регулируется аллапинином, представлена генами, кодирующими потенциал - управляемые калиевые каналы  $K_v1.6$ , *KCNE1*,  $K_v7.2$ ,  $K_v7.4$ ,  $K_v9.1$ . Указанные каналы опосредуют прохождение выходящих калиевых токов задержанного выпрямления (delayed rectifier  $K^+$  current;  $I_K$ ), участвующих в формировании и поддержании фазы реполяризации потенциала действия кардиомиоцитов. Показано, что 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 (инфаркт миокарда, вентрикулярная гипертрофия) [273]. Предполагается, что активация  $I_{to}$  может служить защитным механизмом, препятствующим избыточному удлинению потенциала действия при аритмогенных воздействиях [273]. Как уже отмечалось выше, аконитин посредством блокады выходящих калиевых токов замедляет реполяризацию, способствуя аритмогенезу. 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.

Калиевые каналы подсемейства Kir2.3 опосредуют ток  $I_{K1}$ , который играет ведущую роль в формировании фазы конечной реполяризации и стабилизации фазы потенциала покоя. Ингибирование тока  $I_{K1}$  вызывает удлинение финальной фазы реполяризации, что, особенно, в условиях сниженного внеклеточного уровня  $K^+$ , может приводить к развитию спонтанных аритмий. Выявленное нами увеличение уровня мРНК гена *Kcnj4* на фоне аконитиновой аритмии при действии аллапинина может свидетельствовать о влиянии препарата на ионные токи, формирующие конечную фазу потенциала действия. Как известно, аллапинин подавляет желудочковую эктопическую активность, в связи с чем применяется в клинике для купирования желудочковых экстрасистол. Можно предположить, что данный эффект препарата может быть связан с его модифицирующим действием на ионные токи  $I_{K1}$ , протекающие через калиевый канал Kir2.3.



Мутации в гене *KCNE1* ассоциированы с наследственными синдромами удлиненного интервала QT и лекарственно-индуцируемыми аритмиями. К настоящему времени в гене *KCNE1* идентифицированы 2 мутации (*Asp85Asn*, *Gly38Ser*) ответственные за развитие клинических проявлений этих синдромов. Клинически они проявляются в жизнеугрожающих желудочковых тахикардиях, развивающихся по типу *torsade de pointes*, и повышенном риске внезапной сердечной смерти. Заслуживают внимания результаты недавно проведенных исследований, в которых развитие лекарственно-индуцируемых аритмий была связана с этой мутацией в гене *KCNE1*[276].

Ген *Cacnalg* кодирует  $\alpha$  - субъединицу потенциал-управляемого кальциевого канала T-типа  $Ca_v3.1$ . Инактивация *Cacnalg* существенно замедляет сердечный ритм, удлиняет время восстановления в синусно-предсердном узле и угнетает пейсмекерную активность клеток синусно-предсердного узла. Не исключено, что формирование положительного хронотропного эффекта аллапинина может быть обусловлено его влиянием на  $Ca^{2+}$  - каналы T-типа. Обнаруженное нами увеличение уровня мРНК гена *Cacnalg* свидетельствует в пользу этого предположения.

Аллапинин также оказывает влияние на экспрессию генов, кодирующих переносчики нейромедиаторов – ацетилхолина (VACHT, Vesicular acetylcholine transporter, ген *Slc18a3*) и глицина (GlyT-1, Sodium- and chloride-dependent glycine transporter 1, 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. В начале 20-го века была установлена способность нейромедиатора устранять наджелудочковые аритмии [320]. Не исключено, что в антиаритмический эффект аллапинина при наджелудочковых формах нарушения ритма сердца вносит вклад и ацетилхолинергический компонент. Интересно отметить, что при моделировании острой ишемии миокарда в кардиомиоцитах желудочков крыс наблюдали активацию синтеза ацетилхолина *de novo*, в связи с чем предполагается индукция ишемизированными кардиомиоцитами синтеза медиатора [221]. Эти и другие авторы [232] подтвердили высказанную ранее гипотезу о кардиопротективном действии локально синтезированного ацетилхолина.

Таким образом, в ходе этого исследования удалось выявить следующее. Аллапинин по характеру влияния на быстрые  $\text{Na}^+$ -каналы (через экспрессию их генов) схож с антиаритмическими препаратами 1С класса, но в отношении воздействия на другие ионные каналы он несколько отличается от них. В соответствии с полученными результатами, можно предположить о способности аллапинина оказывать активирующее влияние на ионные  $\text{K}^+$ -,  $\text{Ca}^{2+}$ - каналы и процессы продукции ацетилхолина. По-видимому, это может являться фактором, обуславливающим безопасность применения этого препарата у больных с органическим поражением миокарда.

### **3.2. Взаимодействие гепарина со структурами**

#### **деэндотелизированной поверхности артериальной стенки**

Спектрально-люминесцентные методы существенно более чувствительны к обнаружению следовых количеств флюоресцирующих примесей, нежели

спектрофотометрические. 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 (рис. 21а), а квантовые выходы ( $\phi$ ) равны 0.14; 0.14 и 0.04 соответственно. Поэтому собственная люминесценция белков в ультрафиолетовой области спектра полностью определяется ФЛ этих трех аминокислот. При этом основной вклад в ФЛ белков принадлежит триптофану, а в его отсутствии – тирозину, и только в отсутствие их обоих проявляется слабая люминесценция фенилаланина.

При фотовозбуждении гепарина, в качестве находки, было обнаружено, что при возбуждении светом  $\lambda_{ex.} = 280$  нм в области 410 нм наблюдается малоинтенсивная полоса ФЛ (рис. 21б, спектр 3), которая, в соответствии с литературными данными [172, 249], может быть отнесена к люминесценции структурного белка эластина. Максимум поглощения эластина лежит в районе 350 нм и при фотовозбуждении препарата Нер на этой длине волны отчетливо регистрируется ФЛ примеси эластина с  $\lambda_{max.} = 404 - 420$  нм (рис. 21б, спектр 3). При анализе доступных литературных данных упоминания, о факте присутствия в гепарине примеси эластина ранее отмечено не было.

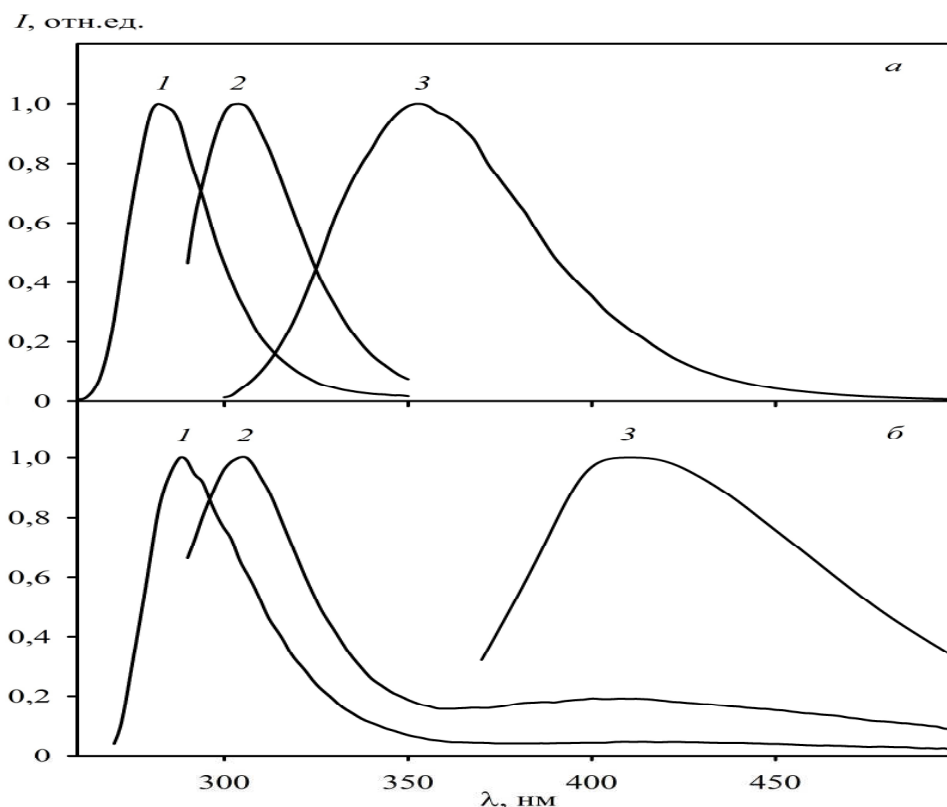


Рис. 21. Нормированные спектры ФЛ: а). 1 – Phe ( $\lambda_{\text{ex.}} = 250$  нм), 2 – Tyr ( $\lambda_{\text{ex.}} = 280$  нм), 3 – Trp ( $\lambda_{\text{ex.}} = 280$  нм); б). Препарат Нер при  $\lambda_{\text{ex.}} = 250$  нм - (1),  $\lambda_{\text{ex.}} = 280$  нм - (2),  $\lambda_{\text{ex.}} = 350$  нм - (3) (физраствор, 300 К).

Эластин- это белок, широко распространенный в различных тканях человека и животных. Он составляет основу волокон легочной ткани крупного рогатого скота, служащей основным сырьем для производства гепарина. В эластине присутствуют, в основном, гидрофобные аминокислоты (пролин, аланин, глицин, валин и др.) [126]. Этот белок имеет специфические свойства, обусловленные его необычной третичной структурой (рис.22).

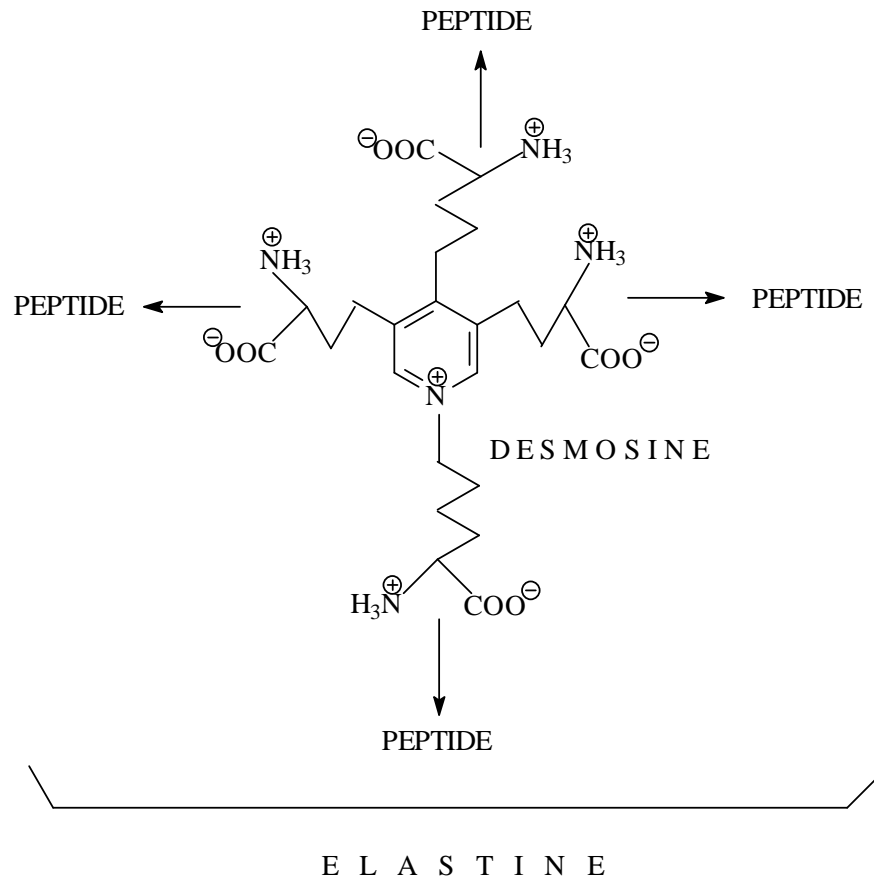


Рис.22. Структурная формула белка эластин

Животный эластин, обладая более высоким молекулярным весом, значительно отличается по структуре от человеческого. Введение в организм гепарина, содержащего достаточное количество данного антигена, может являться причиной тяжелых анафилактикоидных реакций, о которых периодически сообщается в средствах массовой информации [<http://www.theepochtimes.com/news/8-3-18/67735.html>].

Молекула гепарина, благодаря наличию значительного количества отрицательно заряженных сульфатных и карбоксильных групп, представляет собой природный полианион, способный к образованию комплексов со многими белковыми соединениями поликатионной природы, несущими

суммарный положительный заряд и дипольными цвиттер-ионами аминокислот (рисунок 23).

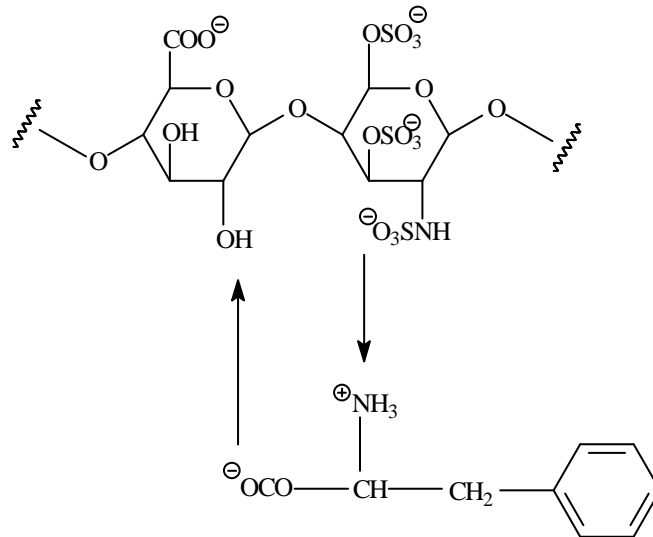


Рис.23. Механизм комплексообразования на примере дисахаридного фрагмента гепарина и фенилаланина

Следует ожидать, что образование комплекса гепарина с Phe, Tyr и Trp повлечет за собой изменение их люминесцентных параметров, что может быть использовано в оценке устойчивости комплексов. Действительно добавление гепарина к раствору Trp приводит к тушению его ФЛ (рис.24, спектры 1), которое предположительно протекает не только по динамическому, но и по статическому механизму в результате образования нелюминесцирующего комплекса [Trp•••Hep] в основном состоянии аминокислоты. Это позволяет использовать метод собственной люминесценции белка в исследовании процессов сорбции гепарина сосудистой тканью.

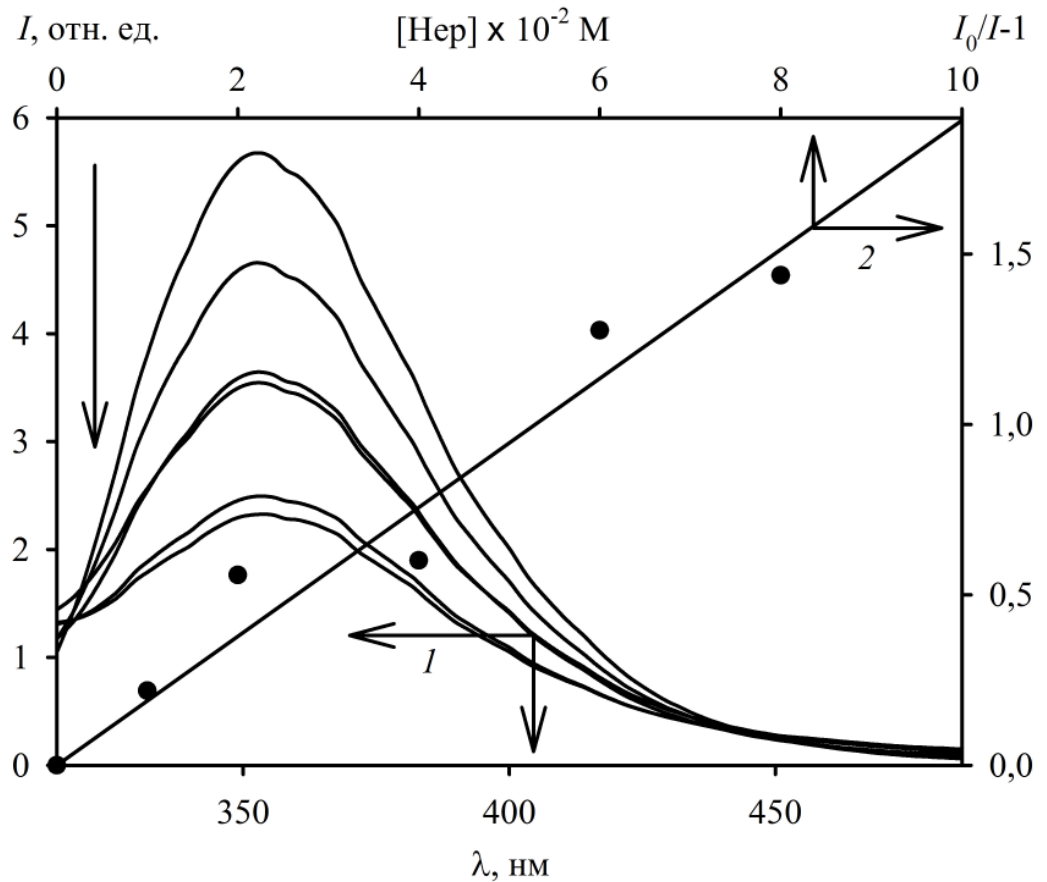


Рис.24. Спектры ФЛ Трп от концентрации Нер (стрелкой указан рост концентрации Нер)- (1). Зависимость интенсивности ФЛ Трп от концентрации Нер в координатах уравнения Штерна-Фольмера – (2). (Трп =  $10^{-5}$  М,  $\lambda_{\text{возб.}} = 290$  нм, физраствор, 300 К).

Тушение ФЛ Трп гепарином описывается уравнением Штерна-Фольмера [82]:

$$I_0/I - 1 = K [\text{Hep}]$$

где  $K$  – константа тушения Штерна-Фольмера,  $I_0$ ,  $I$  – интенсивности ФЛ триптофана в отсутствие и присутствии тушителя-гепарина, соответственно,  $[\text{Hep}]$  – концентрация тушителя, рассчитанная для дисахаридного звена гепарина. Константа Штерна-Фольмера, определенная из зависимости

интенсивности ФЛ триптофана от концентрации гепарина (рис.24, зависимость 2) равна  $K = 19 \pm 2 \text{ M}^{-1}$  и при статическом механизме тушения отражает устойчивость комплекса  $\text{Trp} \cdots \text{Hep}$ .

На основании данных спектрально-люминесцентного анализа мы связали устойчивость комплексов этих аминокислот с гепарином. Действительно, данные по константам равновесия, полученные из тушения ФЛ вышеуказанных аминокислот гепарином, наглядно подтверждают правомерность этого предположения. Устойчивость комплексов [аминокислота $\cdots$ Hep] растет в ряду  $K$  ( $[\text{Trp} \cdots \text{Hep}] = 19 \pm 2 \text{ л/моль} < K$   $[\text{Tyr} \cdots \text{Hep}] = 39 \pm 3 \text{ л/моль} < K$   $[\text{Phe} \cdots \text{Hep}] = 710 \pm 70 \text{ л/моль}$  (прочность комплексов Hep с Phe в 20 раз выше, чем с Tyr и в 40 раз, чем с Trp), что может определять взаимосвязь гепарина с аминокислотами артериальной стенки. Таким образом, при рассмотрении процессов сорбции гепарина сосудистой тканью, нельзя не учитывать возможность наличия его необратимой хемосорбции белками.

На рисунке 25 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.



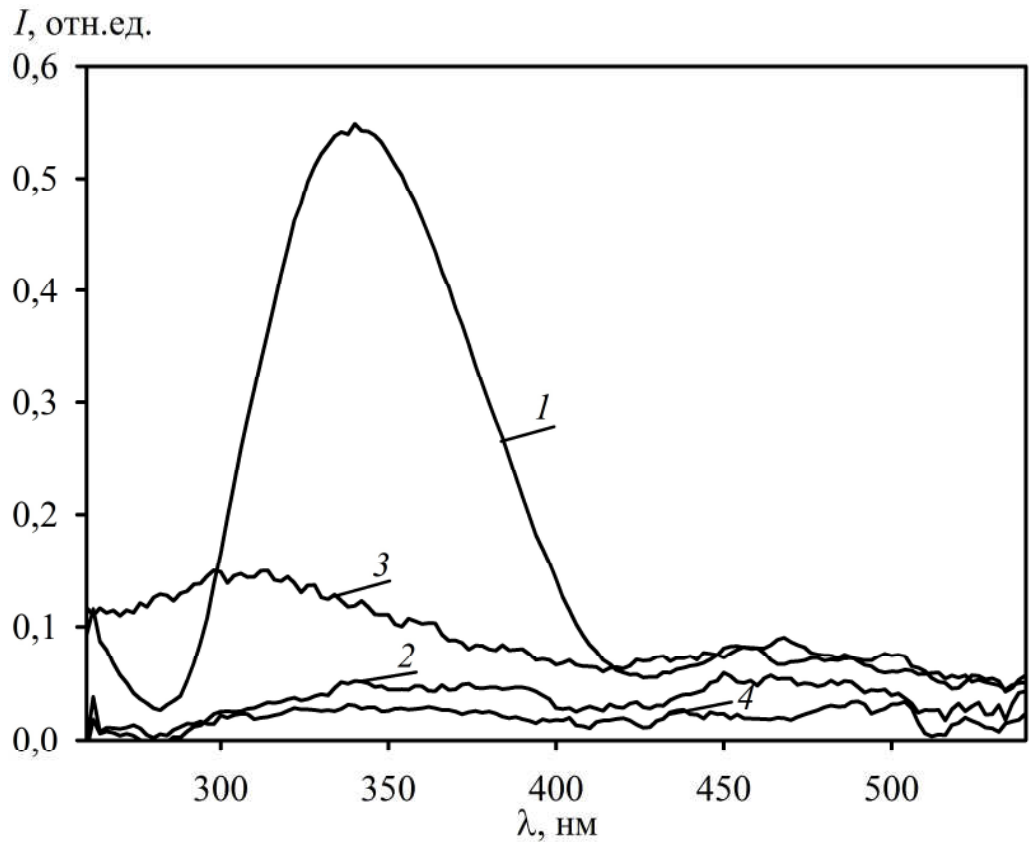


Рис.25. Зависимость интенсивности ФЛ ткани аорты от времени: *1* – в растворе гепарина до начала сорбции, *2* – в конце сорбции ( $\lambda_{\text{ex}} = 228$  нм,  $\lambda_{\text{em.}} = 304$  нм, без перемешивания, 300 К).

На рисунке 26, для сравнения, приведена динамика интенсивности ФЛ в растворе гепарина ткани аорты без эндотелия (зависимость *2*) и с эндотелием (зависимость *1*) в статичных условиях. Как и следовало ожидать, на начальном этапе (~ 40 мин.) более эффективно происходит сорбция гепарина деэндотелизированной поверхностью вследствие отсутствия препятствия им диффузии гепарина в образец. При более длительном контакте фаз кинетика сорбции гепарина сосудом, вне зависимости от наличия эндотелия, становится практически идентичной.

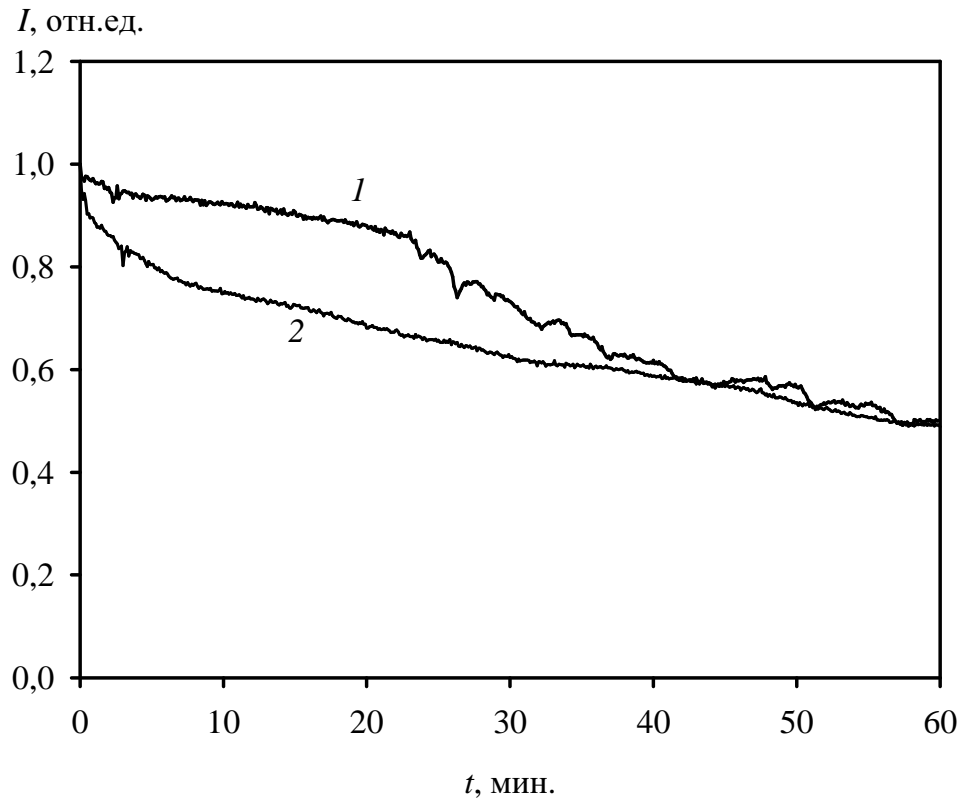


Рис.26. Зависимость интенсивности ФЛ ткани аорты от времени в растворе гепарина: 1 — нативная артерия; 2 — деэндотелизированная поверхность ( $\lambda_{\text{возб.}} = 225$  нм,  $\lambda_{\text{изл.}} = 340$  нм, статичные условия, 300 К).

Полученные результаты 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. Приведенные данные показывают всю сложность их интерпретации в рамках физиологии ткани вне зависимости от того, каким методом они получены. Очевидно, что кинетические зависимости сорбции гепарина стенкой артерии, полученные на каждом конкретном образце индивидуальны и определяются множеством факторов. Тем не менее,

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.

### **3.3. Антикоагулянтная активность комплексов гепарин-ароматическая аминокислота**

В процессе взаимодействия гепарина с дезнотелизированной поверхностью артерии возможно происходит изменение его антикоагулянтных свойств. Для определения биологической активности связанного гепарина была создана экспериментальная модель, представляющая собой комплексы гепарин - ароматическая аминокислота (тирозин, триптофан, фенилаланин). Изучение влияния этих комплексов на коагуляционные свойства нативной крови явилось целью этого эксперимента.

Измерение антикоагулянтной активности нативной (негепаринизированной) крови явилось отправной точкой для сравнительного анализа. Полученные исходные показатели АВС этого образца лежат в границах легкой гипокоагуляции, что можно объяснить длительным приемом пациентом дезагрегантов (150 – 173 сек.).

Серия опытов с промышленным гепарином подтвердила правильность выбранных соотношений «объем крови - доза гепарина» и антикоагулянтную активность самого гепарина (816 – 999 сек.).

Следующая серия опытов, проведенных с различными образцами модифицированного гепарина, выявила их высокую антикоагулянтную активность. Во всех образцах регистрировалось АВС дольше 600 сек, что свидетельствует о высокой антикоагуляционной активности комплекса гепарин-аминокислота. Результаты этих исследований представлены в таблице 2 и на рисунке 27.

Таблица 2

## Антикоагулянтная активность изученных образцов гепарина

Показатели	АВС (АСТ), сек.		
	Серия 1 (n 2)	Серия 2 (n 2)	Серия 3 (n 2)
Нативная кровь (контроль)	150	173	159
Кровь + промышленный гепарин (контроль)	927	999	816
Кровь+комплекс гепарин- триптофан	953	963	999

## Продолжение таблицы 2

Кровь+комплекс гепарин-фенилаланин	734	809	833
Кровь+комплекс гепарин-тирозин	824	769	816

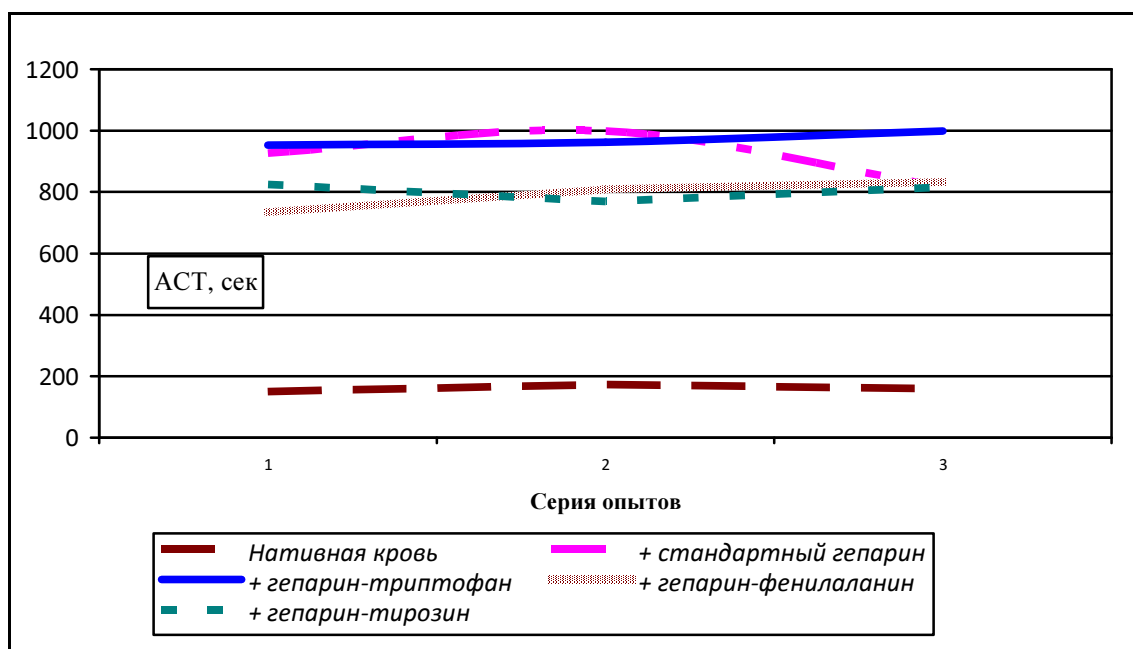


Рис.27. Сравнительная антикоагулянтная активность комплексов гепарин-аминокислота.

Таким образом, проведенные сравнительные исследования различных образцов гепарина (промышленный гепарин, комплексы гепарин-аминокислота) подтвердили корректность выбранной интраоперационной модели и высокую антикоагулянтную активность гепарина, связанного с аминокислотами. Эта серия опытов подтверждает предположения, что гепарин, сорбируясь на деэндотелизированной поверхности артериальной стенки не теряет своей антикоагулянтной активности и оказывает

выраженный местный атромбогенный эффект. Это проявилось в более низком количестве послеоперационных кардиальных осложнений в основной группе больных после КШ в сочетании с КЭ, по сравнению с контрольной группой.

## ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ ИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исходя из поставленных задач, в исследовании были выделены следующие этапы.

На первом этапе исследования, в лабораторных условиях было изучено влияние аллапинина на экспрессию генов-мишеней различных ионных каналов кардиомиоцитов, путем моделирования аконитиновой аритмии у крыс. Производилась регистрация изменений мРНК генов ионных каналов с перекрестным подтверждением этих процессов методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Далее, проводилось изучение эффективности изолированного профилактического назначения  $\beta$ -блокаторов, а также в сочетании с амиодароном и аллапинином в периоперационном периоде у больных ИБС с прогностически значимыми формами тахиаритмий. Затем был проведен сравнительный анализ эффективности их профилактического назначения. Разработан способ их профилактики (Патент РФ № 2392939 от 01.04.2009г.). Дизайн клинического исследования: проспективное, рандомизированное (конвертным способом с дополнительным «ослеплением» светонепроницаемым материалом), контролируемое, одноцентровое.

На втором этапе исследования в лабораторных условиях, при помощи экспериментальных моделей, было проведено изучение механизма взаимодействия гепарина со структурами деэндотелизированной поверхности артериальной стенки и исследованы возможные изменения его биологической активности.

Далее, был проведен анализ послеоперационных осложнений у больных ИБС с диффузным стенотически-окклюзионным поражением коронарных артерий, перенесших коронарное шунтирование в сочетании с эндартерэктомией из венечных артерий (контрольная группа). В качестве клинической апробации были изучены клинические результаты интракоронарного введения гепарина у больных после КШ в сочетании с КЭ и проведен сравнительный анализ с контрольной группой. Разработан интраоперационный способ профилактики тромботических коронарных осложнений (Патент РФ № 2446831 от 08.11.2010г.). Дизайн клинического исследования: проспективное, рандомизированное (конвертным способом с дополнительным «ослеплением» светонепроницаемым материалом), контролируемое, одноцентровое.

На третьем этапе был проведен сравнительный анализ клинической эффективности применения традиционных методик закрытия операционного доступа у больных ИБС с низким сердечным выбросом и оригинальной методики остеосинтеза грудины после стернотомии (Патент РФ № 2480171 от 27.04.13) и использования шовного материала с антибактериальными свойствами "Абактолат".

В настоящей диссертационной работе были проанализированы периоперационные результаты профилактики нарушений ритма сердца у 186 больных ИБС с прогностически значимыми формами тахиаритмий после реконструктивных операций на коронарном бассейне, результаты 153 операций прямой хирургической реваскуляризации миокарда у больных ИБС, дополненных, вследствие диффузного стенотически-окклюзионного поражения артериального русла сердца, процедурой коронарной



эндартерэктомии. Также был проведен сравнительный анализ результатов профилактики гнойно-раневых осложнений у 180 оперированных больных ИБС с низким сердечным выбросом.

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии Башкирского государственного медицинского университета (г.Уфа), на базе отделения сосудистой хирургии ГБУЗ Республиканского кардиологического центра (г.Уфа), на базе НИИ органической химии УНЦ РАН (г.Уфа), на базе НИИ биохимии и генетики УНЦ РАН (г.Уфа). Все клинические и лабораторные исследования соответствуют положениям Хельсинской Декларации по вопросам биомедицинской этики. Описание дизайна исследования и статистическая обработка данных проведены в соответствии с национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» GCP. Для этих клинических исследований были получены:

- информированные согласия пациентов;
- положительное заключение локального этического комитета ГБОУ ВПО БГМУ;
- положительное заключение Управления Росздравнадзора по Республике Башкортостан №1103-117/13 о соответствии данного клинического исследования нормам Федерального закона №61 «Об обращении лекарственных средств» от 12/04/2010.

Исследование клинической эффективности аллапинина и гепарина у оперированных больных ИБС не противоречит IV фазе клинических исследований ФЗ -№61 «Об обращении лекарственных средств».

#### **4.1. Характеристика группы оперированных больных ИБС с тахиаритмиями**

В исследование были включены оперированные пациенты, имевшие в анамнезе документально подтвержденные эпизоды фибрилляции предсердий (пароксизмальная и персистирующая формы ФП) или желудочковую экстрасистолию высоких градаций (IV-V по классификации Lown B. и Wolf M. (1971г.) в модификации Ryan M.(1975г.)). Именно эта категория оперированных пациентов с ИБС, по нашему анализу, имеет высокий риск возникновения тахиаритмий в послеоперационном периоде. Желудочковые экстрасистолии высоких градаций считаются факторами риска внезапной смерти аритмического генеза.

Из исследования исключались:

- пациенты с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями, суправентрикулярными экстрасистолиями, так как эти виды аритмий принято считать прогностически незначимыми;
- пациенты с перманентной формой фибрилляции предсердий;
- пациенты с размерами предсердий, превышающими границы нормы;
- пациенты с явлениями ишемической кардиомиопатии и снижением контрактильности миокарда левого желудочка сердца ( $ФВ \leq 40\%$ );
- пациенты с имеющимися тромбами в предсердиях или в левом желудочке сердца;
- пациенты с аневризмой левого желудочка;
- пациенты с поражением клапанного аппарата сердца;
- пациенты с недостаточностью кровообращения ПБ-III стадии (по классификации Образцова-Стражеско-Василенко);

- пациенты с дисфункцией щитовидной железы и с сопутствующими заболеваниями, при которых требовалось назначение средств, влияющих на хронотропную функцию сердца (сердечные гликозиды, симпатомиметические и психотропные средства).

Исследование по изучению эффективности различных антиаритмических схем в периоперационном периоде у больных ИБС с ТА после коронарного шунтирования проводилось в период с 2004 по 2009 годы.

В основу этого исследования вошли 186 больных ИБС, исходно имевших в анамнезе указанные выше формы тахиаритмий. Всем им предстояла операция коронарного шунтирования. Возраст обследуемых больных колебался в границах от 38 до 71 года, средний возраст составил  $55,8 \pm 5,3$ . Лиц мужского пола было 172 человек, женского пола – 14 человек.

Постинфарктный кардиосклероз был отмечен у 128 пациентов. Один инфаркт миокарда перенесли 85 больных, два инфаркта миокарда- 34 пациента, три инфаркта миокарда - 9 человек.

На фоне нестабильной стенокардии оперировано 6 пациентов. Функциональный класс стабильной стенокардии по классификации Канадского общества кардиологов (CCS) [92] составил  $3,01 \pm 0,23$ . Функциональный класс недостаточности кровообращения по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) –  $2,29 \pm 0,57$ .

Из сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия отмечена у 140 (75,3%) пациентов, сахарный диабет диагностирован у 3 (1,6%) больных.

По данным коронарографии поражение одного коронарного сосуда выявлено у 12 (6,5%) больных (рисунок 28);

- двухсосудистое поражение- у 49 больных (26,3%);

- трехсосудистое поражение - у 125 пациентов (67,2%).

Среднее количество пораженных артерий составило  $2,61 \pm 0,6$ .

Гемодинамически значимое поражение передней межжелудочковой артерии диагностировано у 89,9% больных, огибающей артерии - у 77,1% и правой коронарной артерии - у 84% пациентов.

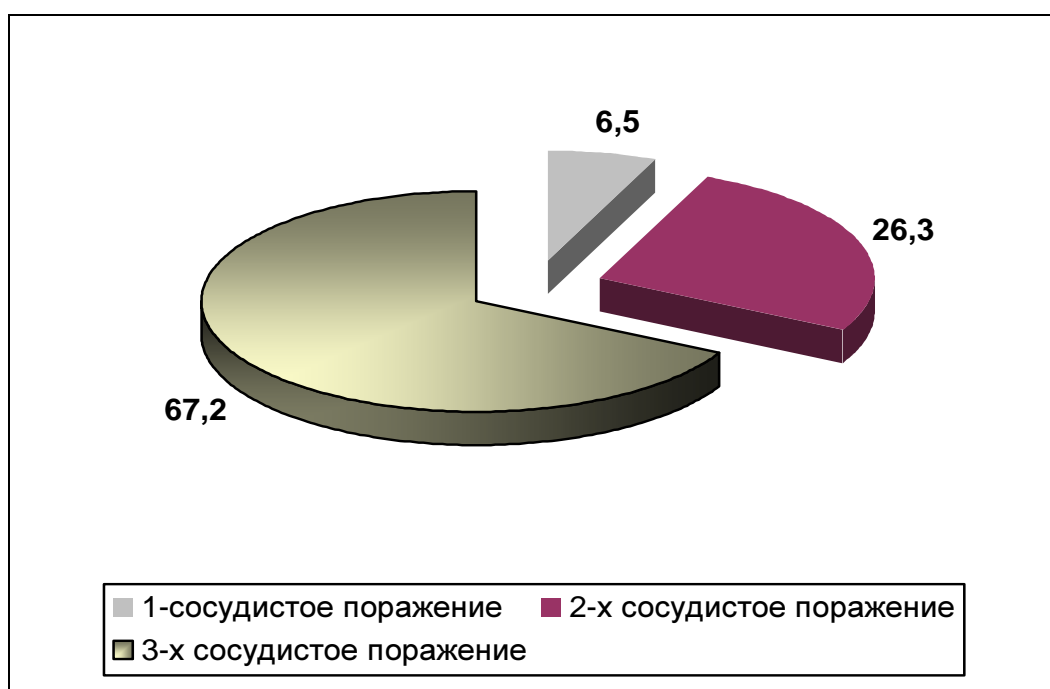


Рис. 28. Распределение больных по количеству пораженных артерий (%).

Показаниями к оперативному лечению служили следующие критерии:

- выраженные стенозы коронарных артерий по данным коронарографии;
- наличие у больного клинических проявлений стенокардии.

Средняя продолжительность операции составила  $237,23 \pm 61,2$  минут.

Под искусственным кровообращением хирургическая реваскуляризация миокарда была проведена у 183 (98,4%) пациентов. Трое больных оперировано в условиях “off pump”. Средняя продолжительность

искусственного кровообращения составила  $88,36 \pm 26,01$  минут, а среднее время окклюзии аорты -  $56,83 \pm 16,81$  минут.

Среднее количество сформированных дистальных анастомозов в расчете на одного больного (индекс шунтирования) составило  $2,77 \pm 0,46$ . Левая внутренняя грудная артерия в качестве кондуита использовалась у 182 пациентов (97,8%). У двух больных, в виду варикозной деформации стволов большой подкожной вены, использовались лучевые артерии. У четырех больных коронарное шунтирование сочеталось с каротидной эндартерэктомией, вследствие сопутствующего критического стеноза сонных артерий.

#### **4.1.1. Структура группы оперированных больных ИБС с тахиаритмиями**

Отбор в клинические группы производился на основе вышеуказанных критериев исключения из исследования. В зависимости от имеющегося исходного вида тахиаритмии, параллельно были сформированы две клинические группы, в которые вошли 186 пациентов. В первую группу вошли 93 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (группа 1). Вторую группу составили 93 пациентов с имеющейся желудочковой экстрасистолией IV -V градаций по Lown-Wolf-Ryan (группа 2). Всем пациентам предстояла операция коронарного шунтирования.

Далее, в зависимости от вида предполагаемой профилактической медикаментозной антиаритмической терапии, все пациенты каждой группы отбирались в три подгруппы (рис.29).

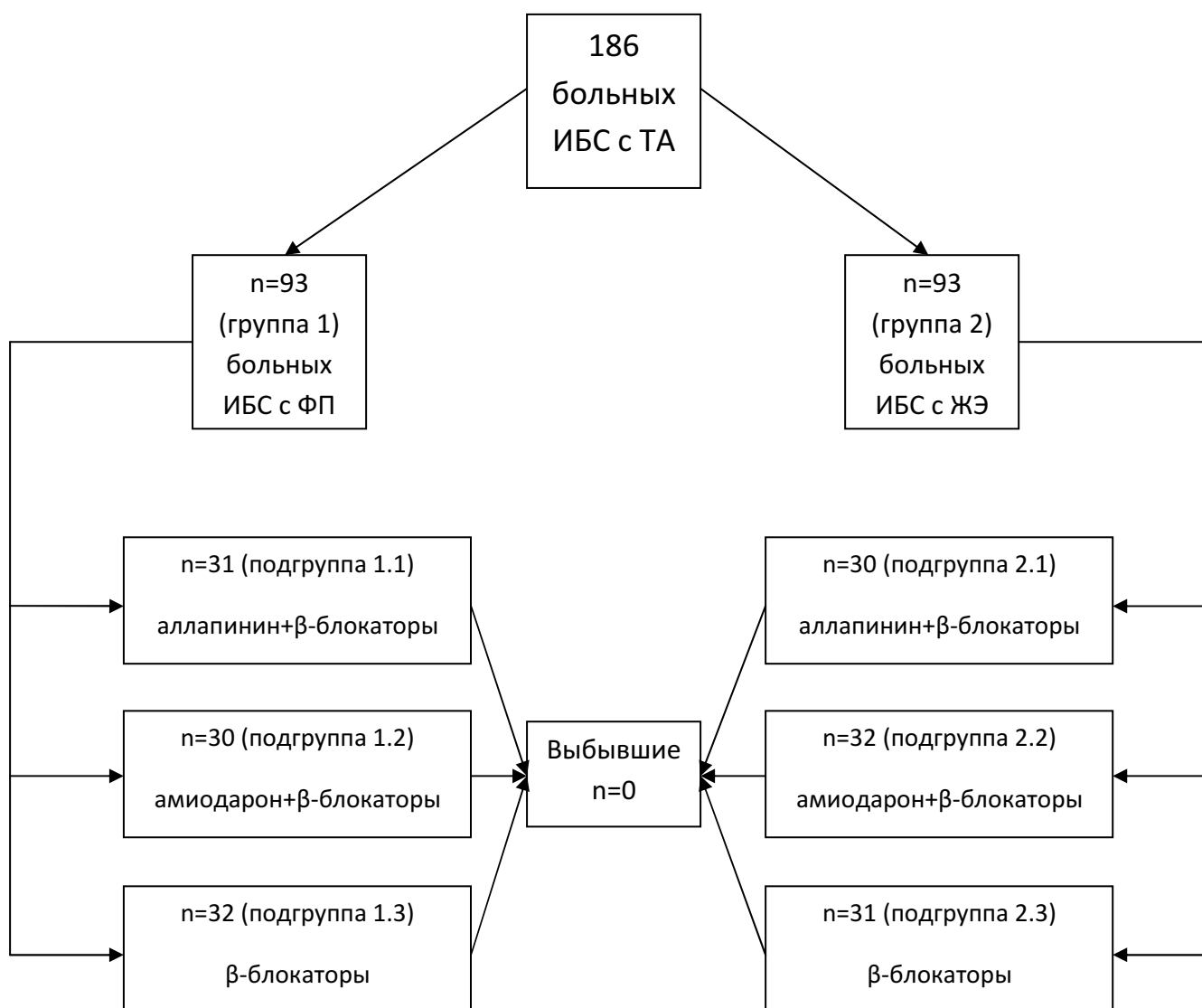


Рис.29 Структура оперированных больных ИБС с ТА.

Группа 1, подгруппа 1 (1.1) - 31 пациентов, получавших с профилактической целью в периоперационном периоде аллапинин и β-блокаторы;

Группа 1, подгруппа 2 (1.2) - 30 пациентов, получавших в периоперационном периоде с этой же целью амиодарон и β-блокаторы;

Группа 1, подгруппа 3 (1.3) - 32 пациентов, получавших с профилактической целью в периоперационном периоде β-блокаторы в качестве монотерапии.

Группа 2, подгруппа 1 (2.1) - 30 пациентов, получавших с профилактической целью в периоперационном периоде аллапинин и  $\beta$ -блокаторы;

Группа 2, подгруппа 2 (2.2) - 32 пациентов, получавших в периоперационном периоде с этой же целью амиодарон и  $\beta$ -блокаторы;

Группа 2, подгруппа 3 (2.3) - 31 пациентов, получавших с профилактической целью в периоперационном периоде  $\beta$ -блокаторы в качестве монотерапии.

Отбор пациентов в группы 1.1; 1.3; 2.1 и 2.3 производился конвертной рандомизацией. В группы 1.2 и 2.2 попали больные с исходно подобранной схемой приема амиодарона, так как терапия этим препаратом требует кумуляции.

Распределение больных по полу в исследуемых группах было следующим образом: группа 1.1- М 27/ Ж 3 (90%/10%); группа 1.2- 28/2 (93,3%/6,7%); группа 1.3- 31/1(96,9%/3,1%); группа 2.1- 28/2(93,3%/6,7%); группа 2.2- 32/0(100%); группа 2.3- 28/3(90,3%/9,7%).

Сравниваемые группы и подгруппы больных были сопоставимы по возрасту, полу, функциональному классу стенокардии и сердечной недостаточности, наличию постинфарктного кардиосклероза, тяжести поражения коронарных артерий, основным морфофункциональным показателям сердца. Эти данные подробно представлены на рисунке 30 и в таблицах 3, 4, 5, 6.

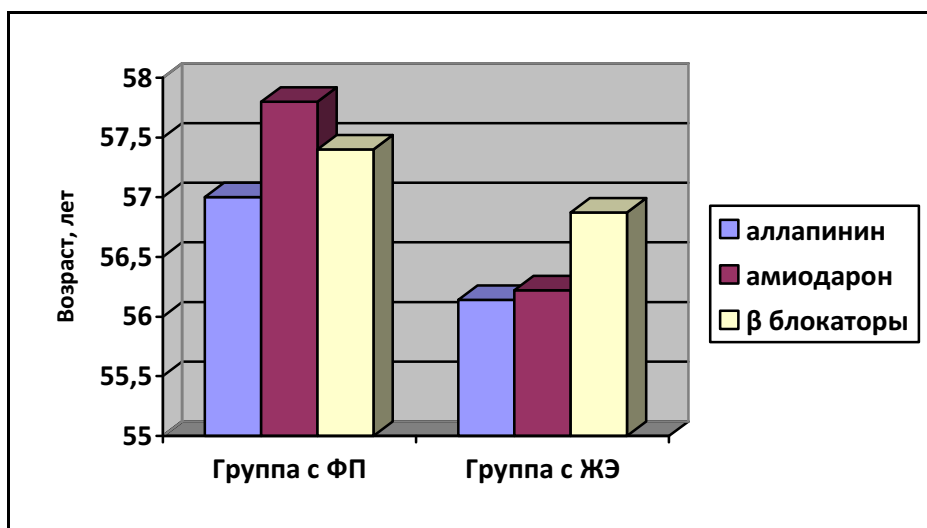


Рис.30. Значение среднего возраста у оперированных больных с ТА в клинических группах и подгруппах ( $p>0,05$ ).

Сравнительный статистический парный анализ выявил отсутствие достоверных различий по сравниваемому критерию в клинических группах и подгруппах ( $p>0,05$  по методу Манна-Уитни).

Таблица 3

Значение функционального класса стенокардии в клинических группах и подгруппах оперированных больных с ТА

Показатели	подгруппа 1 (аллапинин)	подгруппа 2 (амиодарон)	подгруппа 3 (β блокаторы)
Группа 1 (с ФП)	3,00±0,26	3,00±0,00	3,03±0,31
Группа 2 (с ЖЭ)	3,00±0,00	3,00±0,25	3,00±0,26

Сравнительный статистический парный анализ выявил отсутствие достоверных различий по сравниваемому критерию в клинических группах и подгруппах ( $p>0,05$  по методу  $\chi^2$ ).



Таблица 4

Анализ постинфарктного кардиосклероза, степени ХСН и сопутствующих заболеваний у исследуемых больных с ТА

Показатели	Группа 1 (с фибрилляциями предсердий) n 93			Группа 2 (с желудочковой экстрасистолией) n 93		
	аллапинин	амиодарон	β блокаторы	аллапинин	амиодарон	β блокаторы
Постинфарктный кардиосклероз	19 (61,3%)	23 (76,7%)	25 (78,1%)	24 (80,0%)	21 (65,6%)	23 (74,2%)
Артериальная гипертензия	25 (80,6%)	23 (76,7%)	22 (68,8%)	22 (73,3%)	25 (78,1%)	25 (80,6%)
Сахарный диабет	2(6,5%)	-	-	1(3,3%)	-	1(3,2%)
ФК ХСН	2,26 ±0,51	2,40 ±0,72	2,25 ±0,57	2,30 ±0,47	2,19 ±0,54	2,32 ±0,54

Сравнительный статистический парный анализ выявил отсутствие достоверных различий по сравниваемому критерию в клинических группах и подгруппах ( $p > 0,05$  по методу  $\chi^2$ ).

Таблица 5

Основные морфофункциональные показатели сердца в исследуемых клинических группах больных с ТА

Показатели	Группа 1 (с ФП) n 93			Группа 2 (с ЖЭ) n 93		
	аллапинин	амиодарон	β блокаторы	аллапинин	амиодарон	β блокаторы
КДР лж, см	5,30 ±0,73	5,29 ±0,35	5,31 ±0,53	5,47 ±0,70	5,39 ±0,56	5,26 ±0,71

Продолжение таблицы 5

КСР лж, см	3,65 ±0,80	3,61 ±0,45	3,62 ±0,60	3,63 ±0,64	3,75 ±0,64	3,67 ±0,64
ЛП, см	4,04 ±0,49	3,84 ±0,56	3,88 ±0,35	3,88 ±0,44	3,75 ±0,44	3,90 ±0,49
ПП, см	4,43 ±0,46	4,38 ±0,16	4,59 ±1,31	4,21 ±0,54	4,12 ±0,29	4,40 ±0,68
ФВ, %	54,58 ±10,02	53,0 ±9,32	56,97 ±8,21	53,0 ±9,26	56,41 ±8,67	55,81 ±7,71
УО, мл	79,00 ±14,49	78,04 ±12,79	79,18 ±17,22	80,67 ±13,36	82,84 ±15,91	76,10 ±19,92
ПЖ, см	2,22 ±0,38	2,26 ±0,30	2,12 ±0,34	2,21 ±0,26	2,28 ±0,18	2,07 ±0,43

Нами был проведен сравнительный парный анализ в клинических группах и подгруппах. По результатам исследований статистически значимых отличий выявлено не было ( $p > 0,05$  по методу Манна-Уитни).

Таблица 6

Варианты поражения коронарных артерий по данным коронарографии  
в группах больных с ТА

Показатели	Группа 1.1	Группа 1.2	Группа 1.3	Группа 2.1	Группа 2.2	Группа 2.3
Поражение одной артерии, %	7,69	0	11,63	6,67	5,55	5

Продолжение таблицы 6

Поражение двух артерий, %	23,08	23,33	25,58	13,33	38,89	30
Поражение трех артерий, %	69,23	76,67	62,79	80	55,56	65
Среднее количество пораженных артерий	2,61 ±0,67	2,73 ±0,58	2,56 ±0,67	2,77 ±0,43	2,53 ±0,62	2,61 ±0,62
Бассейн ПМЖА, %	89,74	86,67	81,40	83,33	80,50	85
Бассейн ОА, %	71,80	66,67	60	70	66,67	70
Бассейн ПКА, %	71,80	76,67	74,42	76,67	72,22	75

Среднее количество дистальных анастомозов на одного больного (индекс шунтирования) у пациентов группы 1.1 составило  $2,68 \pm 0,70$ ;

-группы 1.2 -  $2,70 \pm 0,53$ ;

-группы 1.3 -  $2,72 \pm 0,68$ ;

-группы 2.1 –  $2,87 \pm 0,35$ ;

-группы 2.2 -  $2,88 \pm 0,71$ ;

-группы 2.3 -  $2,87 \pm 0,72$ .

Частота использования левой внутренней грудной артерии в исследуемых группах больных с ТА показана на рисунке 31.

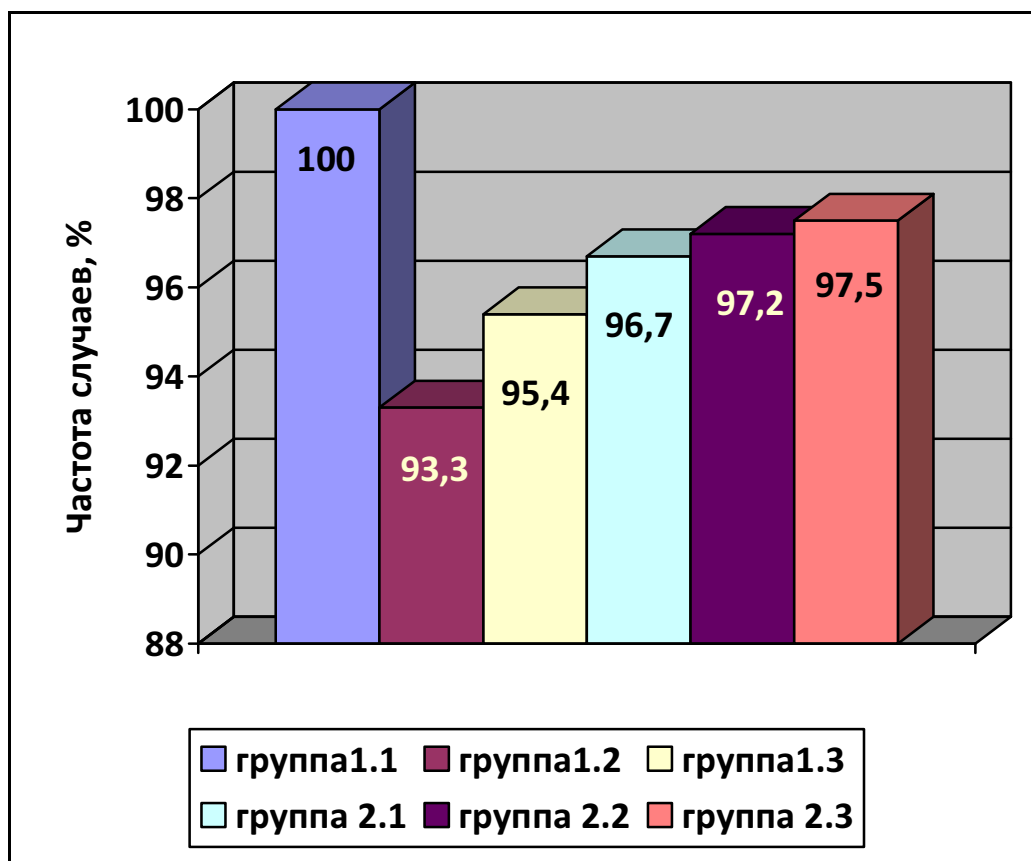


Рис.31. Частота использования левой ВГА в клинических группах больных с ТА.

Вследствие диффузного стенотически-окклюзионного поражения коронарного бассейна и отсутствия условий для адекватного восстановления кровоснабжения ишемизированного миокарда у 10 пациентов была произведена процедура эндартерэктомии из венечных артерий (табл.7).

Таблица 7

#### Коронарная эндартерэктомия у больных с ТА

Клинические группы	Количество больных
Группа 1.1	N 2 (ПКА)
Группа 1.2	N 2 (ПКА-1; ПМЖА и ПКА-1)

Продолжение таблицы 7

Группа 1.3	N 1 (ПКА-1)
Группа 2.1	N 2 (ПКА-1; ПКА и ПМЖА-1)
Группа 2.2	-
Группа 2.3	N 3 (ПКА-2; ПКА и ПМЖА-1)

Подавляющее большинство оперативных вмешательств в каждой клинической подгруппе осуществлялось под искусственным кровообращением (рисунок 32).

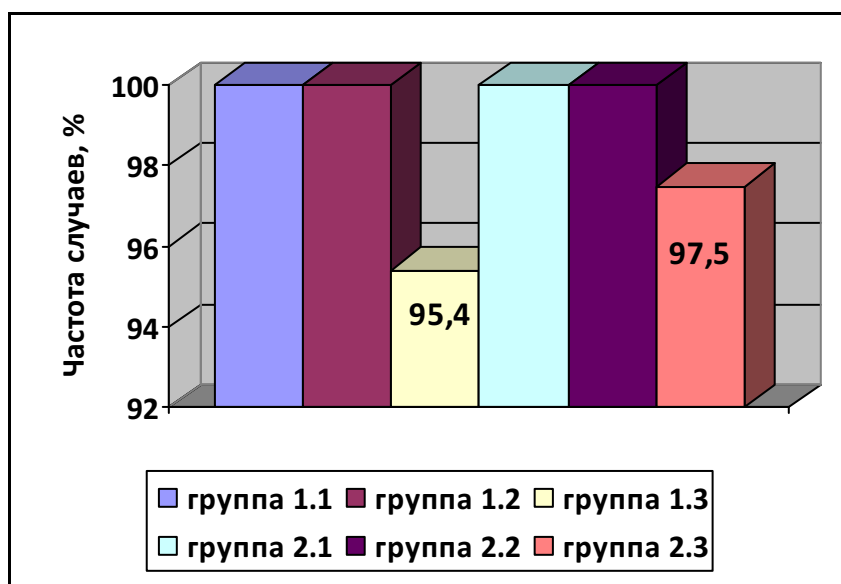


Рис.32. Операции в условиях ИК в клинических группах больных с ТА.

Таблица 8

Время искусственного кровообращения и окклюзии аорты в исследуемых клинических группах больных с ТА

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

В таблице 8 представлены данные о времени искусственного кровообращения и пережатия аорты.

При попарном сравнении двух независимых величин статистически достоверных различий между клиническими группами и подгруппами нами обнаружено не было (табл.9).

Таблица 9

Сравнительный анализ сопоставимости клинических групп и подгрупп оперированных больных ИБС с тахикардиями (значение p по методам Манна-Уитни и  $\chi^2$ )

Признак / Группы	1.1 vs 1.2	1.2 vs 1.3	1.1 vs 1.3	2.1 vs 2.2	2.1 vs 2.3	2.2 vs 2.3
Возраст	0,71085 p=0,47717	0,14841 p=0,88201	-0,105894 p=0,91566	0,17834 p=0,85845	-0,29647 p=0,76687	-0,37199 p=0,70990
Пол	p=0,6404	p=0,5160	p=0,2708	p= 0,1376	p=0,6683	p=0,0714
ПИКС	p=0,1948	p= 0,8908	p= 0,1455	p= 0,2048	p= 0,5898	p= 0,4588
Артериальная гипертензия	p= 0,7044	p= 0,4850	p= 0,2782	p= 0,6597	p= 0,4972	p= 0,8048
Сахарный диабет	p= 0,1572	-	p= 0,1442	p= 0,2978	p= 0,9812	p= 0,3058
ФК стенокардии	0,00000 p=1,00000	-0,56826 p=0,56986	-0,440054 p=0,65989	0,00000 p=1,00000	0,00000 p=1,00000	0,00000 p=1,00000
ФК ХСН	-0,78467 p=0,43264	0,77023 p=0,44116	0,000000 p=1,00000	0,78869 p=0,43029	0,00000 p=1,00000	-0,78863 p=0,43033
КДР лж	-0,76053 p=0,44693	0,62374 p=0,53279	-0,232448 p=0,81619	0,28235 p=0,77767	1,37133 p=0,17027	1,27443 p=0,20251
КСР лж	-0,46839 p=0,63950	0,34453 p=0,73044	0,015197 p=0,98787	-0,78109 p=0,43475	0,18756 p=0,85122	0,70525 p=0,48065
ПЖ	-0,43152 p=0,66609	1,65163 p=0,09861	1,101524 p=0,27066	-1,31548 p=0,18835	1,14493 p=0,25224	1,67455 p=0,09402
ЛП	1,04625 p=0,29544	0,03129 p=0,97503	1,132064 p=0,25760	1,01614 p=0,30956	-0,23391 p=0,81505	-1,03846 p=0,29905
ПП	-0,04260 p=0,96602	1,04273 p=0,29707	0,589154 p=0,55575	0,04260 p=0,96602	-0,40815 p=0,68316	-0,58479 p=0,55869

Продолжение таблицы 9

ФВ	0,66454 p=0,50634	-1,60628 p=0,10821	-0,772683 p=0,43971	-1,25855 p=0,20819	-1,00079 p=0,31693	0,42045 p=0,67415
УО	0,43255 p=0,66534	-0,09906 p=0,92109	0,353838 p=0,72346	0,208194 p=0,66440	0,93197 p=0,35135	1,21399 p=0,22475
Кол-во пораженных артерий	-0,80511 p=0,42075	1,20832 p=0,22692	0,394601 p=0,69313	1,55482 p=0,11998	0,89586 p=0,37032	-0,62529 p=0,53177
Индекс шунтирования	0,32329 p=0,74647	-0,65272 p=0,51393	-0,299967 p=0,76420	-0,42421 p=0,67141	-0,39257 p=0,69463	0,01670 p=0,98667
Время ИК	-0,90122 p=0,36747	-0,64526 p=0,51875	-0,844749 p=0,39825	0,04331 p=0,96545	-1,55972 p=0,11882	-1,53668 p=0,12437
Время окклюзии Ao	-1,37386 p=0,16948	-0,62538 p=0,53172	0,344767 p=0,94479	1,08338 p=0,27864	-0,58838 p=0,55627	-1,67806 p=0,09333

\*В ячейках, где расчет значений p проводился по методу Манна-Уитни, первой строчкой является значение Z. Для  $\chi^2$  значение df=1.

Антиаритмическая терапия начиналась за 7-8 дней до операции и в течение 10-12 дней послеоперационного периода.

Метопролол (Корвитол «Берлин-Хеми/Менарини Фарма», Эгилок «ОАО Фармацевтический завод ЭГИС») назначался в стандартной дозировке 50-100 мг (под контролем показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений) на весь госпитальный период.

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.

Амиодарон (Кордарон «Санофи Винтроп Индустрия» 200 мг) назначался в таблетках по общепринятой схеме. Начиная с 600 мг в сутки



(по 1 таблетке 3 раза в день), в течение семи-восьми дней, а затем по 400 мг (по 1 таблетке 2 раза в день) в течении семи дней. Далее 200 мг в сутки в течении пяти дней с перерывом на два дня до выписки из стационара. Если тахиаритмия не купировалась основным препаратом, то применялась комбинация аллапинина с амиодароном или, по показаниям, электроимпульсная терапия. На момент выписки у всех больных был синусовый ритм.

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 тахиаритмий по данным клинического осмотра, холтеровского мониторирования ЭКГ и ежедневных ЭКГ. Безопасность антиаритмического препарата «Аллапинин» контролировалась по увеличению длительности комплекса QRS. Удлинение его более чем на 50% от исходного не наблюдалось ни у одного больного.

## **4.2. Результаты профилактики тахиаритмий у оперированных больных ИБС**

Назначение аллапинина и амиодарона начиналось за 7-8 дней до операции и продолжалось в течение 10-14 дней послеоперационного периода. Аллапинин пациенты получали в суточной дозе 75 мг (по одной таблетке три раза в день) до операции и по 1-1,5 таблетке после операции. Выраженных побочных явлений при приеме этого препарата, требующих его отмены, нами отмечено не было.

Амиодарон назначался в таблетках по общепринятой схеме. Начиная с 600 мг в сутки (по 1 таблетке 3 раза в день) в течение семи дней, а затем по 400 мг (по 1 таблетке 2 раза в день) в течении семи дней. Далее 200 мг в сутки в течении пяти дней с перерывом на два дня до выписки из стационара. На момент выписки у всех больных был синусовый ритм. Безопасность антиаритмического препарата «Аллапинин» контролировалась по увеличению длительности комплекса QRS. Удлинение его более чем на 50% от исходного не наблюдалось ни у одного больного. Безопасность применения амиодарона контролировалась по интервалу QT.

Все пациенты до- и после операции получали стандартную медикаментозную терапию, включающую в себя:

- дезагрегантные препараты;
- антикоагулянты прямого действия;
- $\beta$ -блокаторы;
- ингибиторы АПФ;
- статины;

-нитраты короткого и пролонгированного действия, по необходимости;

- препараты калия и магния;
- антибиотикотерапия;
- отхаркивающие средства (по показаниям);
- аналгетики.

За исследуемые критерии были приняты данные клинического осмотра, суточного мониторирования ЭКГ в течение 3 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 пароксизмов тахиаритмий по данным клинического осмотра, холтеровского мониторирования ЭКГ и ежедневных ЭКГ.

Осложнения в послеоперационном периоде возникли у 17 (9,1%) больных. Послеоперационный инфаркт миокарда диагностирован у 5 (2,7%) больных. По поводу повышенного поступления крови по дренажам повторно были оперированы 4 больных (2,2%). Плеврит (чаще левосторонний) осложнил течение послеоперационного периода у 7 (3,8%) больных, перикардит - у 1 пациента (0,5%). Летальных случаев не было.

#### **4.2.1 Сравнительная эффективность антиаритмиков в отношении фибрилляции предсердий**

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

В послеоперационном периоде эпизоды ФП возникли у 54 больных группы 1 (n 93). Проведенный анализ частоты возникновения эпизодов ФП показал, что последние чаще регистрировались на вторые-третьи сутки послеоперационного периода. Частота их возникновения представлена на рисунке 33.

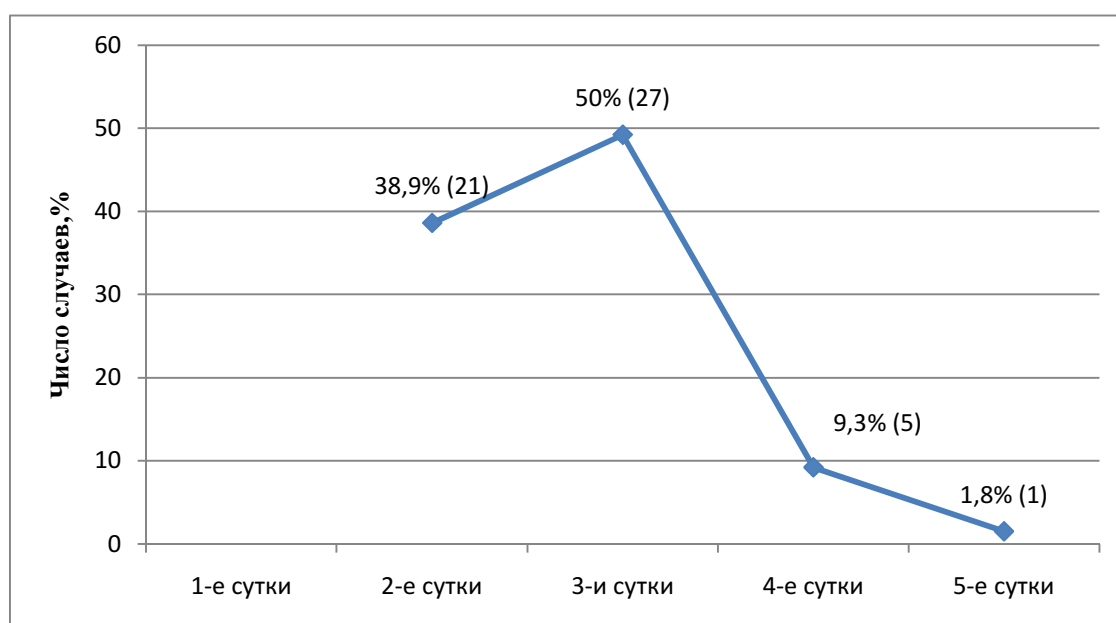


Рис.33. Частота возникновения эпизодов ФП в раннем послеоперационном периоде

Средняя частота желудочковых сокращений при эпизодах ФП в группе аллапинина составила  $122 \pm 5,3$  удара в минуту, в группе амиодарона -  $126 \pm 5,3$  ударов в минуту, в группе  $\beta$ -блокаторов -  $128 \pm 4,3$  ударов в минуту. Средняя частота сердечных сокращений после восстановления синусового ритма на фоне терапии  $\beta$ -адреноблокаторами составила  $68 \pm 4,7$  ударов в минуту, при приеме кордарона -  $70 \pm 4,4$  ударов в минуту, при назначении аллапинина -  $72 \pm 7,3$  ударов в минуту.

В течение 24 часов с момента возникновения эпизода ФП синусовый ритм был восстановлен у всех пациентов. Для этого использовались: - внутривенная инфузия кордарона в дозе 450-600 мг;

- инфузия препаратов калия и магния;
- одновременное назначение амиодарона и аллапинина;
- кардиоверсия.

На момент выписки у всех больных сохранялся стойкий синусовый ритм. Эффективность препаратов по предупреждению эпизодов фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде коронарного шунтирования представлена на рисунке 34 ( $p < 0,05$ ).

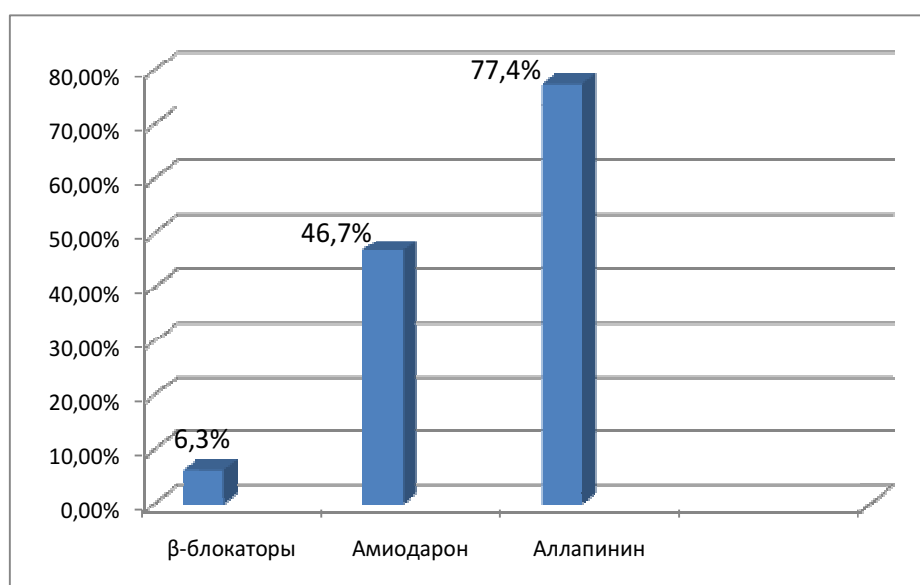


Рис.34. Эффективность профилактической антиаритмической терапии в группе оперированных больных с ФП.

Достоверность различий эффективности изученных схем медикаментозной терапии в отношении ФП представлена в таблице 10.

Таблица 10

Достоверность эффективности различных схем антиаритмической терапии в клинических группах оперированных больных с ФП.

Показатель	1.1 vs 1.2	1.1 vs 1.3	1.2 vs 1.3
Достоверность	$\chi^2=6,14; df=1$ $p=0,0132$	$\chi^2=32,91; df=1$ $p<<0,0001$	$\chi^2=13,21; df=1$ $p=0,0003$

Сравнительный статистический парный анализ выявил достоверные различия по сравниваемым критериям в клинических группах больных ( $p<0,05$  по методу  $\chi^2$ ).

Таким образом, в группе больных, принимавших в периоперационном периоде только  $\beta$ -блокаторы, эпизоды ФП возникли у 30 (93,8%) пациентов. В группе больных, дополнительно принимавших с профилактической целью амиодарон, эпизоды ФП в послеоперационном периоде сохранились у 16 (53,3%) пациентов. В группе пациентов, принимавших аллапинин в сочетании с  $\beta$ -блокаторами, эпизоды ФП, несмотря на увеличение дозы препарата, сохранились у 7 больных (22,6%). Сравнительный статистический анализ выявил достоверно большую эффективность терапии аллапинином в отношении ФП по сравнению с другими антиаритмиками.

#### **4.2.2 Сравнительная эффективность антиаритмиков в отношении желудочковой экстрасистолии.**

Антиаритмический препарат считался неэффективным при сохранении в периоперационном периоде, несмотря на проводимую профилактическую терапию, парных мономорфных и полиморфных желудочковых экстрасистол, групповых желудочковых экстрасистол, эпизодов ЖТ.

Во всех группах пациентов, принимавших аллапинин и амиодарон, в послеоперационном периоде при суточном мониторинге ЭКГ наблюдалось уменьшение общего числа желудочковых экстрасистол в сутки и снижение их градации по классификации Lown-Wolf-Ryan. У 6 человек в группе аллапинина и 4 человек в группе амиодарона на фоне приема антиаритмического препарата желудочковая эктопическая активность не регистрировалась совсем. В группе пациентов, получавших только  $\beta$ -блокаторы, достоверного снижения числа желудочковых экстрасистол после операции не отмечалось. Динамика градации желудочковой экстрасистолии в послеоперационном периоде на фоне проводимых профилактических антиаритмических схем представлена на рисунках 35,36,37. На представленных иллюстрациях наглядно показано, что наибольшая положительная динамика градаций ЖЭ наблюдается в группе больных, которые принимали аллапинин в сочетании с  $\beta$ -блокаторами. Наименьшая динамика градаций ЖЭ наблюдалась при изолированном приеме  $\beta$ -блокаторов.

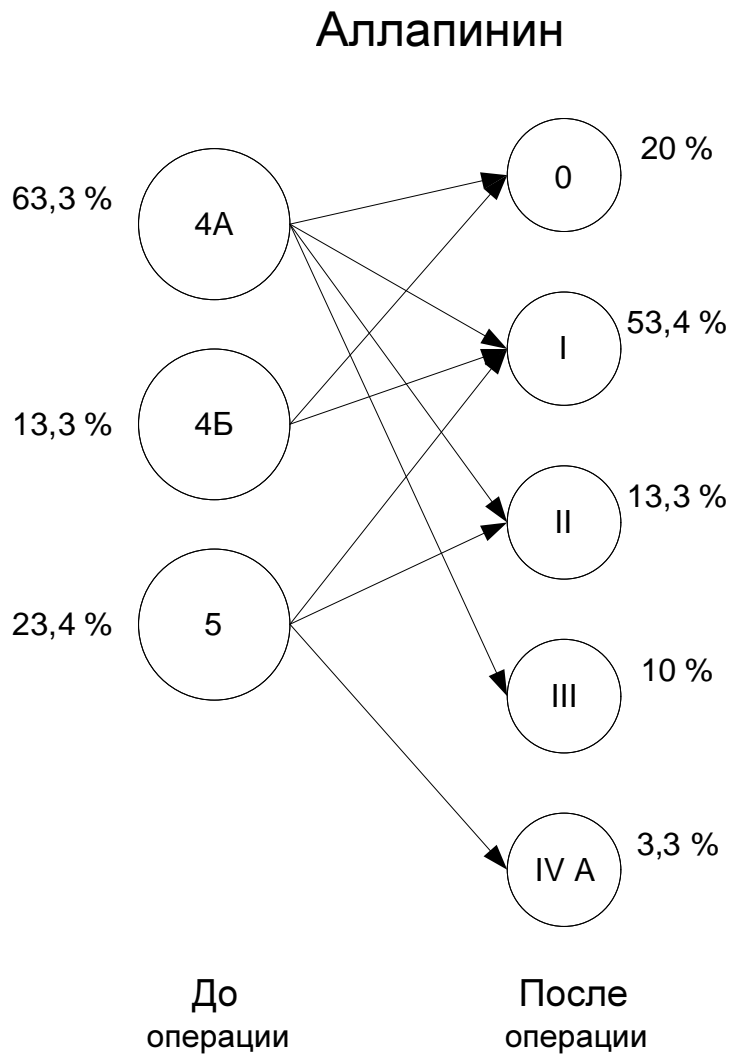


Рис.35. Динамика градации желудочковой экстрасистолии на фоне профилактического приема аллапинина.



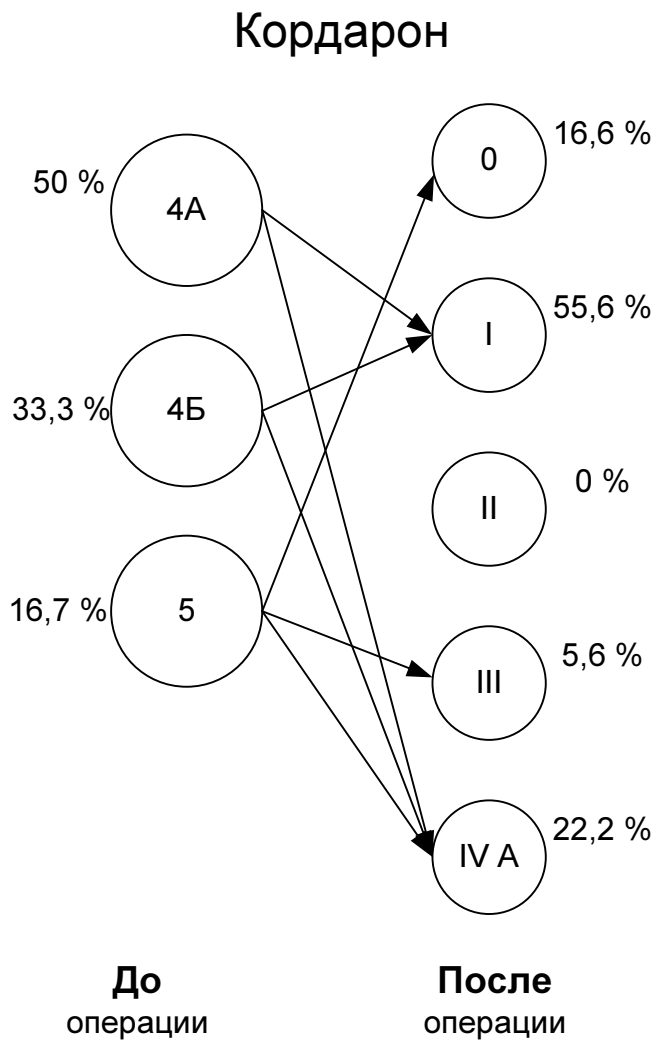


Рис.36. Динамика градации желудочковой экстрасистолии на фоне профилактического приема кордарона.

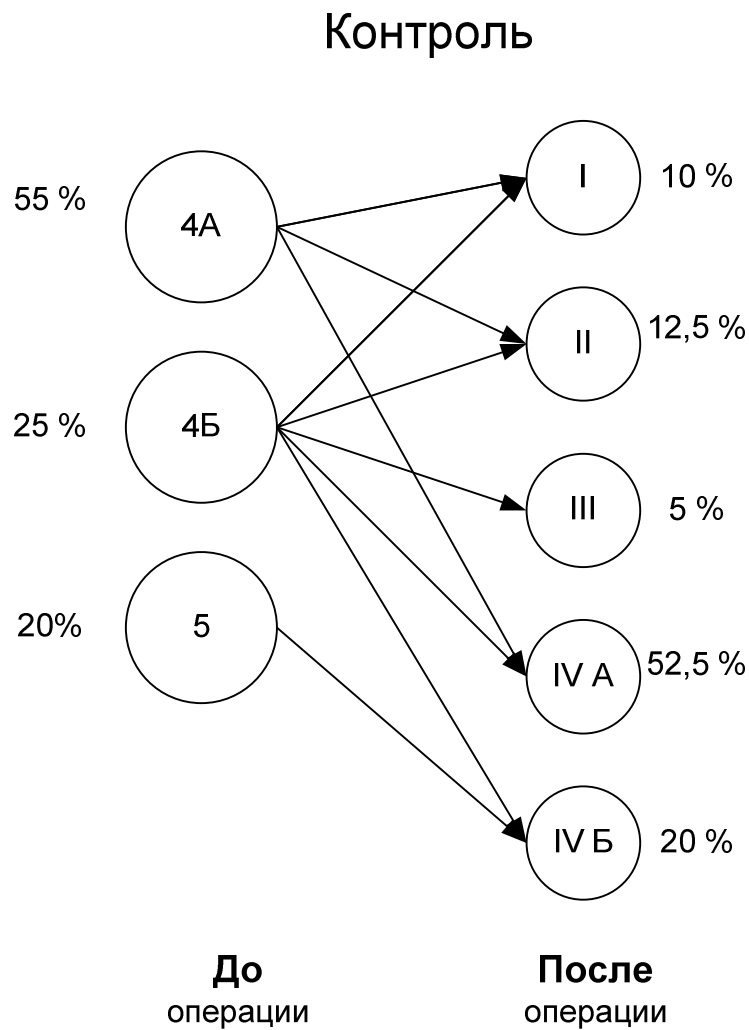


Рис.37. Динамика градации желудочковой экстрасистолии на фоне базисной терапии  $\beta$ -блокаторами.

Суммарная эффективность препаратов по предупреждению желудочковых экстрасистол высоких градаций в послеоперационном периоде коронарного шунтирования представлена на рисунке 38.



Рис.38. Эффективность профилактической антиаритмической терапии в группе оперированных больных с ЖЭ высоких градаций ( $p < 0,05$ ).

Достоверность различий эффективности изученных схем антиаритмической терапии в отношении ЖЭ представлена в таблице 11.

Таблица 11

Достоверность эффективности различных схем антиаритмической терапии в клинических группах оперированных больных с ЖЭ

Показатель	2.1 vs 2.2	2.1 vs 2.3	2.2 vs 2.3
Достоверность	$\chi^2 = 4,74; df=1$ $p=0,0295$	$\chi^2 = 32,08; df=1$ $p << 0,0001$	$\chi^2 = 17,28; df=1$ $p << 0,0001$

Сравнительный статистический парный анализ выявил достоверные различия по сравниваемым критериям в клинических группах больных ( $p < 0,05$  по методу  $\chi^2$ ).

В итоге, в группе больных, принимавших в периоперационном периоде только  $\beta$ -блокаторы, ЖЭ высоких градаций сохранились у 23 (74,2%) пациентов. В группе больных, принимавших с профилактической целью амиодарон в сочетании с  $\beta$ -блокаторами, ЖЭ высоких градаций сохранились у 7 (21,9%) пациентов. В группе пациентов, принимавших комбинацию аллапинин с  $\beta$ -блокаторами, ЖЭ высоких градаций сохранились у 1 (3,3%) пациента. Применение антиаритмической схемы с аллапинином у оперированных пациентов с ЖЭ высоких градаций оказалось достоверно более эффективным по сравнению с другими антиаритмиками.

Таким образом, сравнительный анализ результатов клинического применения вышеуказанных антиаритмических препаратов у оперированных больных ИБС с тахиаритмиями 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 нашим данным частота их возникновения в послеоперационном периоде у больных, получавших только базисную терапию  $\beta$ -блокаторами, составила 93,8% и 74,2% соответственно. Изолированное применение  $\beta$ -блокаторов, в качестве базовой антиаритмической терапии, недостаточно эффективно.

Проведенный сравнительный статистический анализ эффективности антиаритмических схем в отношении каждого вида нарушений ритма сердца показал, что каждая из них была более выражена в отношении желудочковых экстрасистолий. Фибрилляции предсердий были более устойчивы к проводимой антиаритмической терапии. Аллапинин предупреждал возникновение эпизодов ФП у 77,4% пациентов, амиодарон – у 46,7%, изолированные  $\beta$ -блокаторы – у 6,3%. В отношении подавления желудочковой эктопической активности все исследуемые антиаритмические препараты проявляли более высокую эффективность, подтвержденную сравнительным статистическим анализом. Сравнительная эффективность каждой исследуемой антиаритмической схемы в отношении указанных форм тахикардий и степень их достоверности представлены на рисунке 39 и в таблице 12.

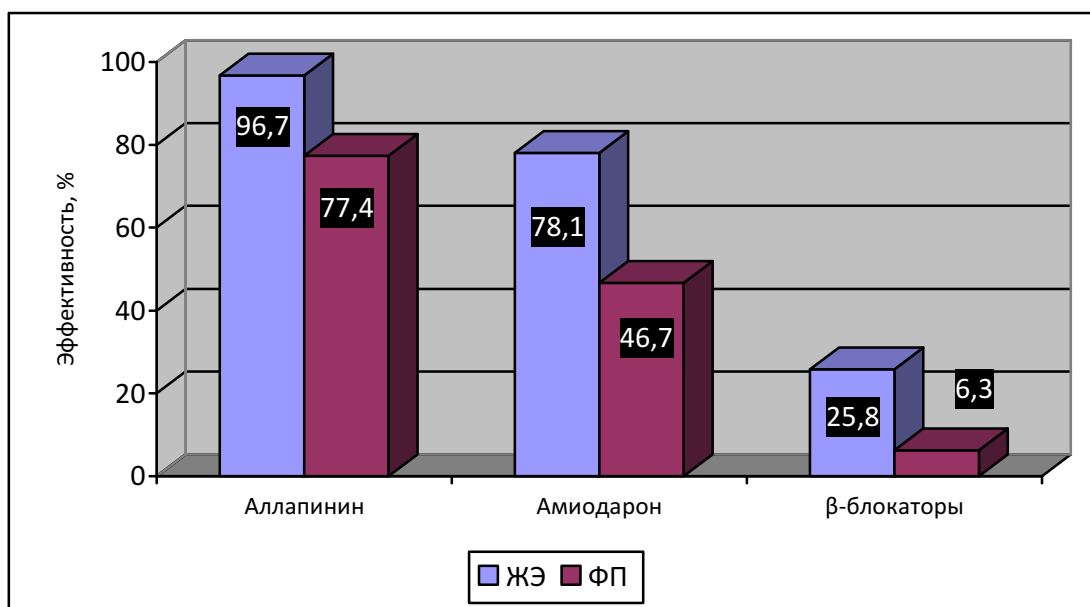


Рис.39. Сравнительная эффективность каждого антиаритмического препарата в отношении ФП и ЖЭ.

Таблица 12

Степень достоверности сравнительной эффективности антиаритмиков  
между ФП и ЖЭ

Подгруппы	1.1 vs 2.1	1.2 vs 2.2	1.3 vs 2.3
Степень достоверности	$\chi^2 = 4,96; df=1$ $p= 0,0260$	$\chi^2 = 6,57; df=1$ $p= 0,0104$	$\chi^2 = 4,51; df=1$ $p= 0,0337$

Таким образом, по результатам клинического изучения сравнительной эффективности вышеуказанных антиаритмических схем было установлено, что госпитально- контролируемое профилактическое назначение коротким курсом сочетания аллапинина и  $\beta$ -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. У пациентов с высоким прогностическим риском возникновения тахиаритмий, рекомендовано превентивно назначать профилактическую антиаритмическую терапию на весь периоперационный период.

При клиническом использовании аллапинина в лечении отдельных форм нарушений ритма сердца следует руководствоваться теми методическими рекомендациями, которые выработаны в настоящее время для этого класса антиаритмических препаратов.

### **4.3. Характеристика групп больных после коронарного шунтирования с коронарной эндартерэктомией**

Исследование по изучению эффективности разработанного метода профилактики тромботических осложнений после операции коронарного шунтирования с процедурой эндартерэктомии из венечных артерий проводилось в период с 2005 г. по 2010 г.

В группу исследования вошли 153 пациента, которым вследствие диффузного поражения сосудистого артериального русла сердца и невозможностью адекватного восстановления кровоснабжения ишемизированной области миокарда, операция коронарного шунтирования была дополнена процедурой эндартерэктомии из коронарных артерий. Все пациенты после выписки продолжали наблюдаться в поликлинике при Республиканском кардиологическом диспансере.

Возраст оперированных больных был от 37 до 77 лет и в среднем составил  $56,86 \pm 7,86$  лет. Среди них мужчин было 144 (94,1%), женщин- 9 (5,9%).

Клинический диагноз был установлен на основании анализа клинико-анамнестических данных, результатов дополнительных методов обследования. Всем больным проводили клинико-лабораторное обследование, включающее стандартный кардиологический, неврологический осмотр, лабораторные тесты, в том числе исследование коагулограммы и агрегационных свойств крови.

Для исключения интракардиальной патологии использовали критерии, разработанные Hanna & Furlan (1995), включающие: патология камер сердца, патология клапанов сердца, источники парадоксального эмболизма.

Допускалось наличие неосложненной ишемической болезни головного мозга в виде хронической недостаточности мозгового кровообращения 1- 2 степени по классификации А.В.Покровского (1979г.) [58].

Исключение больных из данного исследования проводили на основании:

- анализа анамнестических данных для выявления ревматического и других неишемических видов поражения сердца;

- клинического осмотра больных для выявления признаков декомпенсации основного и сопутствующих заболеваний, выявления грубого неврологического дефицита, вследствие, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения;

- результатов трансторакальной эхокардиографии для выявления септальных дефектов, сниженной сократительности миокарда левого желудочка сердца ( $ФВ \leq 40\%$ ) [59], выраженной регургитации по клапанному аппарату сердца из-за ревматических и неревматических поражений;

- результатов каротидного и транскраниального ультразвукового дуплексного сканирования, компьютерной томографии головного мозга для исключения окклюзионного поражения сонных артерий, декомпенсации внутримозгового кровообращения и наличия обширных органических очагов в веществе головного мозга.

В качестве скрининг-метода при отборе больных на операцию всем пациентам была проведена коронароангиография в стандартных проекциях.



Таким образом, в этом клиническом исследовании участвовали 153 пациента, которым было произведено 153 операции прямой хирургической реваскуляризации миокарда в сочетании с эндартерэктомией из коронарных артерий.

Причиной заболевания у всех больных был атеросклероз. Давность заболевания от момента появления первых симптомов ишемической болезни сердца и выявления стенозирующе-окклюзионного поражения венечных артерий до госпитализации составила от 1 года до 10 лет.

Сроки наблюдения в отдаленном послеоперационном периоде составили 3 месяцев до 5 лет.

У всех пациентов в дооперационном периоде было выявлено значимое гемодинамическое диффузное стенотически-окклюзионное поражение коронарных артерий (рисунки 14, 15). Всем больным была выполнена операция коронарного шунтирования в сочетании с процедурой эндартерэктомии из пораженных артерий, в виду отсутствия адекватных условий для наложения микрососудистого анастомоза.

Все 153 оперированных больных в зависимости от способа выполненной эндартерэктомии из венечных артерий были рандомизированно (конвертным способом с дополнительным «ослеплением» светонепроницаемым материалом) поделены на две группы (рис.40). Контрольную группу составили 76 оперированных больных (группа 1), которым эндартерэктомия была выполнена традиционным способом [5, 6, 8, 25, 26].

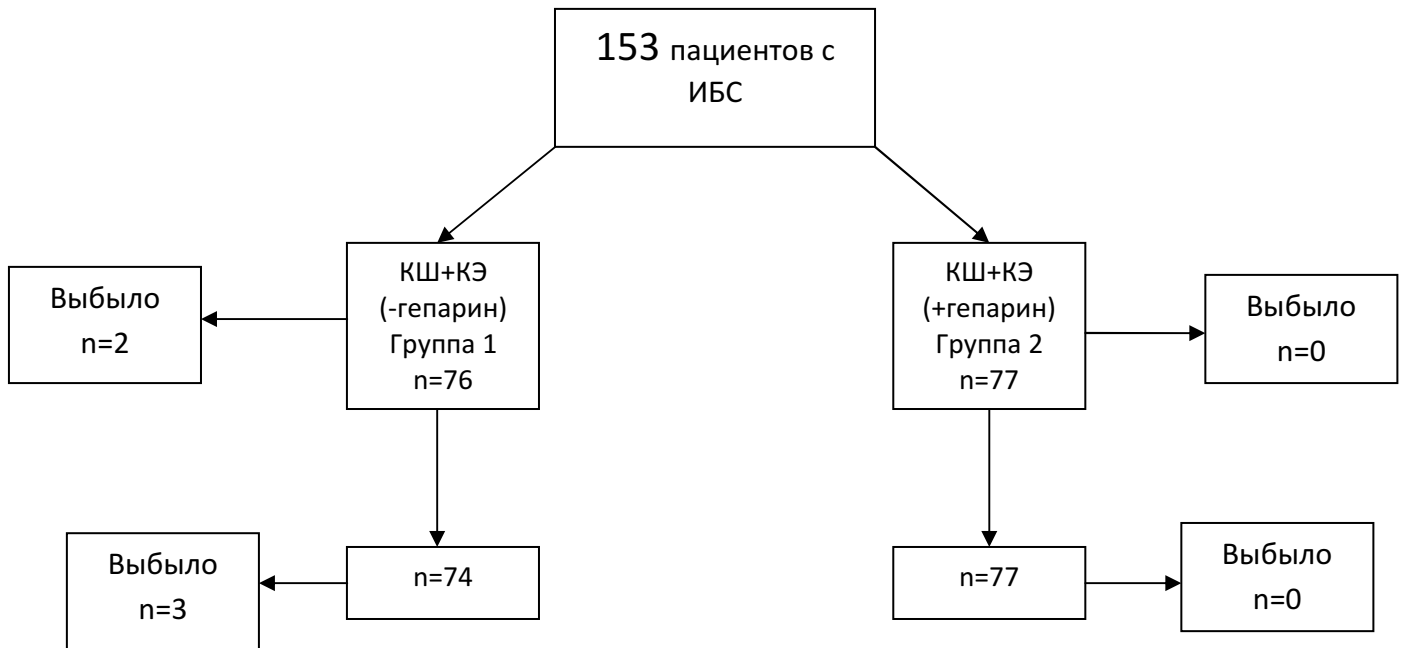


Рис.40. Структура больных ИБС после КШ с КЭ.

Клиническая апробация разработанного метода интраоперационной профилактики ранних тромботических окклюзий деэндоотелизированных коронарных артерий была проведена у 77 больных (группа 2) с диффузным стенотически-окклюзионным поражением венечных артерий (патент РФ № 2446831 от 08.11.2010г.).

Клинические характеристики этих двух групп больных представлены в таблице 13.

Таблица 13

Характеристика клинических групп больных, перенесших КШ с КЭ.

Показатели	Клинические группы		Достоверность
	Группа 1 (- гепарин) n = 76	Группа 2 (+ гепарин) n = 77	

Продолжение таблицы 13

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%)	$\chi^2=0,00$ ; $df=1$ $p=0,9764$

При парном сравнении двух независимых величин с помощью теста Манна-Уитни и  $\chi^2$ , статистически достоверных различий между клиническими группами нами обнаружено не было.

У всех больных был определен функциональный класс стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов [92].

Сопутствующие заболевания у больных в исследуемых группах представлены в таблице 14.

Таблица 14

Сопутствующие заболевания в клинических группах больных,  
перенесших КШ и КЭ

Сопутствующие заболевания	Клинические группы		Достоверность
	Группа 1 (- гепарин) n =76	Группа 2 (+ гепарин) n= 77	

Продолжение таблицы 14

Артериальная гипертензия	58 (76,3%)	56 (72,7%)	$\chi^2=0,26$ ; $p=0,6106$ ; $df=1$
Сахарный диабет	8 (10,5%)	6 (7,8%)	$\chi^2=0,34$ ; $p=0,5576$ ; $df=1$
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	10 (13,2%)	5 (6,5%)	$\chi^2=1,92$ ; $p=0,1657$ ; $df=1$
Стенотическое поражение других магистральных артериальных бассейнов	35 (46,1%)	36 (46,8%)	$\chi^2=0,01$ ; $p=0,9308$ ; $df=1$
Варикозное расширение вен нижних конечностей	3 (3,9%)	5 (6,5%)	$\chi^2=0,50$ ; $p=0,4793$ ; $df=1$

Сравнительный анализ клинических групп по сопутствующим заболеваниям не выявил статистически достоверных различий.

Для определения сопоставимости групп по морфофункциональным критериям сердечно-сосудистой системы мы провели сравнительный анализ этих показателей в обеих клинических группах, результаты которого представлены в таб. 15.

Таблица 15

Морфофункциональные показатели сердечно-сосудистой системы в  
клинических группах больных, перенесших КШ и КЭ

Показатели	Клинические группы		Достоверность
	группа 1 (-гепарин) n =76	группа 2 (+ гепарин) n =77	
КДР ЛЖ, см	5,26±0,49	5,24±0,60	U=2559,0 Z=0,5501 p=0,5822
КСР ЛЖ, см	3,63±0,65	3,67±0,64	U=2562,0 Z=0,2609 p=0,7940
ЛП, см	3,95±0,54	3,99±0,51	U=2536,5 Z=0,3618 p=0,7174
УО, мл	76,45±17,35	77,33±14,30	U=2638,0 Z=0,2440 p=0,8071
ФВ, %	58,18±10,54	57,57±8,14	U=2693,5 Z=0,8484 p=0,3962
Митральная регургитация (+, ++ узкой струей)	9 (11,8%)	9 (11,7%)	$\chi^2=0.00$ ; df=1 p=0,9764
СДПЖ, мм.рт.ст.	24,88±4,98	25,43±5,14	U=2594,5 Z=0,6816 p=0,4954
Стеноз сонных артерий более 70%.	13 (17,1%)	8 (10,4%)	$\chi^2=1.46$ ; df=1 p=0,2275

Был проведен сравнительный анализ различных показателей в обеих клинических группах. По результатам исследований статистически значимых отличий в группах по критериям исходного уровня выявлено не

было. Группы больных были сопоставимы по возрасту, по полу, функциональному классу стенокардии, наличию инфаркта миокарда в анамнезе и сопутствующим заболеваниям.

Во всех группах преобладающую возрастную категорию составили пациенты в возрасте 55- 65 лет.

Всем 153 больным было выполнено коронарное шунтирование, дополненное, вследствие диффузного окклюзионного поражения венечных артерий, процедурой коронарной эндартерэктомии. Подробные условия операционных вмешательств в каждой клинической группе представлены в таблице 16.

Таблица 16

Операционные условия в клинических группах больных, перенесших КШ и КЭ

Показатели	Клинические группы		Достоверность
	Группа 1 (- гепарин) n =76	Группа 2 (+ гепарин) 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

Продолжение таблицы 16

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
Эндартерэктомия из ПКА и ее ветвей	61 (80,3%)	58 (75,3%)	$\chi^2=0,30$ ; df=1 p=0,5842
Интраоперационное использование ВАБК	10 (13,2%)	2 (2,6%)	$\chi^2=5,90$ ; df=1 p=0,0151
Симультанные операции (на каротидном бассейне)	6 (7,9%)	2 (2,6%)	$\chi^2=2,17$ df=1; p=0,1411

Был проведен сравнительный анализ операционных показателей, представленных в вышеуказанной таблице. При оценке следующих критериев: время искусственного кровообращения и окклюзии аорты, артериальных бассейнов из которых производилась эндартерэктомия, количеству шунтированных артерий и другим критериям статистически значимых отличий выявлено не было. Однако, в клинической группе 1

частота случаев использования внутриаортальной баллонной контрпульсации была достоверно выше ( $\chi^2=5,90$ ;  $p=0,0151$ ).

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.

Медикаментозная терапия в до- и послеоперационном периоде в сравниваемых группах не различалась. Базисная терапия заключалась в приеме  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ (по показаниям), статинов. После операции к ним добавлялась антибиотикотерапия, инфузия препаратов калия, отхаркивающие препараты (по показаниям), антикоагулянтная терапия. 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.



#### **4.4. Клинические результаты в группах больных после коронарного шунтирования с эндартерэктомией**

Нами были проанализированы результаты оперативных вмешательств 153 пациентов, перенесших коронарное шунтирование в сочетании с процедурой эндартерэктомии из того или иного бассейна венечных артерий, в виду их диффузного стенотически-окклюзионного поражения. В одной группе больных (группа 1) коронарная эндартерэктомия была проведена традиционным способом с последующим шунтированием бассейна этой артерии. У другой группы (группа 2) больных вышеуказанная процедура на коронарных артериях была дополнена интракоронарным введением гепарина («Гепарин натрия» ОАО «Синтез», Россия) в дозе 50-100 мг (патент РФ № 2446831 от 08.11.2010г.). В остальном оперативные методики в двух группах не отличались.

Нами был проведен сравнительный анализ различных критериев послеоперационного периода в клинических группах. Достоверных различий в группах по количеству дней, проведенных в отделении реанимации, нами замечено не было (таблица 17).

В виду остро развившихся явлений сердечно-сосудистой недостаточности в условиях операционной потребовалась установка внутриаортального баллонного контрпульсатора у 10 больных (13,2%) первой группы и у 2 больных (2,6%) второй группы (рисунок 41).

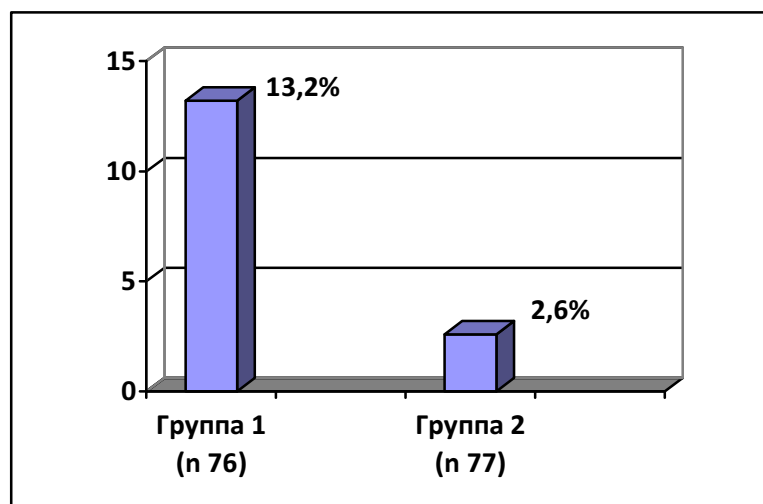


Рис.41. Частота установки ВАБК в условиях операционной у сравниваемых групп больных ( $\chi^2=5,90$ ;  $df=1$ ;  $p=0,0151$ ).

Периоперационный инфаркт миокарда был диагностирован у 14 пациентов (18,4%) первой группы, причем, у пятерых больных из них (6,6%), с летальным исходом (из которых два – на операционном столе). Во второй группе периоперационный инфаркт диагностирован у 5 пациентов (6,5%). Эти данные схематично представлены на рисунке 42.

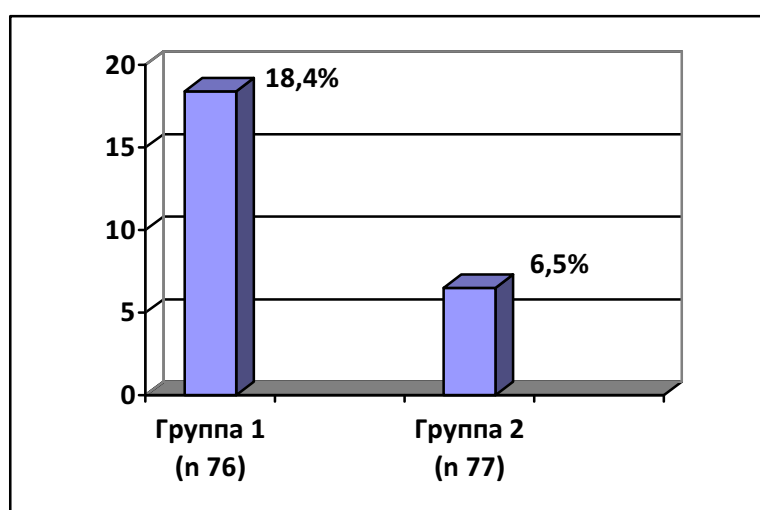


Рис.42. Частота возникновения периоперационного ИМ в сравниваемых группах больных ( $\chi^2=5,00$ ;  $df=1$ ;  $p=0,0253$ ).

Сравнительный статистический анализ выявил достоверную разницу в клинических группах больных ( $p < 0,05$ ) по количеству периоперационного инфаркта миокарда, случаев использования внутриаортальной баллонной контрпульсации, числу раневых осложнений и летальности (табл.18). Однако при сравнении числа случаев использования фармакологической инотропной поддержки в клинических группах достоверной разницы обнаружено не было.

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.

Подробно особенности послеоперационного периода представлены в таблице 17.

Таблица 17

Особенности послеоперационного периода в клинических группах больных

Показатели	Клинические группы		Достоверность
	Группа 1 (n76)	Группа 2 (n77)	
Количество дней в ОР	2,71±2,52	2,37±0,81	U=2581,0 Z=1,1312 p=0,2579

Продолжение таблицы 17

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%)	-	$\chi^2=5,24$ ; $df=1$ $p=0,0221$

Случаев послеоперационной летальности во второй группе больных не наблюдалось.

В клинических группах не наблюдалось достоверных различий значения активированного частичного тромбинового времени ( $U=1431,0$ ;  $Z=1,7969$ ;  $p=0,0723$ ) в раннем послеоперационном периоде (1-3 часа после операции). Объем дренажных кровопотерь также достоверно не различался ( $U=1587,0$ ;  $Z=0,9649$ ;  $p=0,3345$ ). Схематично это представлено на рисунке 43.

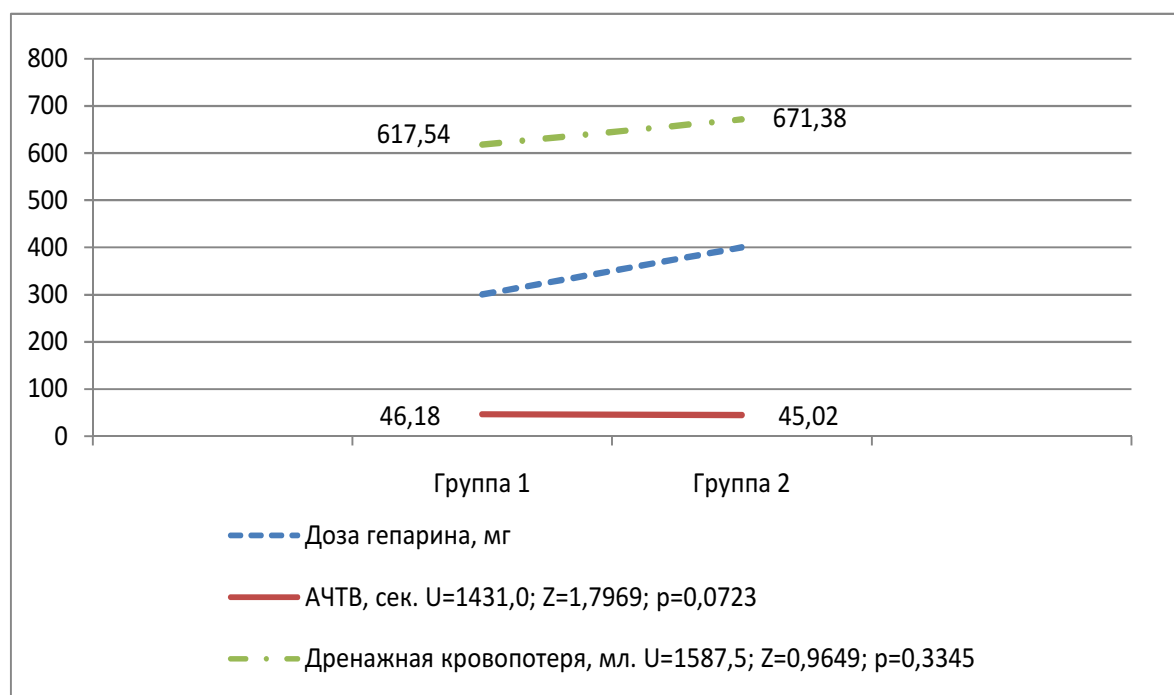


Рис. 43. Показатели АЧТВ и дренажных потерь в раннем послеоперационном периоде.

Количество раневых осложнений достоверно превысило ( $\chi^2=4,90$ ;  $p=0,0269$ ;  $df=1$ ) в первой группе оперированных больных (11,8% против 2,6%), что, по-видимому, связано с более тяжелым течением послеоперационного периода из-за развившихся явлений острой сердечно-сосудистой недостаточности. Пять больных в первой группе (6,6%) умерли (двое пациентов- на операционном столе) от фатальных нарушений ритма сердца, развившихся на фоне острого инфаркта миокарда. Во второй группе больных летальных исходов не наблюдалось. 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 ПМЖА 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. Качество жизни оценено при помощи валидизированного Сизтловского опросника стенокардии (SAQ -1990). Результаты этого опроса отображены в таблице 18.

Таблица 18

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

Показатель	Группа 1 (n =71)	Группа 2 (n =69)	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%)	-	$\chi^2=4,00$ ; $df=1$ ; $p=0,0455$

Наблюдается отчетливая тенденция к снижению количества инфарктов миокарда и смертности в отдаленном периоде во второй клинической группе больных. Однако, для адекватных выводов, эти данные необходимо сопоставлять с анализом организации послеоперационного образа жизни пациентов в обеих клинических группах. Повторная коронаро-шунтография (рис. 44) была проведена в разное время у 71 оперированных больных первой группы и у 69 больных второй группы по поводу возврата стенокардии или по добровольному согласию пациента провести контрольное исследование. У 31 (43,7%) пациентов первой группы и 14 (20,3%) пациентов второй группы наблюдалось нарушение проходимости бассейна эндартерэктомированной артерии ( $\chi^2=8,76$ ;  $p=0,0031$ ;  $df=1$ ).

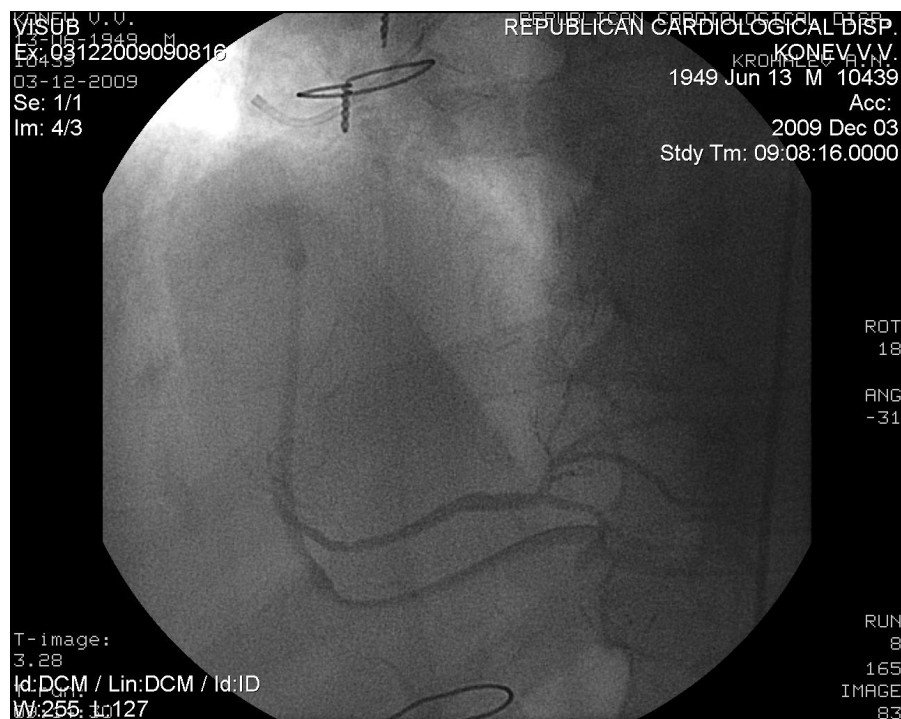


Рис.44. Коронарошунтография бассейна эндартерэктомированной артерии (с интракоронарным введением гепарина) спустя 3 года после операции.

Таким образом, сравнительный анализ клинического материала выявил следующие особенности. Коронарная эндартерэктомия представляет собой метод выбора реваскуляризации миокарда при отсутствии адекватного периферического русла в виду его диффузного стенотически-окклюзионного поражения. Эта процедура связана с повышенным риском периоперационных осложнений. По полученным данным, в группе больных с коронарным шунтированием и эндартерэктомией без интракоронарного введения гепарина (группа 1) частота периоперационного инфаркта миокарда составила 18,4%, что явилось причиной интраоперационной установки ВАБК у 13,2% больных. Но мы не наблюдали увеличения случаев необходимости фармакологической инотропной поддержки гемодинамики в раннем послеоперационном периоде у пациентов этой группы ( $p=0,2792$ ;  $\chi^2=1,17$ ;  $df=1$ ). Однако, несмотря на проводимые методы интенсивной кардиотропной терапии, летальность в этой группе больных составила 6,6%. Более тяжелый послеоперационный период послужил причиной возникновения гнойно-воспалительных раневых осложнений у 11,8% оперированных больных первой группы.

В группе больных, у которых эндартерэктомия из венечных артерий сопровождалась интракоронарным введением гепарина, отмечается более благоприятное течение периоперационного периода. Частота развития инфаркта миокарда, в сравнении с первой группой, у этой группы больных была ниже более, чем в 2,5 раза и составила 6,5% ( $\chi^2=5,00$ ;  $p=0,0253$ ;  $df=1$ ). В виду остро развившихся явлений сердечно-сосудистой недостаточности в интраоперационном периоде ВАБК был установлен только у 2,6% больных этой группы ( $\chi^2=5,90$ ;  $p=0,0151$ ;  $df=1$ ). Частота возникновения раневых осложнений в этой группе больных также была ниже более чем в четыре раза



и составила 2,6% ( $\chi^2=4,90$ ;  $p=0,0269$ ;  $df=1$ ). Летальности в этой группе больных отмечено не было. Также было отмечено отсутствие у клинических групп достоверного различия значений АЧТВ в ранние часы послеоперационного периода ( $U=1431,0$ ;  $Z=1,7969$ ;  $p=0,0723$ ). Значимого различия в объемах дренажных кровопотерь у этих групп больных также отмечено не было ( $U=1587,5$ ;  $Z=0,9649$ ;  $p=0,3345$ ). Этим самым, клинические результаты подтверждают тот факт, что эндартерэктомированная поверхность артериальной стенки сорбирует введенный гепарин. Связанный гепарин не теряет своей антикоагулянтной активности. Это проявляется в местном антитромботическом эффекте и служит причиной значимого уменьшения количества ранних тромбозов области коронарной реконструкции ( $\chi^2=5,10$ ;  $p=0,0240$ ,  $df=1$ ) и связанных с ними периоперационных осложнений.

В отдаленном послеоперационном периоде большее число опрошенных пациентов второй группы отметили значительное улучшение самочувствия, а также переносимость физической нагрузки и ходьбы в сравнении с больными из первой группы. Проведенная контрольная шунтография выявила достоверно большее число проходимых зон коронарных реконструкций после эндартерэктомии во второй группе больных. Такие же тенденции наблюдаются и в отношении количества инфарктов миокарда и смертности в клинических группах в отдаленном периоде (8,5% ИМ в первой группе против 1,4% - во второй группе ( $\chi^2=3,61$ ;  $df=1$ ;  $p=0,0574$ ), и 5,6% смертности в первой группе против отсутствия во второй группе при  $\chi^2=4,00$ ;  $df=1$ ;  $p=0,0455$ ). Полученные клинические результаты свидетельствуют о положительном профилактическом эффекте интракоронарного применения гепарина при эндартерэктомии из венечных артерий.

#### **4.5. Низкий сердечный выброс, как фактор риска гнойно-раневых осложнений**

В настоящее время хорошо отработана и согласована техника оперативных вмешательств на коронарном русле на международном и национальных уровнях. Из-за выраженной трансформации сердечно-сосудистого патоморфоза стали встречаться "неожиданные" осложнения. Так, не имеет тенденции к снижению процент гнойных осложнений у больных отягощенного профиля [9-а]. Для решения этих проблем внимание специалистов обращено в сторону выявления причинно-следственных связей в генезе периоперационных, в том числе и гнойно-раневых осложнений у больных кардиохирургического профиля.

Адекватность гемодинамики обеспечивается, главным образом, сократительной способностью миокарда и периферическим сопротивлением сосудистого русла. Повышение последнего часто сопутствует хронической сердечной недостаточности. В основе этого патологического процесса лежит снижение сократительной функции сердечной мышцы, вызванное разными причинами (нарушением метаболизма, повреждением миокарда, истощением компенсаторных возможностей, нарушением ритма сердца и др.). В результате снижения минутного объема кровотока, растет давление в сосудах малого круга кровообращения с последующим депонированием и секвестрацией крови в сосудах большого круга кровообращения. Дилатация полости левого желудочка в диастолу - один из наиболее характерных признаков ишемической кардиомиопатии (ИКМП), приводит к значительному повышению конечного диастолического давления, то есть

преднагрузки. Это наблюдается в 100% случаев, развиваясь в соответствии с компенсаторным механизмом Франка-Старлинга, во избежание критического падения сердечного выброса. Тем не менее, несмотря на компенсаторную тахикардию, сердечный индекс снижается за счет уменьшения ударного выброса, что приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления, направленного на поддержание адекватного давления и периферического кровотока в условиях сниженного ударного объема сердца, то есть происходит увеличение и постнагрузки [44-а,78-а]. Важнейшим гемодинамическим параметром, отражающим сократительную способность миокарда ЛЖ, является ФВ ЛЖ. Считается, что у лиц с сохраненной сократительной функцией ФВ ЛЖ должна составлять более 55% [78-б]. Нарушение сократительной способности 20-30% миокарда приводит к значительному ухудшению систолической функции сердца [17-а]. Выявлена прямая зависимость функционального состояния сердца от тяжести поражения коронарного русла. Нарушение коронарного кровотока ведет к снижению сократительной способности миокарда в бассейне кровоснабжения пораженной артерии [47-а]. По такому механизму развивается недостаточность кровообращения при ишемической болезни сердца.

Современное понимание патогенеза заболевания привели к формированию понятия «сердечно-сосудистого континуума», представляющего собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска до развития терминального поражения сердца с развитием ХСН и смертельного исхода.

Расширение показаний к прямой хирургической реваскуляризации миокарда привело к тому, что в структуре заболеваемости среди кандидатов на операцию увеличился процент осложненных форм ИБС, таких как обширные рубцовые изменения миокарда, сопутствующая дисфункция клапанного аппарата сердца, выраженная недостаточность кровообращения [4-а]. Также отмечается увеличение числа больных с тяжелой сопутствующей патологией: сахарным диабетом, злокачественным течением артериальной гипертонии с поражением органов-мишеней, мультифокальным атеросклерозом, почечной недостаточностью [6-а]. Среди больных ИБС пациенты со низким сократительным резервом миокарда занимают особое место, поскольку представляют собой группу высокого риска по развитию осложнений в операционном и послеоперационном периоде [150-а]. Это определяет необходимость проведения дополнительных мероприятий на этапе предоперационной подготовки по профилактике этих осложнений.

Снижение микроциркуляции в мягких тканях при явлениях сердечной недостаточности приводит к нарушению их репаративных свойств после оперативных вмешательств и активизации микрофлоры, что резко повышает риск развития раневых осложнений. Поэтому, вопрос их профилактики, при хирургическом лечении больных ИБС с низкой фракцией выброса сердца остается актуальным и в настоящее время [269-а, 282-а].

Общая схема профилактики послеоперационных инфекций в кардиохирургии включает комплекс противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий. Важными составными элементами его являются предупреждение попадания в рану микробов извне, уничтожение микроорганизмов или подавление их жизнедеятельности, резкое снижение их

численности в ране, удаление нежизнеспособных тканей, сгустков крови, патологического экссудата, являющихся питательной средой для микробов [100-а].

В современной кардиохирургии остается актуальной проблема послеоперационных осложнений, связанных с применением срединного стернотомного доступа. При этом особого внимания заслуживают развитие послеоперационного кровотечения, несостоятельности шва грудины и инфекционного процесса в тканях передней грудной стенки и средостения после срединной стернотомии [73-а]. Такие осложнения существенно влияют на исходы лечения, увеличивая срок госпитализации и летальность. Нарушения репарации костной ткани после продольной стернотомии вследствие недостаточной фиксации фрагментов грудины снижают качество жизни пациентов, затрудняют их физическую и социальную реабилитацию. Они потенциально опасны развитием серьезных гнойно-септических осложнений.

Возникновение медиастинитов отмечено после всех видов операций, выполняемых из такого доступа. Ежегодно в мире выполняется более миллиона операций на сердце с применением срединной стернотомии. Частота развития послеоперационных гнойных медиастинитов при этом находится в диапазоне 0,23-3,8% (при общем уровне раневой инфекции 1-4,3%). Летальность при передних гнойных медиастинитах, развившихся после стернотомий, составляет по данным различных исследований от 11,5 до 39,4% [92-а]. Больные, перенесшие гнойный медиастинит после операций

на сердце, имеют худшие показатели выживаемости в течение первых лет после операции.

Принадлежность больного к группе высокого риска по развитию медиастенитов требует применения дополнительных хирургических мероприятий. Не последнюю роль в профилактике раневых осложнений после срединной стернотомии, играет местная антибактериальная терапия и надежная фиксация грудины после операции. Одним из самых распространенных в настоящее время методов остеосинтеза грудины является использование стальной проволоки, основным недостатком которой - довольно частое прорезывание кости с разрушением костных пластинок и возможность интраоперационного повреждения окружающих тканей и органов [73-а]. Это явилось причиной поиска альтернативных способов фиксации рассеченной грудной кости. В настоящее время предлагаются различные методы ее остеосинтеза с использованием разнообразных материалов, в том числе из металлов с эффектом памяти формы (никелид титана). Представляет интерес оценка результатов применения каждого из этих методов для хирургической профилактики осложнений после срединной стернотомии в повседневной кардиохирургической практике.

Фактором риска послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений является применение при операциях шовных материалов с повышенной фитильностью [89-а]. Несмотря на установленное отрицательное влияние на течение раневого и репаративного процессов шелка и кетгута, они по-прежнему широко применяются по объективным и субъективным причинам. Оптимальными шовными материалами считаются

дексан, викрил, лавсан, нейлон, тефлон, капрон, фторлон и арлон. Альтернативой шовным материалам выступают полимеры. Из полимеров в практике используются такие средства для соединения тканей, как цианакриловые, коллагеновые, силиконовые и другие материалы.

В хирургической практике многих клиник Республики Башкортостан уже более пятнадцати лет применяется шовный материал "Абактолат", обладающий эффективными антибактериальными свойствами и сочетающий в себе свойства шовного материала и полимера [87-а]. Применение новых подходов к репозиции операционного доступа и поиск способа местного воздействия на раневую микрофлору у больных ИБС со сниженной фракцией выброса сердца и явлениями недостаточности кровообращения, которые формируют условия дефицита микроциркуляторного русла, позволило бы разработать профилактические приемы в хирургии ИБС.

Итак, не смотря на достигнутые успехи коронарной хирургии в нашей стране, количество больных ИБС "не охваченных" квалифицированной хирургической помощью остается значительным, что ведет к росту числа пациентов с запущенными осложненными формами этой патологии. И эта особенность не имеет тенденции к снижению. Низкая фракция выброса сердца, как один из критериев осложнения течения ишемической болезни сердца, формирует патогенез недостаточности кровообращения. Это, в свою очередь, является причиной нарушения микроциркуляции в тканях и формированию в них гипоксии. Ишемизация мягких тканей, особенно в зоне операционного доступа, создает комфортные условия для инфицирования этой области.

#### **4.6. Характеристика группы оперированных больных ИБС с низким сердечным выбросом**

Для изучения эффективности разработанного нами способа остеосинтеза грудины и применения шовного материала с антимикробным действием «Абактолат» (НПО "Башбиомед", госрегистрация № 0556/003347 ТУ-42-7424-02-093), было проведено сравнительное клиническое исследование среди отобранных 180 больных ИБС со сниженной фракцией выброса сердца, оперированных в клинике Республиканского кардиологического центра г.Уфы в период 2007 - 2011 годы. Дизайн этой клинической группы был следующим:

- фракция выброса левого желудочка сердца 40% и ниже
- наличие условий для коронарного шунтирования

Исключением из этой группы являлось:

- кардиомиопатия неишемического генеза;
- инфаркт миокарда в предыдущие 2 месяца или острое нарушение мозгового кровообращения в предыдущие 6 месяцев;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- постинфарктная аневризма левого желудочка;
- онкологические заболевания;
- тяжелая патология печени;
- тяжелая легочная патология;
- тяжелая почечная патология;
- декомпенсированный сахарный диабет;



-обострение хронических заболеваний.

Из этой стратификационной группы пациентов методом слепой рандомизации (конвертным способом с дополнительным ослеплением светонепроницаемым материалом) были сформированы две группы больных с разными методиками восстановления стернотомного доступа (рисунок 45). Критерием отбора в первую группу (контрольная группа) являлся факт репозиции краев грудины медицинской стальной проволокой, а мягких тканей грудной клетки классическим плетеным шовным материалом без антибактериальных свойств (традиционная методика). Вторая группа больных (основная группа) характеризовалась остеосинтезом грудины по разработанному нами оригинальному способу (Патент РФ №2480171 от 27.04.13) и использованием шовного материала «Абактолат» для сопоставления краев мягких тканей. Суть предложенного способа остеосинтеза грудины заключается в использовании капроновых мононитей в виде полиспассных 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.



Рис.45. Характеристика клинических групп оперированных больных ИБС с низкой фракцией выброса ЛЖ сердца.

Все пациенты при поступлении в стационар предъявляли жалобы на одышку, быструю утомляемость, ограничение физической активности, сердцебиение, отеки лодыжек, кашель. Как и в общей популяции больных атеросклерозом, в этой группе больных подавляющее большинство составляли мужчины. По данным коронарографии у всех больных выявлено

поражение двух и более коронарных артерий, в том числе стеноз ствола левой коронарной артерии был диагностирован у 66 пациентов (36,7%). У всех пациентов имелся постинфарктный кардиосклероз. Один инфаркт перенесли 132 больных (73,3%), два и более - 48 (26,7%). Отягощенная наследственность по ИБС установлена у 100 (55,6%) больных. На ЭКГ отмечались рубцовые изменения - патологический зубец Q в 104 (57,8%) случаях. Сопутствующее нарушение ритма по типу различных желудочковых экстрасистолий наблюдалось у 54 (30%) больных. Различные формы фибрилляции предсердий диагностированы у 86 (47,8%) пациентов. При проведении рентгенологических исследований органов грудной клетки кардиоторакальный индекс  $\geq 50\%$  наблюдался у всех 180 пациентов (100%), застой в малом круге кровообращения – в 78 (43,3%) случаях.

Окклюзионная патология других артериальных бассейнов (брюшной аорты, почечных артерий, артерий нижних конечностей) была диагностирована у 60 больных (33,3%), поражение сосудов головного мозга и брахиоцефальных артерий – у 28 человека (15,6%), мультифокальный атеросклероз – у 40 пациентов (22,2%). Реконструктивные вмешательства на других бассейнах выполнены у 10 (5,6%) больных. Большинство исследованных больных имели сопутствующие заболевания: гипертоническую болезнь - 136 (75,6%) человек, сахарный диабет 2 типа - 18 (10%) человек, обструктивный бронхит – 22 (12,2%) человек, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки - 18 (10%) пациентов. В качестве базисной терапии все больные обеих групп получали ингибиторы АПФ, диуретики, селективные  $\beta$ -адреноблокаторы и антиагреганты. Основные особенности клинических групп представлены в таблице 19.

Таблица 19

Основные характеристики в клинических группах больных ИБС с  
низкой фракцией выброса

Показатели	Больные ИКМП (n=180)		P
	Основная группа	Контрольная группа	
Количество	n=88	n=92	
Пол М/Ж	82 (93,2%) / 6 (6,8%)	84 (91,3%) / 8 (8,7%)	0,9512 ( $\chi^2$ )
Возраст, лет	59,2 ± 6,72	58,9 ± 6,37	0,9742 (M-U)
Давность ИБС, лет	7,7 ± 5,48	7,4 ± 5,62	0,9696 (M-U)
ФК ХСН	3,19 ± 0,62	3,22 ± 0,60	0,9721 (M-U)
Сахарный диабет	8 (9,1%)	10 (10,9%)	0,9440 ( $\chi^2$ )
Остеопороз	6 (6,8%)	4 (4,3%)	0,9592 ( $\chi^2$ )
Масса тела более 100 кг	8 (9,1%)	12 (13,1%)	0,7941( $\chi^2$ )
Возраст старше 65 лет	2 (2,3%)	2 (2,2%)	0,4943 ( $\chi^2$ )
Хроническая обструктивная болезнь легких	10 (11,4%)	12 (13%)	0,9373 ( $\chi^2$ )

При анализе морфофункциональных показателей сердца у больных в обеих клинических группах выявлены следующие особенности. Со снижением фракции выброса имеется тенденция к росту таких величин как конечный диастолический размер и объем сердца, наблюдается истончение межжелудочковой перегородки и толщины стенки левого желудочка сердца, что объясняется механизмом развития ишемической кардиомиопатии. При попарном сравнительном анализе подобных величин достоверной разницы в параметрах не найдено (таблица 20)

Таблица 20

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

	<b>ФВ, %</b>	КДР, см	КСР, см	КДО, мл	КСО, мл	ФУ, %	УО, мл	ТМЖП, см	ТЗСЛЖ, см
<b>ОГ</b>	<b>40-30%</b>	5,6±0,2 2	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
<b>КГ</b>	<b>40-30%</b>	5,7±0,2 7	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
P (M-U)		<b>0,7757</b>	<b>1,00</b>	<b>0,8734</b>	<b>0,7605</b>	<b>0,7097</b>	<b>0,8534</b>	<b>0,9277</b>	<b>0,9027</b>
<b>КГ</b>	<b>&lt; 30%</b>	5,8±0,3 2	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
<b>ОГ</b>	<b>&lt; 30%</b>	5,9±0,2 4	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
P (M-U)		<b>0,8044</b>	<b>0,5231</b>	<b>0,8539</b>	<b>0,7224</b>	<b>0,7303</b>	<b>0,8409</b>	<b>0,9250</b>	<b>0,9568</b>

Всем пациентам проведено коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. У всех больных проведена полная реваскуляризация миокарда. Одному пациенту основной группы и двум пациентам контрольной группы потребовалось выполнение процедуры эндартерэктомии из коронарных артерий в виду их диффузного стенотически-окклюзионного поражения. В качестве кондуитов использованы венозные трансплантаты и внутренняя грудная артерия *in situ*. В виду наличия признаков сердечной недостаточности с развитием синдрома малого сердечного выброса у 18,2% пациентов основной группы и 21,7%

пациентов контрольной группы была применена внутриаортальная баллонная контрпульсация, длительность которой составила в обеих клинических группах около двух суток. По этой же причине в обеих группах больных использовалась медикаментозная инотропная поддержка (дофамин, адреналин). Основные показатели периоперационного периода в клинических группах больных ИБС с низкой фракцией выброса левого желудочка сердца представлены в таблице 21.

Таблица 21

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 ( $\chi^2$ )
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)

#### **4.7. Результаты профилактики гнойно-раневых осложнений у оперированных больных ИБС с низким сердечным выбросом**

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. Несостоятельность грудины с ее переломом и прорезыванием проволочных швов наблюдалась у 8 (8,7%) больных контрольной группы. Это же осложнение, связанное с разрывом капроновой мононити, наблюдалось у 1 (1,1%) пациентов основной группы. Все случаи несостоятельности грудины были связаны с нарушением функции внешнего дыхания, возникших из-за обострения хронической обструктивной болезни легких.

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. Особенности проявлений гнойно-раневых осложнений у оперированных больных ИБС с низкой фракцией выброса представлены в таблице 22.

Летальных случаев в обеих группах больных не было. Периоперационный инфаркт миокарда зафиксирован у 4 (4,5%) пациентов основной группы и у 6 (6,5%) пациентов контрольной группы, что потребовало установки ВАБК и длительной инотропной поддержки в условиях отделения реанимации (табл. 21). У 24 (27,3%) пациентов основной группы и 30 (32,6%) пациентов контрольной группы в раннем послеоперационном периоде возникли эпизоды фибрилляции предсердий, которые были купированы медикаментозно.

Таблица 22

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

Показатели	Основная группа (n = 88)		Контрольная группа (n = 92)		Достоверность
	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					



Продолжение таблицы 22

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 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". Использование для фиксации рассеченных краев грудины эластичных капроновых полиспассных швов оказывает бережное воздействие на мягкую губчатую костную ткань грудины и вызывает ее минимальную травматизацию. Применение шовного материала с антибактериальной активностью "Абактолат" показал свою высокую профилактическую антибактериальную активность у больных ИБС с низким сердечным выбросом и высоким риском развития гнойно-раневых осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия операции прямой хирургической реваскуляризации миокарда зарекомендовали себя как надежный способ лечения ишемической болезни сердца [4,164]. Обоснованность и эффективность хирургического лечения нарушений коронарного кровообращения в сравнении с медикаментозной терапией была доказана в трех крупнейших, практически беспрецедентных, многоцентровых рандомизированных исследованиях (Veterans Administration Study - VA; European Cooperative Study; Coronary Artery Surgery Study - CASS) [153, 183, 266].

Однако, несмотря на очевидные успехи в хирургии коронарных артерий, остается ряд проблем, не нашедших своего окончательного разрешения. Это диктует необходимость дальнейшего поиска решения вопросов, связанных с профилактикой осложнений периоперационного периода хирургической реваскуляризации миокарда, что должно отразиться на ее результатах. Исходя из анализа литературы и собственного клинического опыта, нами был определен круг вопросов, наиболее актуальных на сегодняшний день для хирургии ишемической болезни сердца:

1. Высокая частота возникновения эпизодов тахикардий у больных ИБС после коронарного шунтирования, имевших в анамнезе прогностически значимые формы нарушения ритма сердца.
2. Недостаточно высокая эффективность  $\beta$ -блокаторов и амиодарона для предупреждения пароксизмов тахикардий в послеоперационном периоде.

3. Опыт применения аллапинина в практике коронарной хирургии недостаточен и малоизучен. Ограниченность его использования у пациентов с ИБС, связанная, по-видимому, со сложившимися стереотипами в отношении антиаритмических средств 1С класса.
4. Несмотря на свою распространенность, процедура коронарной эндартерэктомии остается фактором риска высокой частоты послеоперационных тромботических осложнений венечных артерий.
5. Отсутствие в литературе данных о возможности интракоронарного применения гепарина для местной профилактики тромбозов при процедуре коронарной эндартерэктомии.
6. Отсутствие четких данных о механизме взаимодействия гепарина с дезнотелизированной поверхностью артериальной стенки.
7. Отсутствие данных об изменении антикоагулянтной активности гепарина, связанного со структурами сосудистой стенки.
8. Высокий риск развития гнойно-раневых осложнений у оперированных больных ИБС с низким сердечным выбросом.

Эти проблемы, не нашедшие окончательного решения на страницах специальной литературы, определили главные направления нашего исследования.

Как уже отмечалось ранее, классификация Vaughan-Williams (1971г.) имеет определенный недостаток – условное деление препаратов на классы и подклассы, основанное лишь на знаниях о влиянии препаратов на один тип ионных каналов или рецепторов, тогда как подавляющему большинству из них не свойственна абсолютная избирательность действия. В настоящее время считается, что селективная коррекция функционального состояния

определенного канала не имеет преимуществ по сравнению со способностью антиаритмиков модифицировать свойства многих каналов, вовлеченных в патофизиологию конкретных нарушений ритма сердца. Химическая природа антиаритмических препаратов, входящих в IC класс, очень разнообразна и, следовательно, их фармакологические свойства и биохимические эффекты тоже очень разнообразны. Многоцентровые исследования CAST I и CAST II [307, 308], проведенные в 1989 г. и 1992 г., опирались на опыт применения антиаритмических препаратов энкаинид, флекаинид и этмозин. Аллапинин в этих исследованиях не участвовал и имел существенно меньшую доказательную базу, так как его клиническое изучение в нашей стране пришлось именно на период публикаций CAST, результаты которых априори распространились и на этот препарат. С другой стороны, мета-анализы этих же исследований показали, что препараты этого класса эффективны в малых дозах и в виде коротких курсов, и это сопровождается улучшением прогноза у пациентов с органическим поражением миокарда. А если эти препараты даются в комбинации с  $\beta$ -блокаторами, то риск аритмогенной смерти уменьшается, то есть нивелируется негативный эффект.

Клинические изучения аллапинина, проводимые в 80-х годах XX столетия во Всесоюзном кардиологическом научном центре (г.Москва) выявили следующие факты в отношении больных с органическим поражением миокарда. У больных острым инфарктом миокарда в первые трое суток заболевания аллапинин при внутривенном введении (30 мг) вызывает увеличение ЧСС, снижение среднего АД и достоверное снижение на 6-10% общего периферического сосудистого сопротивления. При этом ударный индекс не изменяется [111]. У больных с застойной сердечной

недостаточностью при внутривенном введении аллапинина отмечаются кардиодепрессивные эффекты, проявляющиеся снижением ударного и минутного выброса, а также среднего АД. При приеме аллапинина внутрь (1,2 мг/кг в сутки) у больных без признаков сердечной недостаточности обнаруживается умеренное вазодилатирующее действие препарата при отсутствии кардиодепрессивных эффектов [53]. У больных с сердечной недостаточностью I-IIА стадии аллапинин (75 мг/сут) вызывает уменьшение конечного диастолического и конечного систолического размеров левого желудочка и даже несколько увеличивает фракцию выброса левого желудочка. У больных с сердечной недостаточностью IIБ-III стадии влияние препарата на размеры левого желудочка мало выражено, а фракция выброса левого желудочка незначительно снижается [113]. Аллапинин высокоэффективен в подавлении желудочковой эктопической активности. Это действие проявляется в отношении, как общего числа желудочковых эктопических сокращений, так и эктопических сокращений высоких градаций, прежде всего "пробежек" неустойчивой желудочковой тахикардии [63, 68, 93, 97, 98, 110]. У больных с прогностически благоприятными желудочковыми аритмиями в условиях непродолжительного (недели) курсового лечения препарат проявляет антиаритмический эффект, оцениваемый при 24-часовом холтеровском мониторинге, более чем в 60% случаев. При этом лишь в 2,8% случаев отмечено проаритмическое действие препарата в виде учащения экстрасистолии. Результаты длительного лечения таких больных указывают на стойкое сохранение антиаритмического действия препарата и малое число поздних неблагоприятных эффектов.

Специфичность взаимодействия антиаритмического средства с теми или иными ионными каналами связана с особенностями его влияния на протекание ионных токов, и способностью корректировать электрофизиологические процессы кардиомиоцитов, а также обуславливать возможные побочные эффекты (в частности, аритмогенность). К настоящему времени установлено, что аритмогенные эффекты антиаритмических препаратов 1С обусловлены нарушением внутрисердечной проводимости (удлинение комплекса QRS) и возникновением жизнеугрожающей желудочковой тахикардии. Это связано с блокадой быстрых  $\text{Na}^+$ -каналов и антагонистическим влиянием на  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы. Однако, в литературе имеются данные об антагонистическом влиянии флекаинида и пропафенона на потенциал-зависимые  $\text{K}^+$ -каналы, в частности  $\text{K}_{\text{v}}11.1$  (hERG, human *Ether-à-go-go*-Related Gene) [275]. Отметим, что результаты исследования CAST заставили пересмотреть тактику лечения больных с нарушениями ритма сердца и существенно ограничили использование антиаритмиков 1С класса. Априори подобные ограничения коснулись и применения аллапинина, несмотря на то, что данный препарат не исследовался в CAST I и CAST II. В настоящее время не изучено взаимодействие аллапинина с различными типами  $\text{K}^+$ -каналов, не известны молекулярные мишени препарата, что диктует необходимость углубленного изучения механизмов действия этого лекарственного средства.

На основании этого, в настоящей диссертационной работе было проведено изучение влияния аллапинина на экспрессию генов-мишеней различных ионных каналов кардиомиоцитов крыс. Уровень мРНК генов-мишеней может предопределять изменения в числе работающих ионных

каналов, что, в свою очередь, приводит к изменению интенсивности протекания ионных токов. В результате сравнительной оценки экспрессии 84 генов у опытных (аконитиновая аритмия/аллапинин) и контрольных (аконитиновая аритмия/физиологический раствор) животных нами 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. На основании этого исследования мы заключили, что аллапинин по характеру влияния на быстрые  $\text{Na}^+$  ионные каналы является антиаритмическим препаратом 1С класса, но по влиянию на другие ионные каналы не имеет схожих свойств с представителями этого класса. В соответствии с полученными нами результатами, можно предположить о способности аллапинина оказывать активирующее влияние на ионные  $\text{K}^+$ -,  $\text{Ca}^{2+}$ - каналы и процессы продукции ацетилхолина, чего не наблюдается у других представителей этого класса. По-видимому, это является фактором, обуславливающим безопасность применения этого препарата у больных с органическими поражениями миокарда. Выявленное нами комплексное влияние аллапинина на уровень мРНК генов ионных каналов, формирующих различные ионные токи, позволяет обосновать основы фармакодинамических особенностей препарата и определить направление последующих углубленных электрофизиологических исследований. Возможно, результаты проведенных исследований могут определить безопасность и перспективность клинического применения отечественного

антиаритмического препарата аллапинин у больных с органическим поражением миокарда.

В клиническую основу настоящей диссертационной работы положены результаты комплексного обследования 339 больных ИБС, которым было произведено 339 операций коронарного шунтирования. Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии Республиканского кардиологического диспансера (г. Уфа) в период с 2004 г. по 2010 г., а после выписки продолжали наблюдаться в поликлинике при Республиканском кардиологическом диспансере.

Показаниями к оперативному лечению служили следующие критерии:

- выраженные стенозы основных стволов коронарных артерий по данным коронарографии;
- наличие у больного клинических проявлений стенокардии.

Для оценки эффективности антиаритмических схем было отобрано 186 пациентов с ИБС, в анамнезе которых имелись прогностически значимые формы тахиаритмий: пароксизмальная и персистирующая формы фибрилляции предсердий и желудочковая экстрасистолия IV-V классов по классификации Lown B. и Wolf M. (1971) в модификации Ryan M.(1975).

В свою очередь, выбранные 186 пациентов с исходными тахиаритмиями, были подразделены на две группы и три подгруппы. В первую группу вошли 93 пациентов с фибрилляциями предсердий, из которых: 31 пациентов с профилактической целью в периоперационном периоде получали сочетание  $\beta$ -блокаторов и аллапинина (подгруппа 1), 30 больных получали сочетание  $\beta$ -блокаторов и амиодарона (подгруппа 2), 32



пациента получали базисную терапию только  $\beta$ -блокаторами (подгруппа 3). Во вторую группу вошли 93 пациентов с желудочковыми экстрасистолами высоких градаций. Распределение по подгруппам в этой группе больных производилось по вышеуказанному принципу. Соответственно: 30 пациентов, 32 пациентов и 31 пациентов. Отбор пациентов в группы 1.1; 1.3; 2.1 и 2.3 производился случайной рандомизацией (конвертным методом). В группы 1.2 и 2.2 попали больные с исходно подобранной схемой приема амиодарона, так как терапия этим препаратом требует кумуляции. При изучении сопоставимости клинических групп по клиническим, анамнестическим, морфофункциональным параметрам и операционным условиям достоверной статистической разницы обнаружено не было.

Аллапинин (Лапаконитина гидробромид, ЗАО «Фармцентр ВИЛАР») назначался в суточной дозе 75 мг (по одной таблетке три раза в день) до операции (7 дней) и по 1-1,5 таблетке после операции (до 14 суток) (патент РФ № 2392939 от 01.04.2009г.). Выраженных побочных явлений при приеме этого препарата, требующих его отмены, нами отмечено не было. Амиодарон (Кордарон «Санофи Винтроп Индустрия» 200 мг) назначался в таблетках по общепринятой схеме (первая неделя 600 мг/сутки, вторая – 400 мг/сутки, далее 200 мг/сутки на 5 дней с перерывом на 2 дня). На момент выписки у всех больных был синусовый ритм. Метопролол (Корвитол «Берлин-Хеми/Менарини Фарма», Эгилек «ОАО Фармацевтический завод ЭГИС») назначался в стандартной дозировке 50-100 мг (под контролем показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений) на весь госпитальный период.

За исследуемые критерии были приняты данные клинического осмотра, суточного мониторирования ЭКГ в течение 3 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 указанных видов тахиаритмий по данным клинического осмотра, холтеровского мониторирования ЭКГ и ежедневных ЭКГ.

Осложнения в послеоперационном периоде возникли у 17 (9,1%) больных. Послеоперационный инфаркт миокарда диагностирован у 5 (2,7%) больных. По поводу повышенного поступления геморрагического отделяемого по дренажам повторно были оперированы 4 больных (2,2%). Экссудативный плеврит (чаще левосторонний) осложнил течение послеоперационного периода у 7 (3,8%) больных, перикардит - у 1 пациента (0,5%). Летальных случаев не было.

При анализе частоты возникновения у оперированных больных ИБС в послеоперационном периоде эпизодов ФП и ЖЭ, были обнаружены следующие особенности. Частота возникновения эпизодов ФП была наибольшей на 2-3-и сутки послеоперационного периода (38,9% и 50% соответственно). У больных с ФП в анамнезе эффективность проводимой профилактической терапии была следующей: аллапинин+β-блокаторы – 77,4%; амиодарон+β-блокаторы– 46,7%; монотерапия β-блокаторами – 6,3%. Достоверность различий значимая (значения  $p < 0,05$  во всех случаях). У оперированных больных с желудочковой экстрасистолией эффективность терапии аллапинином в сочетании с β-блокаторами была 96,7%; амиодароном в сочетании с β-блокаторами – 78,1%; монотерапии β-

блокаторами – 25,8%. Достоверность различий значимая (значения  $p < 0,05$  во всех случаях). Проведенный сравнительный статистический анализ подтвердил высокую достоверность различия эффективности изученных антиаритмических препаратов. При сравнении эффективности одного и того же препарата по отношению к каждому виду тахиаритмии установлено, что все препараты проявляли более выраженную антиаритмическую активность в отношении ЖЭ ( $\chi^2 = 4,96$  и  $p = 0,0260$  – у аллапинина;  $\chi^2 = 6,57$  и  $p = 0,0104$  – у амиодарона;  $\chi^2 = 4,51$  и  $p = 0,0337$  – у  $\beta$ -блокаторов).

Полученные нами клинические результаты подтверждают существующее мнение, что наличие прогностически значимых тахиаритмий в анамнезе у больных, которым планируется прямая хирургическая реваскуляризация миокарда, требует превентивного профилактического назначения антиаритмической терапии. Назначение с этой целью  $\beta$ -блокаторов и амиодарона в сочетании с ними не имело выраженного клинического эффекта. Профилактическое применение в периоперационном периоде у больных ИБС препарата аллапинин в сочетании с  $\beta$ -блокаторами проявляет наибольшую клиническую эффективность в сравнении с вышеуказанными антиаритмическими. Ни в одном случае на фоне приема аллапинина проаритмогенного эффекта зарегистрировано не было.

Таким образом, по результатам клинического изучения сравнительной эффективности вышеуказанных антиаритмических схем было установлено, что госпитально- контролируемое профилактическое назначение коротким курсом сочетания аллапинина и  $\beta$ -блокаторов у оперированных больных ИБС с сохраненной фракцией выброса и невыраженными явлениями сердечной недостаточности является безопасным и одним из наиболее эффективных

способов профилактики возникновения эпизодов тахикардий. У пациентов с высоким прогностическим риском возникновения тахикардий, рекомендовано превентивно проводить профилактическую антиаритмическую терапию на весь периоперационный период.

Частота, с которой выполняют коронарную эндартерэктомию при коронарном шунтировании в литературе колеблется между 3.7 % и 42 % [119, 134, 280, 242]. Такой разброс говорит о различном отношении авторов к этой процедуре, от очень осторожного до крайне агрессивного и связан, вероятнее всего, с неоднородностью в показаниях к коронарной эндартерэктомии и переменных результатах [134]. В сравнительных исследованиях показано, что риск периоперационного инфаркта миокарда и летальности при применении эндартерэктомии в два раза выше, чем при коронарном шунтировании без нее [139, 166, 201, 219, 220, 225, 282]. Поэтому коронарную эндартерэктомию в настоящих условиях применяют, как правило, при отсутствии адекватного дистального русла и несостоятельности для наложения анастомоза с магистральной артерией [6, 26, 122, 164, 258]. После периода спада интереса к эндартерэктомиям, обусловленного малоутешительными результатами, операции вновь привлекают пристальное внимание специалистов как вспомогательное вмешательство при коронарном шунтировании [88, 119, 122, 142, 173, 201, 207, 236, 244, 277, 282]. Следует признать, что, несмотря на большой процент тромбозов после эндартерэктомии (до 50%), она остается вынужденной операцией, и возможно, сочетание ее с аортокоронарным шунтированием уменьшит число тромбообразований за счет создания более благоприятных гемодинамических условий в коронарной артерии [248]. Возможность

местного применения антикоагулянтов на эндартерэктомированной поверхности позволит осуществлять профилактику тромбозов коронарных артерий в раннем послеоперационном периоде. В работах, опубликованных за последние годы, при выполнении процедуры коронарной эндартерэктомии гепарин назначался в раннем послеоперационном периоде, и отсутствуют какие-либо упоминания о возможности его интракоронарного применения [3, 5, 6, 7, 16, 25, 26].

Из антикоагулянтов наиболее эффективным, доступным и стабильным по свойствам является широко используемый в клинической практике природный антикоагулянт прямого действия – гепарин [15, 28, 49, 75, 103, 125, 197, 240, 245, 293]. Молекула гепарина, благодаря наличию значительного количества отрицательно заряженных сульфатных и карбоксильных групп, представляет собой сильный природный полианион, способный к образованию комплексов со многими белковыми соединениями поликатионной природы, несущими суммарный положительный заряд и диполярными цвиттер-ионами аминокислот.

При изучении взаимодействия субстрата с белками большую популярность приобрели методы тушения их собственной люминесценции. Ответственными за ультрафиолетовую фотолюминесценцию белков являются входящие в их состав ароматические аминокислоты – триптофан, тирозин и фенилаланин. Однако то обстоятельство, что квантовый выход люминесценции триптофана намного выше такового для тирозина и фенилаланина, приводит обычно к преобладанию полосы излучения триптофана в суммарном спектре фотолюминесценции клетки. Общеизвестно, что квантовый выход фотолюминесценции триптофана

зависит от свойств окружения хромофора и спектрально-люминесцентные исследования могут служить основой для разработки методов слежения за взаимодействием белковых молекул ткани с различными субстратами.

В экспериментальной модели, на дезнотелизированной стенке аорты, была выявлена фотолюминесценция ароматических аминокислот триптофана, тирозина и фенилаланина. С целью исследования сорбции гепарина сосудистой тканью было изучено влияние гепарина на фотолюминесценцию этих ароматических аминокислот. Образование комплекса гепарина с ароматическими аминокислотами влечет за собой изменение их люминесцентных параметров, что было использовано в оценке устойчивости их комплексов с гепарином. Было выявлено, что добавление гепарина к раствору триптофана приводит к тушению его ФЛ, которое предположительно протекает в результате образования нелюминесцирующего комплекса [Trp•••Hep] в основном состоянии аминокислоты. Это позволяет использовать метод собственной люминесценции белка в исследовании процессов сорбции гепарина сосудистой тканью. Процесс тушения фотолюминесценции вышеуказанных аминокислот стенки аорты, также наблюдался при обработке образца сосудистой ткани гепарином. Кроме того, при изучении собственной фотолюминесценции гепарина, в качестве находки, была обнаружена полоса свечения в области 410 нм, что соответствует люминесценции структурного белка эластина. Эластин- это белок, широко распространенный в различных тканях человека и животных. Он составляет основу волокон легочной ткани крупного рогатого скота, служащей основным сырьем для производства гепарина. В эластине присутствуют, в основном, гидрофобные аминокислоты

(пролин, аланин, глицин, валин и др.) [126]. Этот белок имеет специфические свойства, обусловленные его необычной третичной структурой. Животный эластин, обладая более высоким молекулярным весом, значительно отличается по структуре от человеческого. Введение в организм гепарина, содержащего достаточное количество данного антигена, может являться причиной тяжелых анафилактикоидных реакций, о которых периодически сообщается в средствах массовой информации [<http://www.theepochtimes.com/news/8-3-18/67735.html>].

Таким образом, в этой экспериментальной модели было установлено, что добавление гепарина приводит к тушению фотолюминесценции ароматических аминокислот на дезодотелизированной поверхности артериальной стенки, обусловленное их взаимосвязью. Полученные результаты свидетельствуют о наличии сорбции гепарина тканью артерии.

Для решения вопроса о сохранении биологической активности сорбированного гепарина, было проведено изучение антикоагулянтных свойств комплексов гепарин – ароматические аминокислоты (тирозин, триптофан, фенилаланин), полученных в экспериментальных условиях. С этой целью было проведено измерение активированного времени свертывания крови, к которой были добавлены различные образцы комплексов гепарина с аминокислотами. Эти комплексы были получены методом флуоресцентного титрования. Во всех изученных образцах нативной крови при добавлении вышеуказанных комплексов гепарина установлен их высокий антикоагулянтный эффект. Результаты этого исследования позволили утверждать, что гепарин, сорбируясь на дезодотелизированной поверхности артериальной стенки, не теряет своей

активности и осуществляет местную профилактику тромботических осложнений.

Для изучения кардиальных осложнений после процедуры эндартерэктомии из венечных артерий и разработки возможных методов их профилактики, в группу исследования было отобрано 153 пациента с ИБС, у которых операция коронарного шунтирования, вследствие диффузного стенотически-окклюзионного поражения венечных артерий, была дополнена процедурой коронарной эндартерэктомии.

Контрольную группу составили 76 пациентов, процедура коронарной эндартерэктомии у которых была выполнена традиционным способом. В основную группу вошли 77 пациентов, которым эндартерэктомия из венечных артерий была дополнена интракоронарным введением гепарина (патент РФ № 2446831 от 08.11.2010г.). Отбор больных в обе клинические группы проводился случайной рандомизацией методом конвертов (с дополнительным "ослеплением" светонепроницаемым материалом. При сравнительном статистическом анализе по возрастным, анамнестическим, клиническим, морфофункциональным параметрам сердечно-сосудистой системы и условиям операционных вмешательств достоверных различий обнаружено не было.

При проведении сравнительного анализа особенностей послеоперационного периода в клинических группах было установлено следующее. Достоверных различий в группах по количеству дней, проведенных в отделении реанимации, нами замечено не было. В виду развившейся острой сердечно-сосудистой недостаточности, у 10 больных (13,2%) первой группы и у 2 больных (2,6%) второй группы потребовалась



интраоперационная установка внутриаортального баллонного контрпульсатора ( $\chi^2=5,90$ ;  $p=0,0151$ ). Периоперационный инфаркт миокарда был диагностирован у 14 пациентов (18,4%) первой группы и у 5 пациентов (6,5%) -второй группы ( $\chi^2=5,00$ ;  $p=0,0253$ ). У пятерых больных первой группы инфаркт миокарда оказался летальным - 6,6%, во второй группе летальных случаев не отмечено. Однако увеличения числа случаев применения длительной инотропной гемодинамической поддержки у больных первой группы в раннем послеоперационном периоде отмечено не было ( $p=0,2792$ ;  $\chi^2=1,17$ ). 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 ( $\chi^2=0,09$ ;  $p=0,7689$ ).

Не смотря на дополнительное интракоронарное введение дозы гепарина у второй группы больных (50-100 мг), в клинических группах не наблюдалось достоверных различий ( $U=1431,0$ ;  $Z=1,7969$ ;  $p=0,0723$ ) значения активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ) в раннем послеоперационном периоде (1-3 часа после операции). Также достоверно не различался и объем дренажных кровопотерь ( $U=1587,5$ ;  $Z=0,9649$ ;  $p=0,3345$ ). Достоверное превышение количества раневых осложнений в первой группе больных (11,8% против 2,6%, при  $\chi^2=4,90$ ;  $p=0,0269$ ), по-видимому, связано с более тяжелым течением послеоперационного периода, вследствие явлений острой сердечно-сосудистой недостаточности.

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

коронарошунтография не была проведена по причине летального исхода на операционном столе. Тромбоз зоны коронарной реконструкции 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. Качество жизни оценено при помощи валидизированного Сиэтловского опросника стенокардии (SAQ -1990). Плохое самочувствие отметили 5,6% пациентов первой группы и 4,3% – второй группы ( $\chi^2=0,12$ ;  $df=2$ ;  $p=0,7271$ ). Удовлетворительное самочувствие отметили 83,1% больных первой группы и 53,6% пациентов второй группы ( $\chi^2=14,11$ ;  $df=2$ ;  $p=0,0002$ ). Хорошее самочувствие отметили 11,3% человек первой группы и 42,0% - второй группы ( $\chi^2=17,03$ ;  $df=2$ ;  $p<<0,0001$ ). В отдаленном периоде повторный инфаркт миокарда перенесли 8,5% больных первой группы и 1,4% больных - второй группы ( $\chi^2=3,61$ ;  $df=1$ ;  $p=0,0574$ ). Смертность в отдаленном периоде отмечена у 5,6% пациентов первой группы. Во второй группе больных смертности не отмечено. Контрольная шунтография была проведена у 71 оперированных больных первой группы и у 69 больных второй группы. У 31 (43,7%) пациентов первой группы и 14 (20,3%) пациентов второй группы наблюдалось нарушение проходимости бассейна эндартерэктомированной артерии ( $\chi^2=8,76$ ;  $p=0,0031$ ;  $df=1$ ). Эти клинические результаты подтвердили тот факт, что эндартерэктомированная поверхность артериальной стенки сорбирует введенный гепарин. Связанный гепарин не теряет своей

антикоагулянтной активности. Это проявляется в местном атромбогенном эффекте и служит причиной значимого уменьшения количества периоперационных тромботических осложнений коронарного русла.

Из-за выраженной трансформации сердечно-сосудистого патоморфоза стали встречаться "неожиданные" осложнения. Так, не имеет тенденции к снижению процент гнойных осложнений у больных отягощенного профиля [9-а]. Нормальная гемодинамика, в основном, обеспечивается адекватной сократительной способностью миокарда и периферическим сопротивлением сосудистого русла. Повышение последнего часто сопутствует хронической сердечной недостаточности. В основе этого патологического процесса лежит снижение сократительной функции сердечной мышцы, вызванное разными причинами (нарушением метаболизма, повреждением миокарда, истощением компенсаторных возможностей, нарушением ритма сердца и др.), что является неизбежным осложнением естественного течения ишемической болезни сердца [44-а]. Современное понимание патогенеза заболевания привели к формированию понятия «сердечно-сосудистого континуума», представляющего собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска до развития терминального поражения сердца с развитием ХСН и смертельного исхода.

Расширение показаний к прямой хирургической реваскуляризации миокарда привело к тому, что в структуре заболеваемости среди кандидатов на операцию увеличился процент осложненных форм ИБС, таких как обширные рубцовые изменения миокарда, сопутствующая дисфункция клапанного аппарата сердца, выраженная недостаточность кровообращения [4-а]. Также отмечается увеличение числа больных с тяжелой сопутствующей

патологией [6-а]. Среди больных ИБС пациенты со низким сократительным резервом миокарда занимают особое место, поскольку представляют собой группу высокого риска по развитию осложнений в операционном и послеоперационном периоде [150-а], 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.

В современной кардиохирургии остается актуальной проблема послеоперационных осложнений, связанных с применением срединного стернотомного доступа. При этом особого внимания заслуживают развитие послеоперационного кровотечения, несостоятельности шва грудины и инфекционного процесса в тканях передней грудной стенки и средостения после срединной стернотомии. 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 стернотомии 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 [73-а]. Это явилось причиной поиска альтернативных способов остеосинтеза рассеченной грудной кости.

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, оперированных в клинике Республиканского кардиологического центра г.Уфы в период с 2007 по 2011 годы. Из этой стратификационной 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 от 27.04.13) и использованием шовного материала «Абактолат» (НПО "Башбиомед", госрегистрация № 0556/003347 ТУ-42-7424-02-093) для сопоставления краев мягких тканей. Обе группы по сравниваемым анамнестическим, клиническим, морфофункциональным и операционным характеристикам были сопоставимы и достоверных различий между ними найдено не было ( $p \geq 0,05$ ). Все пациенты перенесли операцию коронарного шунтирования.

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.

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.

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  $\beta$ -блокаторами у больных ИБС с тахиаритмиями в периоперационном периоде недостаточно эффективна, что характеризуется высокой частотой возникновения эпизодов тахиаритмий.
3. Профилактическое сочетание аллапинина с  $\beta$ -блокаторами у оперированных больных ИБС с тахиаритмиями 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 тахикардиями, запланированным на коронарное шунтирование, рекомендована профилактическая антиаритмическая терапия на весь периоперационный период.
2. В качестве эффективной антиаритмической схемы на весь госпитальный периоперационный период у больных ИБС с сохраненной фракцией выброса сердца следует рассматривать сочетание аллапинина с  $\beta$ -блокаторами.
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 дезнотелизированной 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.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдалла Аднан, Мазур Н.А., Иванова Л.А. и др. Применение комбинаций антиаритмических препаратов 1 группы у больных с рефрактерными аритмиями // Кардиология. - 1988. – № 2. – С. 42 - 46.
2. Абдалла Аднан, Рулин В.А., Мазур Н.А., Чиковани СИ. Фармакокинетика и фармакодинамика нового отечественного антиаритмического препарата аллапинина // Фармакология и токсикология. - 1988. – № 5. – С. 47 - 49.
3. Авалиани В.М., Чернов И.И., Шонбин А.Н. Коронарная хирургия при мультифокальном атеросклерозе. Руководство. – М.: Универсум Паблишинг, 2005 – 383с.
4. Акчурин Р.С. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда // Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей: В 4 т. / Под ред. Е.И.Чазова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 2. – С 119 - 136.
- 4-а. Акчурин, Р.С. Показания к операции коронарного шунтирования у больных с различным течением ИБС // Кардиология. - 2002. - № 19. – С. 24-28.
5. Акчурин Р.С., Бранд Я.Б., Барскова Т.Ю. и др. Оценка эффективности эндартерэктомии из коронарных артерий при выполнении операций прямой реваскуляризации миокарда // Хирургия. - 2003. - № 12. С. 21
6. Акчурин Р.С., Ширяев А.А. Актуальные вопросы коронарной хирургии. – Москва.: Гэотар-Мед, 2004. -86с.

6-а. Акчурин, Р.С. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца - история и современность. - «Микрохирургия в России. 30 лет развития», М., 2005.- 260с.

7. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Галяутдинов Д.М. и др. Microsurgical revascularization of coronary arteries with involved distal segments // 51th International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery. – Helsinki, 2002. – С. 21.

8. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Галяутдинов Д.М. и др. Реваскуляризация зоны постинфарктного кардиосклероза, ее результаты // Материалы 6-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – М., 2000. – С. 56.

9. Алекперов И. И., Матхов В.И., Попов А.Ю. и др. Влияние хинидина и аллапинина на суточный профиль частоты сердечных сокращений и вариабельность ритма сердца при лечении больных с желудочковой экстрасистолией // Рос. Кардиол. Журн. – 1998. – № 6. – С. 30 - 34.

9-а. Андриевских И.А., Лукин О.П., Игнатов В.Ю. Коронарная хирургия в условиях коморбидности.- Челябинск: Челябинская государственная медицинская академия, 2013.- 92с.

10. Антушев А.Ф. Профилактика инфицирования сосудистых протезов и тромбоза эндартерэктомированных артерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1985. - 24 с.

11. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. - М.: Триада-Х, 2000. – 411 с.

12. Асымбекова Э.У., Бунин Ю.А., Померанцев Е.В. и др. Влияние ритмилена и аллапинина на гемодинамику и сократимость миокарда у

больных с нарушениями ритма сердца // Кардиология. - 1987. – № 4. - С. 68 - 71.

13. Балуда В.П., Тамаева Т.Г., Горбунов Н.А. и др. Роль антиагрегационных свойств стенки сосудов в нарушениях гемокоагуляции // Пробл. гематологии. – 1982. - № 27. – С. 37-39.

14. Барабаш Л.С., Барабаш Н.А., Журавлева И.Ю. Биопротезы клапанов сердца: проблемы и перспективы.– Кемерово.: 1995. – 400 с.

15. Баркаган З.С., Соломина Т.А. Сравнительный анализ влияния нефракционных и низкомолекулярных гепаринов на процесс полимеризации фибрина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1997. – Т. 124. - № 9. - С. 346 - 347.

16. Белаш С.А., Болдырев С.Ю., Антипов Г.Н. и др. Непосредственные результаты эндартерэктомии из ПМЖА // Тезисы докладов XVII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. – М., 2011. –Том 12. - №6. – С.56.

17. Беленков Ю.А. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1996. - №1. – С. 4-11.

17-а. Беленков, Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 432 с.

18. Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники. – М., 2000. - 448 с.

19. Белов Ю.В., Санай Э.Б. Эндартерэктомия из коронарных артерий при их диффузном поражении // Хирургия. – 2003. -№ 10. –С. 77—83.
20. Берестов А.А., Устинова Е.З., Орлов А.И. и др. Оценка эффективности антиаритмической терапии у больных инфарктом миокарда, осложненным экстрасистолической аритмией // В сб.: Диагностика и лечение ишемической болезни сердца. - М., 1984. - С. 121 - 128.
21. Бойцов С.А., Кофаль Л.А., Фролов А.А. и др. Динамика нарушений сердечного ритма после хирургического лечения ИБС по данным суточного мониторирования ЭКГ // Вестник аритмологии. – 1999. - № 13. – С. 5 – 9.
22. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2009. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2008. – 162 с.
23. Бокерия Л.А., Зарубина Е.Ю. Возможности прогнозирования развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. - № 2. – С. 21 – 28.
24. Бомонина Е.В., Соколов С.Ф., Толстов А. Н. и др. Эффективность аллапинина, этацизина и кордарона в предупреждении приступов мерцательной аритмии: открытое рандомизированное параллельное сравнение // Международный славянский конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца, 1-й: Сборник тезисов. Ст-Петербург, 1993. – С. 123 - 124.
25. Бранд Я.Б., Долгов И.М. Хирургическое лечение острых расстройств коронарного кровообращения // М.; ГЭОТАР-Медиа 2007. -224с.

26. Бранд. Я.Б., Долгов И.М., Мазанов М.Х. Результаты выполнения пластики коронарных артерий после открытой и комбинированной эндартерэктомии у пациентов с тяжелыми формами ишемической болезни сердца // Кардиол. Серд.сосуд.хир. 2010. - № 2. – Т.12. – С. 12 – 15.
27. Бузиашвили Ю.И., Хананашвили Е.М., Сигаев И.Ю. и др. Динамика показателей variability ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца до и после операции прямой реваскуляризации миокарда // Кардиология. - 2002. - №7. - С. 12 - 15.
28. Булатова А.И., Киселев С.В. Влияние гепарина на взаимодействие протромбина с клеточными поверхностями // Казанский медицинский журнал. - 1993. – Т. 74. - № 5. - С. 369 - 370.
29. Вавилов В.В., Токаревич К.К., Лапина В.М. Сравнение результатов хирургического и медикаментозного лечения больных с множественным атеросклеротическим поражением прецеребральных артерий // Актуальные вопросы клинической ангионеврологии: материалы и тезисы науч.-практич. конференции врачей-неврологов Северо-Западного региона России. - СПб., 1997. - С. 11.
30. Валеев А.Е., Верхратский А.И., Джахангиров Ф.Н. Влияние аллапинина на натриевые токи изолированных нейронов тригеминального ганглия и кардиомиоцитов крыс // Нейрофизиология . – 1990. – № 2. – С. 201 - 206.
31. Валуев Л.И. Гепаринсодержащие полимерные материалы // Итоги науки и техники. Сер. Химия и технология высокомолекулярных соединений. - М.: ВИНТИ, 1981. - Т. 16. - С. 168 - 210.

32. Вихерт А.М., Чазов Е.И. Патогенез инфаркта миокарда // Кардиология. – 1971. - №. 10. – С. 26 - 32.
33. Гасилин В.С. Дорофеева Е.В., Розова Н.К. и др. Опыт длительного применения аллапинина в поликлинической практике // Кардиология. - 1990. – № 9. – С. 30 - 32.
34. Голицын С.П., Соколов С.Ф., Алиханов Т.Н. и др. Первый опыт применения аллапинина у больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями // Бюл. ВКНЦ АМН СССР. – 1989. – № 2. – С. 94 - 97.
35. Давиденкова, Е.Ф. Генетические и патогенетические механизмы атеросклероза / Е.Ф. Давиденкова, И.С. Либерман, М.Г. Шафран // Клин. мед. - 1990. - Т. 68. - № 10. - С. 23-31.
36. Дедкова А.А., Кологривова И.В., Сулова Т.Е. и др. Роль воспаления при фибрилляции предсердий // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24. - № 1. – С.55.
37. Демченко А.П. Люминесценция и динамика структуры белков. -Киев: Наук. Думка, 1988. - 280 с.
38. Джахангиров Ф. Н. Детерпеновые алкалоиды - новый источник для поиска и создания противоаритмических средств // Тезисы докладов Всесоюзной конференции "Создание, использование лекарственных препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний". – Тбилиси, 1982. – С. 74 - 75.
39. Джахангиров Ф.Н. и др. Дитерпеноидные алкалоиды как новый класс антиаритмических средств. Взаимосвязь структура – активность // Химия природных соединений. – 1997. – № 2. - С. 257 – 270.

40. Джахангиров Ф.Н., Валеев А.Е., Садритдинов Ф.С. Влияние лаппаконитина на натриевую проводимость возбудимых образований // Узб. биол. журн. – 1986. – № 5. – С. 7 - 10.
41. Джахангиров Ф.Н., Камилов Г.Д. К фармакологии алкалоида сепаконитина // Докл. АН Узбекской ССР. – 1989. – № 5. – С. 49 - 50.
42. Джахангиров Ф.Н., Садритдинов Ф.С. О противоаритмических свойствах аллапинина (гидробромид лаппаконитина) // Докл. АН Узбекской ССР. – 1985. – № 3. – С. 46 - 48.
43. Джахангиров Ф.Н., Садритдинов Ф.С. Сравнительная противоаритмическая и противофибрилляторная активность аллапинина и известных антиаритмических средств // Докл. АН Узбекской ССР. – 1985. – № 7. – С. 47 - 48.
44. Джахангиров Ф.Н., Сиротенко Е.Г., Рашкес Я.В. Исследование продуктов биотрансформации нового противоаритмического препарата аллапинина // Докл. АН Узбекской ССР. - 1990. – № 8. – С. 44 - 48.
- 44-а. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. – 2010. - Т. 11.- № 1. – С. 61-64.
45. Ефимов А.С., Скробонская Н.А., Карабун П.М. и др. Новые аспекты патогенетической терапии диабетических ангиопатий // Клин. медицина. - 1994. - № 1. - С. 20-23.
46. Жозефович М., Жозефович Ж. Гепарин содержащие и гепариноподобные полимеры // Журн. Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева. - 1985. - Т. XXX. - № 4. - С. 410 - 419.



47. Замотаев Ю.Н., Кремнев Ю.А., Гриненко Н.А. и др. Оценка эффективности препарата аллапинин у больных ИБС с нарушениями ритма сердца при использовании суточного ЭКГ-мониторирования в качестве информативного метода контроля // Русский медицинский журнал. - 2003. - №9. - Том 11.-С.14 - 20.

47-а. Значение стресс-эхокардиографии в оценке жизнеспособности миокарда у больных ишемической болезнью сердца с низкой сократительной способностью миокарда для определения показаний к аортокоронарному шунтированию / Х.К. Мамаев, М.В. Желиханова, С.Т. Мацкеплишвили и др. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2006.- Т. 6.- № 2 (Приложение). - С. 135-141.

48. Зубилевич Т., Элер Э., Вронски Ю. и др. Клеточное повреждение в сосудистой хирургии. Интимальный гиперпластический ответ // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1999. – Т. 5. - № 2. - С. 17 - 24.

49. Иванченко М.И., Новикова С.П., Черкасова Т.А. и др. Повышение тромборезистентности полимерных поверхностей производным гепарина // Тезисы докладов I Всесоюзного симпозиума по экспериментальной сердечно-сосудистой хирургии. – Суздаль, 1991. - С. 2.

50. Ижбульдин Р.И. Комплексная профилактика осложнений в хирургии сонных артерий: Дис. ...д-ра мед. наук. – Нижний Новгород, 2007. – 262 с.

51. Ижбульдин Р.И. Местная профилактика ранних реокклюзий при выполнении открытой эндартерэктомии из магистральных артерий: Дис. ...к-та мед. наук. – Уфа, 1998. – 116 с.

52. Ильина М.Б., Новикова С.П., Шехтер А.Б. и др. Сосудистые протезы с иммобилизированным гепарином // Актуальные вопросы организации, профилактики и хирургического лечения болезней магистральных сосудов: сб. статей. – М., 1985. - Ч. 1. - С. 200 - 201.
53. Кадырова М.М., Соболев Ю.С., Соколов С.Ф. и др. Влияние нового антиаритмического препарата аллапинина на гемодинамику у больных с постоянной формой мерцательной аритмии до и после восстановления синусового ритма // Кардиология. - 1990. – № 4. – С. 87 - 91.
54. Кандинский М.Л., Козлов Б.Н., Антонченко И.В. и др. Возникновение суправентрикулярных нарушений ритма сердца у больных в раннем послеоперационном периоде при аортокоронарном шунтировании // Progress in Biomedical Research, Supplement A. 2000. - №2 - Том 5.
55. Карпов Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов, В.А. Дудко. - Томск, 1998. - 656 с.
56. Кирилов, С.К. Изменения сосудистых потенциалов под воздействием низкочастотного ультразвука. Биоэлектрические основы применения низкочастотного ультразвука для лечения острой непроходимости кровеносных сосудов // Мат. морфология. - 1996. – Т. 1. - № 1. - С. 101 - 103.
57. Кисилева И.В., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Вариабельность ритма сердца до и после операции коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 2002. - №7. - С.16 - 20.
58. Клиническая ангиология / под ред. А.В. Покровского. - М.: Медицина, 2004. – 808 с.

59. Коронарное шунтирование. Рекомендации Американской ассоциации сердца и Американского кардиологического колледжа: Пер. с англ. – Новосибирск.: Сибирская ассоциация интервенционных кардиологов, 2004. – 220 с.
60. Красникова Т.Д., Юркова В.Б., Кузьмина М.М. и др. Влияние антиаритмических препаратов на р2-реиепторзависимую аденилатциклазную систему лимфоцитов больных с нарушениями ритма сердца // Кардиология. - 1989. – № 7. – С. 25 - 29.
61. Крылов В.Б. Синтез низкомолекулярных углеводных миметиков гепарина // Биоорганическая химия. – 2011. – Т. 37.- №6. – С. 745 – 779.
62. Кудряшов Б.А., Пасторова В.Е., Базазьян Г.Г. и др. Влияние антитромбина III у животных в норме и при экспериментальном атеросклерозе // Вопр. мед. химии. - 1984. - № 1. - С. 82 - 86.
63. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Фармакодинамика и эффективность аллапинина у больных с нарушениями ритма сердца // Клин. Мед. – 1988. – № 10. – С. 52 - 55.
64. Курбанов Р.Д., Пирназаров М.М., Абдуллаев А.А. Возможности профилактики фатальных аритмий аллапинином у больных острым инфарктом миокарда // Медицинский журнал Узбекистана. – 1989. – № 6. – С. 15 - 18.
65. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. С-Пб.:Фолиант,1998.-638с.
66. Липовецкий Б.М. Эпидемиология атеросклероза и артериальной гипертензии. СПб.: Наука, 2004. 191 с.

67. Лосев, Р.З., Царев О.А., Гурьянов А.М. Внутрисосудистое лазерное облучение крови в лечении больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 1992. - № 2. - С. 15-19.
68. Мазур Н.А., Иванова Д.А., Павлова Т.С. Результаты клинического изучения нового антиаритмического препарата аллапинина // Бюл. ВКНЦ АМН СССР. – 1986. – № 2. – С. 30 - 34.
69. Микрохирургическая реваскуляризация каротидного бассейна / А.А. Спиридонов, А.В. Лаврентьев, К.М. Морозов и др. - М., 2000. – 266 с.
70. Миллер О.Н., Скурихина О.Н., Старичков С.А и др. Возможно ли применение антиаритмиков I C класса у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка // Сибирский медицинский журнал . – 2009. – Т. 24. - №1. – С. 99.
71. Меркулов Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н. Коронарная ангиография, вентрикулография, шунтография. – М.: Медиа Медика, 2011. – 99 с.
72. Мухарлямов Н.М., Комаров Ф.И., Наумов В.Г. и др. Effects of new antiarrhythmic drug Allapinine on ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure: comparison with Cordarone. World Congress of Cardiology, 9-th. Manila, 1990. – P. 1-14. № 0083.
73. Навицкас Р.С., Шлапикене Б.Г., Киндурис Ш.Ю. Влияние операции аортокоронарного шунтирования на ишемию миокарда и желудочковые аритмии: Данные суточного мониторирования ЭКГ // Кардиология.-1994.-Т. 34. - №8. - С. 36 - 38.

73-а. Назарян К.Э. Хирургическая профилактика осложнений срединной стернотомии после операций на сердце: Автореф. дис. канд. мед. наук.- Москва, 2012.- 35с.

74. Наумов В. Г., Блинов С. И., Ходжикулиев Б. Г. и др. Антиаритмическая эффективность аллапинина при желудочковых нарушениях ритма у больных с недостаточностью кровообращения // Терапевтический архив. – 1988. – № 8. – С. 39 - 40.

75. Немец Е.А., Севастьянов В.И. Взаимодействие гепаринизированных полимерных материалов с белками плазмы крови и тромбоцитами // Мед. техника. - 1994. - № 2. - С. 18 - 22.

76. Ненашев В.А., Вардугин И.В., Скорынина И.И. Интраоперационная тромболитическая терапия - метод выбора для спасения конечностей // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 1994. - № 4. - С. 47 - 48.

77. Ниберидзе, Д.В. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение его коррекции / Д.В. Ниберидзе, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 86-89.

78. Оганов, Р.Г. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России / Р.Г. Оганов // Сердце. - 2003. - № 2. - С. 4 - 12.

78-а. Оганов, Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Качество жизни. Медицина. - 2003. - № 2. - С. 10-15.

78-б. Оганов, Р.Г., Комаров Ю.М., Масленникова Г.Я. / Демографические проблемы как зеркало здоровья нации // Профилактическая медицина. - 2009. - Т. 12.- № 2. - С. 3-8.

79. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 1997. - С. 185-220.

80. Острая непроходимость магистральных артерий конечностей: учеб.-метод. пособие / М.Ю. Аверьянов, С.Г. Измайлов, Ю.А. Аверьянов, А.П. Медведев; Воен-мед. ин-т Федер. погранич. службы Рос. Федерации при Нижегород. гос. мед. акад. - Н. Новгород, 1999. - 98 с.

81. Очерки истории коронарной хирургии / Л.А. Бокерия, В.С. Работников, С.П. Глянцев, М.Д. Алшибая. – М.:Издательство НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН, 2002. – 243с.

82. Паркер С. Фотолюминесценция растворов: Пер. с англ. М.: Мир, 1972. - 483 с. (Parker C.A. Photoluminescence of solutions Amsterdam; London; New York: Elsevier Publishing Co., 1968)

83. Певзнер А.В., Бакалов С.А., Ефремова И.Ю. и др. Сравнительная антиаритмическая эффективность аллапинина, этацизина и боннекора у больных с пароксизмальной желудочковой тахикардией при использовании в качестве метода контроля холтеровского мониторирования ЭКГ // Кардиология. - 1995. – № 5. – С. 19 - 24.

84. Певзнер А.В., Бакалов С.А., Малахов В.И. и др. Результаты применения аллапинина, этацизина и боннекора в лечении больных с

пароксизмальными желудочковыми тахикардиями при использовании внутрисердечного электрофизиологического исследования в качестве метода контроля // Кардиология. - 1996. – № 6. – С. 52 - 57.

85. Пермяков Е.А. Метод собственной люминесценции белка. - Москва: Наука, 2003. - 189 с.

86. Покровский А.В. Загадки атеросклероза / А.В.Покровский, А.Е. Зотиков, Н.Л. Калинин. - М., 1997 – 128 с.

87. Понеделькина И.Ю. Органические комплексы тиазиновых и акридиновых красителей с лекарственными препаратами: дис. ... канд. хим. наук. – Уфа, 2000. – 94 с.

87-а. Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии / В.В.Плечев, Е.Н.Мурысева, В.М.Тимербулатов, Д.Н.Лазарева - М.: Триада X, 2003.- 318с.

88. Работников В.С., Алшибая М.М., Забитов П.З. и др. Роль коронарной эндартерэктомии из коронарных артерий в сочетании с аортокоронарным шунтированием у больных ишемической болезнью сердца с диффузным поражением коронарного русла // Грудная и сердечно-сосуд. Хир. – 1999. - № 6. – С. 59 - 62.

89. Рулин В.А., Мазур Н.А., Зайцева Т.М. Фармакокинетика дезацетиллапаконитина // Хим. Фарм. журн.- 1988. – Том 4. – С. 399 - 401.

89-а. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Клейменов О.Н. и др. / Госпитальная инфекция в кардиохирургии // Грудная хирургия.- 1992. - № 5.- С. 3–14.

90. Седов В.М., Баталин И.В., Кондратьев В.М. Зависимость результатов лечения больных с атеросклерозом артерий головного мозга от технологии каротидной эндартерэктомии // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10.- № 1. – С. 111 - 115.
91. Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство / Бураковский В.И., Бокерия Л.А., Бухарин В.А. и др. // Под ред. Л.А. Бокерия – М.: Медицина, 1996. – 768 с.
92. Сидоренко Б.А. Хроническая ишемическая болезнь сердца // Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей: В 4 т. / Под ред. Е.И.Чазова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 2. – С 5 - 52.
- 92-а. Слесаренко С. С., Агапов В. В., Прелатов В. А. Медиастениты. - М.: Медпрактика, 2005.-200с.
93. Сметнев А.С, Голицын С.П., Левин Э.Р. и др. Изучение сравнительной антиаритмической эффективности аллапинина, этацизина и мекситила у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца // Тер. Арх. – 1988. – № 8. – С. 34 - 38.
94. Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Кисилева И.В. и др. Динамика variability ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования // Кардиология. – 2003. - №7. - С.21 - 26.
95. Соколов С.Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца // Вестник аритмологии. – 2011. – №. 64. – С. 60 – 70.



96. Соколов С.Ф. Аллапинин и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца: Методические рекомендации. М.: ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, 2011. – 35 с.
97. Соколов С.Ф., Ашханов Г.П., Голицын С.П. и др. Действие аллапинина при однократном внутривенном введении у больных с хронической желудочковой экстрасистолией // Кардиология. - 1988. – № 2. – С. 46 - 51.
98. Соколов С.Ф., Ашханов Т.Н., Голицын С.П. и др. Действие аллапинина при однократном приеме внутрь у больных с хронической желудочковой экстрасистолией // Бюл ВКНЦ АМН СССР. - 1989. – № 1. – С. 36 - 42.
99. Соколов С.Ф., Голицын С.П., Малахов В.И. и др. Электрофизиологические механизмы действия аллапинина у больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями // Кардиология. – 1991. – № 3. – С. 38 - 42.
100. Соколов С.Ф., Голицын С.П., Малахов В.И. и др. Влияние аллапинина на функцию предсердно-желудочковой проводящей системы сердца // Кардиология. - 1988. – № 11. – С. 90 - 95.
- 100-а. Соловьев Г. М., Петрова И. В., Ковалев В. С. Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических осложнений в кардиохирургии. - М.: Медицина, 1987. – 160с.
101. Спиридонов А.А., Аракелян В.С., Самсонова Н.Н. и др. Нарушение системы гемостаза при аневризмах аорты. Возможные осложнения и пути их коррекции // Анналы хирургии. - 2002. - № 4. - С. 23-27.

102. Сурков В.А. Профилактика осложнений в хирургии пороков митрального клапана: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2003. – 39 с.
103. Суслина З.А., Максимова М.Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта // Атмосфера. - 2004. - № 3. - С. 4 - 7.
104. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. Антиагрегационная активность сосудистой стенки в остром периоде ишемического инсульта // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 10-18.
105. Татарский Б.А. Использование  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2007. - №6.- Том 2. – С. 52 - 57.
106. Тельнов В.Ф., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. Строение лаптаконитина // Химия природных соединений. – 1970. – № 5. – С. 583 - 588.
107. Устинова Е.З., Орлов А.И. Отечественный антиаритмический препарат аллапинин для неотложной терапии на догоспитальном этапе // В сб.: Неотложная кардиология. - М., 1983. - С. 136 - 142.
108. Филипов В.Ю., Никитин А.Э., Свистов А.С. и др. Сравнительная характеристика аритмической активности у больных ИБС до и после реваскуляризации миокарда // Вестник аритмологии. – 2002. - № 28. – С. 29 – 32.
109. Фоминых Е.М., Фролова Е.П., Хакимов А.Г. и др. Определение метаболитов, содержащих антраниловый фрагмент нового отечественного

препарата аллапинина // В сб.: Современное состояние и перспективы развития фармакокинетики. – М., 1991. – С. 146.

110. Хакимов А. Г., Меркулова И. Н., Семейкин О. В. и др. Фармакодинамика аллапинина при длительной инфузии у больных хронической ишемической болезнью сердца с частой желудочковой экстрасистолией // Кардиология. – 1991. – № 11. – С. 58 - 62.

111. Хакимов А.Г., Меркулова И.П., Чиквашвили И.Д. и др. Влияние внутривенного введения аллапинина на гемодинамику у больных инфарктом миокарда // Кардиология . – 1992. – № 2. – С. 53 - 55.

112. Хакимов А.Г., Семейкин О.В., Меркулова И.И. и др. Аллапинин. Фармакокинетика при разовом внутривенном введении // Бюл.ВКНЦ АМН СССР. – 1989. – № 1. – С. 31 - 36.

113. Ходжакулиев Б.Г., Фролова Е.П., Соколов С.Ф. и др. Pharmacokinetics of new antiarrhythmic drug Allapinine in patients with congestive heart failure // Cardiovasc. Durgs Ther. – 1991. – №. 5. –Vol. 3. –P. 394.

114. Ходжикулиев Б.Г., Наумов В.Г., Габрусенко С.А. и др. Allapinine.aethmozine and aethacizine in treatment of ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure: comparative study // International Congress on ambulatory monitoring. 4-th. St. Louis,1992.

115. Царев О.А. Механизмы воздействия внутривенного лазерного облучения крови, обеспечивающие клинический эффект при лечении больных облитерирующим атеросклерозом аорты и периферических артерий // Ангиология и сосудистая хирургия. - 1997. - № 3. - С. 40–46.

116. Чернявский А.М., Мироненко С.П., Бачурина О.А. и др. Факторы риска и непосредственные результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца у женщин // Патология кровообращения и кардиохирургия - 2003. -№4.- С.32-36.
117. Чернявский А.М., Мироненко С.П., Щаднева С.И. и др. Клинико-функциональные и ангиографические показатели у больных с рецидивом стенокардии после операции коронарного шунтирования // Патология кровообращения и кардиохирургия - 2006. - №2. – С. 44-48.
118. Шилов А.М., Мельник М.В., Сиротина И.Л. Профилактика тромбозов и тромбоэмболий при терапевтических и хирургических заболеваниях // Рус. мед. журнал. – 2004. – Т. 12. - № 9. – С. 519 - 522.
119. Шнейдер Ю.А., Красиков А.В., Лесбеков Т.Д. и др. Варианты реконструкций венечных артерий сердца после эндартерэктомии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2006.-N 5.- С.17-20.
120. Шнейдер Ю.А., Красиков А.В., Немченко Е.В. Свободные артериальные трансплантаты в хирургии коронарных сосудов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2004.-N 2.- С.107 – 112.
121. Шнейдер Ю.А., Лесбеков Т.Д., Кузнецов К.В. и др. Коронарная эндартерэктомия при операциях аортокоронарного шунтирования на работающем сердце // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2008. - Том 14. - № 3. - С. 101-106.
122. Шнейдер Ю.А., Лесбеков Т.Д., Кузнецов К.В. Место эндартерэктомии в коронарной хирургии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. - N 4.- С.105 - 108.

123. Щеглов В.И., Васюков Л.А., Уханов А.П. Искусственная нормоволемическая дилуция с предоперационным резервированием части крови при реконструктивных операциях в аорто-подвздошной зоне // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. - 1990. - Т. 144. - № 5. - С. 89 - 91.
124. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых болезней у пожилых // Бюл. ВОЗ. - 1995. - Т. 16, № 14. - С. 40 - 47.
125. Явелов И.С. Применение низкомолекулярных гепаринов в кардиологии // Фарматека. - 2002. - № 7. - Т. 8. - С. 60 - 73.
126. Якубе Х.Д., Ешкайт Х. Аминокислоты, пептиды, белки. Пер. с нем.- М.: Мир, 1985.- 456 с.
127. Abrahamov D., Tamaris M., Guru V. et al. Clinical results of endarterectomy of the right and left anterior descending coronary arteries // J. Card. Surg. - 1999. – Vol. 14. – P. 16-25.
128. ACC/AHA/ESC Guidelines for Management of Patients With Atrial Fibrillation. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences // Jacc.- 2001. - Vol. 38. - P. 1231 - 1265.
129. Andersohn F., Schade R. , Suissa S. et al. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: A Nested Case-Control Study // Stroke. – 2006. – Vol. 37. - N 7. – P. 1725 - 1730.
130. Andresen D.M., Barker J.H., Hjortdal V.E. Local heparin is superior to systemic heparin in preventing arterial thrombosis // Microsurgery. – 2002. – Vol. 22. – N 6. – P. 265 - 272.

131. Arom K.V., Emery R.W., Flavin T.F., et al. Cost-effectiveness of minimally invasive coronary artery bypass surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999/ - Vol. 68. – P. 1562 - 1566.
132. Arom K.V., Flavin T.F., Emery R.W. et al. Should “off pump” CABG be offered as o preferred treatment? // *Proceeding of International Society for Minimally Invasive Cardiac Surg.* – Paris, 1999, France.
133. Asimakopoulos G., Taylor K.M., Ratnatunga C.P. Outcome of coronary endarterectomya case-control study // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 67. – P. 989-993.
134. Atik F.A., Dallan L.A., de Oliveira S.A. et al. Myocardial revascularization with coronary endarterectomy. Stratification of risk factors for early mortality // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2000. – Vol.75. – P. 269-280.
135. Bailey C.P., May A., Lemmon W.M. Survival after coronary endarterectomy in man // *JAMA.* – 1957. - Vol. 164. – P. 641-646.
136. Baumann H., Keller R., Ruzicka E. Partially cationized cellulose for non-thrombogenic membrane in the presence of heparin and endothelial-cell-surface-heparinsulfate // *J. Membr. Sci.* - 1991. - Vol. 61. - P. 253 - 268.
137. Bedi H.S. Endarterectomy on beating heart // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 70. – P. 338 – 339.
138. Bedi H.S., Suri A., Kalkat M.S. Global myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass using innovative techniques for myocardial stabilization // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69. – P. 156 -164.

139. Bell M.R., Gersh B.J., Schaff H.V. et al. Effect of completeness of revascularization on long-term outcome of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) // *Registry Circulation*. – 1992. – Vol. 86. - P. 446-457.
140. Bendszus M., Koltzenburg M., Bartsch A.J. et al. Heparin and air filters reduce embolic events caused by intra-arterial cerebral angiography: a prospective, randomized trial // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. - N 10. – P. 2210 - 2215.
141. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis / North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 445 - 453.
142. Beretta L., Lemma M. et al. Coronary “open” endarterectomy and deconstruction: short- and long-term results of the revascularization with saphenous vein versus IMA-graft // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 1992. – Vol. 6. - №. 7. –P. 382 - 386.
143. Bernet F., Hirschmann M., Reineke D. et al. Clinical outcome after composite grafting of calcified left anterior descending arteries // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. – 2006. – Vol. 47. – P. 569-574.
144. Bijmens A.P.J.J., Lutgens E., Ayoubi T. et al. Genome-Wide Expression studies of atherosclerosis: critical issues in methodology, analysis, interpretation of transcriptomics data // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. - Vol. 26. - N 6. – P. 1226 - 1235.
145. Brenovitz J. B., Kayzer K.L., Johnson W.D. Results of coronary artery endarterectomy and reconstruction // *Ibid.* – 1988. – Vol. 95, №. 1. – P. 1.

146. Brenowitz J.B., Johnson W.D., Kayser K.L. et al. Coronary artery bypass grafting for the third time or more. Results of 150 consecutive cases // *Circulation*. – 1988. – Vol. 78(3 Pt 2). – P. I166-I170.
147. Burton J.R., Fitzgibbon G.M., Keon W.J. et al. Perioperative myocardial infarction complicating coronary bypass. Clinical and angiographic correlations and prognosis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1981. – Vol. 82. – P. 758-764.
148. Byard R.W., Keon W.J., Walley V.M. Coronary endarterectomy: the long-term local effects // *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* – 1988. – Vol. 2. – P. 31-38.
149. Byrne J., Karavas A., Gudbjartson T. et al. Left anterior descending coronary endarterectomy: early and late results in 196 consecutive patients // *Ann. Thorac. Surg.* - 2004. – Vol. 78. – P. 867-874.
150. Cambria R.P., Ivarsson B.L., Fallon J.T. et al. Heparin fails to suppress intimal proliferation in experimental vein grafts // *Surgery*. - 1992. - Vol. 111. - N 4. - P. 424 - 429.
- 150-a. Caparrelli, D. Indications for coronary artery bypass grafting in 2009: what is left to surgery / D. Caparrelli, M. Ghazoul, E. Diethrich // *J. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 50.- N 1. – P. 19-28.
151. Careaga R.D., Salazar G.D., Tellez L.S. et al. Coronary endarterectomy and bypass grafting without cardiopulmonary bypass // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2003. – Vol. 56. – P. 515 – 518.
152. Casati V., Guzzon D., Oppizzi M. et al. Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in primary cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* - 1999. – Vol. 68. – P. 2252-2256.



153. CASS Principal Investigators and their Associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery, quality of life in patients randomly assigned to treatment groups // *Circulation*. – 1983. – Vol. 68. - №. 5. – P. 951 – 960.
154. CAST investigators/ Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessels disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) // *N. Engl. J. Med.* - 1996.-Vol. 4. - N3. - P. 217 - 225.
155. Chan A.K.C., Rak J., Berry L. Antithrombin-heparin covalent complex: a possible alternative to heparin for arterial thrombosis prevention // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. - N 7. – P. 261 - 265.
156. Chan P., Munro E., Patel M. et al. Cellular biology of human intimal hyperplastic stenosis // *Eur. J. Vasc. Surg.* - 1993. - Vol. 7. - P. 129 - 135.
157. Chapman M.J., Moran J.L., O,Fathartaigh M.S.et al. Management of atrial tachyarrhythmias in the critically ill: a comparison of intravenous procainamide and amiodarone // *Intensive Care Med.* - 1993. - Vol. 19. - P. 48 - 52.
158. Choi E., Engel L., Callow A.D. et al. Inhibition of neointimal hyperplasia by blocking AvB3 integrin with a small peptide antagonist // *J. Vasc. Surg.* - 1994. - Vol. 19. N 1. - P. 125 - 134.
159. Christakis G., Rao V., Frenes S. et al. Does coronary endarterectomy adversely affect the results of bypass surgery? // *J. Card. Surg.* – 1993. – Vol. 8. – P. 72.

160. Christenson J.T., Simonet F., Schmuziger M. Extensive endarterectomy of the left anterior descending coronary artery combined with coronary artery bypass grafting // *Coron. Artery Dis.* – 1995. - № 6. – Vol.9. – P. 731 - 773.
161. Cohn L.H., Rizzo R.J., Adams D.H. et al. The effect of pathophysiology on the surgical treatment of ischemic mitral regurgitation: operative and last risks of repair versus replacement // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 1995. - Vol. 9 - P. 568 - 574.
162. Colburn M., Moore W., Gelagett H. et al. Dose responsive suppression of myointimal hyperplasia by dexamethazone // *J. Vasc. Surg.* - 1992. - Vol. 15. - P. 510 - 518.
163. Colyvas N., Rapp J.H., Phillips N.R. et al. Relation of plasma lipid and apoprotein levels to progressive intimal hyperplasia after arterial endarterectomy // *Circulation.* -1992. – Vol. 85. – P. 1286-1292.
164. Cooley D., Duncan J. Coronary bypass surgery: the total experience at Texas Heart Institute // *Clinical Essays on the Heart* / Ed. J. Hurst. – N. Y.: Mc Crow-hill, 1984. – Vol. 2. – P. 207.
165. Cosgrove D.M., Heric B., Lytle B.W. et al. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo-controlled trial // *Ann. Thorac. Surg.* - 1992. – Vol. 54. – P.1031-1036.
166. Cukingnan R.A., Carey J.S., Wittig J.H. et al. Influence of complete coronary revascularization on relief of angina // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1980. – Vol. 79. - P. 188-193.

167. Cummings J.E. Preservation of anterior fat pad paradoxically decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation in humans // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2004. - Vol. 43. – Vol. 6. - P. 994 - 1000.
168. Dagenais F., Cartier. R., Farinas J. et al. Coronary endarterectomy revisited: mid-term angiographic results // *Can. J. Cardiol.* – 1998. - Vol. 14. – P. 1121.
169. Daoud E.G., Strickberger S.A., Man K.C. et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 337. - P. 1785 - 1791.
170. David S. G., Marshall L.R., Erland N. Endothelial cell ischemic injury: protective effect of heparin or aspirin assessed by scanning electron microscopy // *Stroke*.- 1975. - №. 6. – P. 357 – 360.
171. De Soyza N. Ventricular arrhythmias before and aorto-coronary bypass surgery // *Int. J. Cardiol.* - 1981. - № 1. – P. 123.
172. Deyla Z., Maceka K., Adamb M. et al. Studies on the chemical nature of elastin fluorescence. // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure*. - 1980.- Vol. 625.- N 2.- P. 248-254.
173. Djalilian A.R., Shumway S.J. Adjunctive coronary endarterectomy improved safety in modern cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* - 1995. – Vol. 60. – P. 1749-1754.
174. Dotani MI, Elnicki DM, Jain AC, Gibson CM. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting *Am J Cardiol* 2000;86:1128-1130.

175. Drivski M., Mikat E., Bjornsson T. Inhibition of intimal hyperplasia after arterial injury by heparins and heparoids // *J. Vasc. Surg.* - 1988. - Vol. 8. - P. 623 - 633.
176. Dupuis J., Tardif J.C., Cernacek P. et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. – P.3227 - 3233.
177. Dusko G. Nezic, Aleksandar M. Knezevic, Zelimir D. Antonic et al. Repair of Separated coronary segments resulting from a complicated coronary endarterectomy // *Ann. Thorac. Surg.* - 2007. – Vol. 84.- P. 1768-1770.
178. Ecker R.D., Pichelmann M.A., Meissner I. et al. Durability of Carotid Endarterectomy // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. - N 12. – P. 2941 - 2944.
179. Edmunds L.H. Jn. Why cardiopulmonary bypass makes patients sick? *Advances in cardiac surgery.* - St.Louis.: Mosby, 1995 – P. 131 - 167.
180. Eryilmaz S., Inan M., Eren., Yazicioglu L. Coronary endarterectomy with off-pump coronary artery bypass surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 75. – P. 865 – 869.
181. Effler D.B. Vasilii I. Kolesov: pioneer in coronary revascularization // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1988. – Vol. 96.- P. 183.
182. Effler D.B., Groves L.K., Sones Jr. F.M, Shirey E.K. Endarterectomy in the treatment of coronary artery disease // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1964. – Vol. 47. – P. 98-108.

183. European Coronary Surgery Study Group. Long –term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectons // *Lancet*. – 1982. – Vol. 2. – P. 1173 – 1180.
184. European stroke initiative recommendations for stroke management-update 2003 // *Cerebrovasc. Dis.* – 2003. – Vol. 16. – P. 311 - 338.
185. Favoloro R.G. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery: 30-years journey // *J. Am.Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 1B-63B.
186. Ferguson G.G., Eliasziw M., Barr H.W.K. et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Surgical Results in 1415 Patients // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. - N 9. – P. 1751 - 1758.
187. Ferran D.S., Sobel M., Haris R. Design and synthesis of a helix heparin-binding peptide // *Biochemistry*. - 1992. - Vol. 31. - N 21. - P. 5010 - 5016.
188. Ferraris V., Harrah J., Moritz T. et al. Long – term angiographic results of coronary endarterectomy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69. – P. 1737 – 1743.
189. Fragasso G., Piatti P.M., Monti L. et al. Acute effects of heparin administration on the ischemic threshold of patients with coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 413-419.
190. Frazier O.H., Cooley D.A., Kadipasaoglu K.A., et al. Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings // *Circulation* 1995;92(Suppl):II-58-II-65.

191. Gilberto L.N., Clifford N.T., Stephen R.H. et al. Inhibition of platelet-dependent thrombosis by local delivery of heparin with a hydrogel-coated balloon // *Circulation*. - 1995. – Vol. 92. – P. 1697 - 1700.
192. Gill I.S., Beanlands D.S., Boyd W.D. et al. Left anterior descending endarterectomy and internal thoracic artery bypass for diffuse coronary disease // *Ann. Thorac. Surg.* - 1998. – Vol. 65. – P. 659-662.
193. Giri S. Oral amiodaron for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomized placebo controlled trial // *Lancet*. - 2001. Vol. 357. - P. 830 – 836.
194. Gold M.R., O'Gara P.T., Buckley M.J. et al. Efficacy and safety of procainamide in preventive supraventricular arrhythmias after coronary bypass surgery // *Am. J. Cardiology*. - 1996. - Vol. 78. - P. 975 - 979.
195. Goldstein J., Cooper E., Saltups A. et al. Angiographic assessment of graft patency after coronary endarterectomy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1991. – Vol. 102. – P. 539-544.
196. Gomes J.A., Santoni-Reugiu F. et al. Oral dl Sotalol reduces the incidence of postoperative fibrillation in coronary artery bypass surgery patients: a randomized double-blind, placebo-controlled study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1999. - Vol. 34. - P. 334 - 339.
197. Goodman S., Cohen M., Bigonzi F. et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: 1-year results of the ESSENCE Study // *JACC*. – 2000. – Vol. 36. – P. 493 - 498.

198. Granger C.B., Miller J.M., Bovill E.G. et al. Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. - N 4. – P. 1929 - 1935.
199. Groves L.K., Loop F.D., Silver G.M. Endarterectomy as a supplement to coronary artery-saphenous vein bypass surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1972. – Vol. 64. – P. 514-522.
200. Gutser U.T., Friese J., Heubach J.F. et al. // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*- 1998.- Vol. 357.- N.1- P. 39-48.
201. Halim M., Qureshi S., Towers M. et al. Early and late results of combined endarterectomy and coronary bypass grafting for diffuse coronary disease // *Am. J. Cardiol.* – 1982. – Vol. 49, N. 24. – P. 743.
202. Hallen A., Bjork L., Bjork V.O. Coronary thrombo-endarterectomy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1963. – Vol. 45. – P. 216 - 223.
203. Hamdam F., Aiello L., Quist W. et al. Isolation of genes differentially expressed at the downstream anastomosis of prosthetic arterial grafts with use of mRNA differential display // *J. Vasc. Surg.* - 1995. - Vol. 21. - N 2. -P. 228 - 234.
204. Harris W.O., Mock M.B., Orszulak TA. et al. Use of coronary artery bypass surgical procedure and coronary angioplastic in treatment of coronary artery disease: Changes during a 10 - year period at Mayo Clinic Rochester // *Mayo Clinic Proc.* - 1996.- № 4.- P. 927 - 935.
205. Hernandez F., Cohn W.E., Baribeau Y.R. et al. In-hospital outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass procedures: a multicenter experience // *Ann. Thorac. Surg.* -2001. - Vol. 72. - P. 1528 - 1533.

206. Hidaka Y., Eda T., Yonemoto M. et al. Inhibition of cultured vascular smooth muscle cell migration by simvastatin // *Atherosclerosis*. - 1992. - Vol. 95. - N 1. - P. 87 - 94.
207. Hirata K., Miyamoto T., Sakata R. et al. Coronary endarterectomy // *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. – 1989. -№. 37. – Vol. 3. – P. 484 - 489.
208. Hjelms E. Procainamide conversion of acute atrial fibrillation after open heart surgery compared with digoxin treatment // *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1992. - Vol. 26. - P. 193 - 196.
209. Hong M.K., Kent K.M., Mehran R. et al. Continuous subcutaneous angiotensin treatment significantly reduces neointimal hyperplasia in a porcine coronary in-stent restenosis model // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. - N 1. – P. 449 - 454.
210. Huebsch J.C., McCarthy J.B., Diglio C.A. Endothelial cell interactions with synthetic peptides from the carboxyl-terminal heparin-binding domains of fibronectin // *Circ. Res.* – 1995. – Vol. 77. - N 7. – P. 43 - 53.
211. Humphries K.H., Westendorp I.C.D., Bots M.L. et al. Parity and carotid artery atherosclerosis in elderly women: The Rotterdam Study // *Stroke*. – 2001. - Vol. 32. - N 10. – P. 2259 - 2264.
212. Ivert T., Welti R., Forcell G. et al. Coronary endarterectomy – angiographic and clinical results // *Scand.J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* – 1989. – Vol. 23. – P. 95 - 102.
213. Iwane M., Shibe Y., Iton K. et al. Silent myocardial ischemia and exercise-induced arrhythmia detected by the exercise test in the total health promotion plan (THP) // *Sangyo Eiseigaku Zasshi*. - 2001.- Vol.43. - N2.- P. 32 - 39.



214. Jack H. Klie, Lewis J., Harold S. et al. Gas Endarterectomy of Right Coronary Artery // *Circulation*. – 1974. – Vol. 49. – P. 63 – 67.
215. James R. H., Glenn W.K. Cerebral protection during carotid endarterectomy // *Stroke*.- 1974.- № 5. –P. 340.
216. Jialal I., Stein D., Balis D. et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels // *Circulation* . – 2001. – Vol. 103. – P.1933-1935.
217. Johnson W., Brenovitz J., Kayzer K., Factors influencing long – term (10-year to 15 – year) survival after a successful coronary artery bypass operation // *Ann. Thorac. Surg.* – 1989. – Vol. 48. – P. 19.
218. Jonasson, L., Holm J., Hansson G. Cyclosporin A inhibits smooth muscle proliferation in the vascular response to injury // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 1988. - Vol. 85. - P. 2303 - 2306.
219. Jones E.L., Craver J.M., Guyton R.A. et al. Importance of complete revascularization in performance of the coronary bypass operation // *Am. J. Cardiol.* – 1983. – Vol. 51. – P. 7-12.
220. Jones E.L., Weintraub W.S. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1996. – Vol. 112. – P. 227-237.
221. Kakinuma Y., Ando M., Kuwabara M. et al. // *FEBS Lett.*- 2005.- Vol. 579.- P. 2111–2118.

222. Karski J.M., Dowd N.P., Joiner R. et al. The effect of three different doses of tranexamic acid on blood loss after cardiac surgery with mild systemic hypothermia // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 1998. – Vol. 12. – P. 642-646.
223. Kauhanen P., Kovanen P.T., Lassila R. Coimmobilized native macromolecular heparin proteoglycans strongly inhibit platelet-collagen interactions in flowing blood // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. - N 11. – P. 113 - 119.
224. Keon W. Manual coronary endarterectomy and revascularization: improving techniques and results (editorial) // *Ibid.* – 1981. – Vol. 32, №. 5. – P. 427.
225. Keon W., Akyurekli Y., Bedard P. et al. Coronary endarterectomy: an adjunct to coronary artery bypass grafting // *Surgery.* – 1979. – Vol. 86, №. 5. – P. 859.
226. Keon W.J., Masters R.G., Koshal A. et al. Coronary endarterectomy. An adjunct to coronary artery bypass grafting // *Surg. Clin. North. Am.* - 1988. – Vol. 68. – P. 669-678.
227. Kerin N.Z., Somberg J. Proarrhythmia: definition, risk factors, causes, treatment and controsversies // *Amer. Heart J.*- 1994.-Vol.128.- N3.- P. 575 - 583.
228. Khorana A.A., Sahni A., Altland O.D. et al. Heparin inhibition of endothelial cell proliferation and organization is dependent on molecular weight // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. - N 11. – P. 2110 - 2115.
229. Kiechl, S., Willeit J. The Natural Course of Atherosclerosis : Part I: Incidence and Progression // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19, N 6. – P. 1484-1490.

230. Kolessov V.I. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1967. – Vol. 54. – P. 535 – 544.
231. Kouretas P. C., Kim Y. D., Cahill P. A. et al. Nonanticoagulant heparin prevents coronary endothelial dysfunction after brief ischemia-reperfusion injury in the dog // *Circulation.* -1999. – Vol. 99. – P. 1062 - 1068.
232. Krieg T., Qin Q., Philipp S. et al. // *J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2004.- Vol. 287.- P. H2606 – H2611.
233. Ladowski J.S., Shatzlein M.N., Underbill D.J. et al. Endarterectomy, vein patch, and mammary bypass of the anterior descending artery // *Ann. Thorac. Surg.* – 1991. – Vol. 52. – P. 1187 – 1189.
234. Lambert W., Brisebois F.J., Wharton T.J. et al. The effectiveness of low dose tranexamic acid in primary cardiac surgery // *Can. J. Anaesth.* – 1998. – Vol. 45. – P. 571-574.
235. Larm O., Larsson R., Olsson P. A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified, reducing terminal residue // *Biomater. Med. Dev. Artif. Organs.* - 1983. - Vol. 11. - P. 161.
236. Larock M.P., Burguet W., Grenade T., et al. Usefulness of thromboendarterectomy in association with coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 1025-1029.
237. Laupacis A., Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators // *Anesth. Analg.* - 1997. – Vol. 85. – P. 1258-1267.

238. Lazzara R. Arrhythmia mechanisms in the new millennium // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* - 2001.-N5. - P. 133 - 135.
239. Legare J. et al. Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump // *Circulation.*- 2004. - №7. - Vol. 109. - P. 887 - 892.
240. Lennard N., Smith J.L., Gaunt M.E. et al. A policy of quality control assessment reduces the risk of intraoperative stroke during carotid endarterectomy // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 1999. – Vol. 17. – P. 234 - 240.
241. Limet R., David J.L., Magotteaux et al. Prevention of aorta-coronary bypass graft occlusion. Beneficial effects of ticlopidine on early and late patency rates of venous coronary bypass grafts: a double-blind study // *Torac.Cardiovasc.Surg.* – 1987. – Vol. 94. – P. 773 – 783.
242. Livesay J.J., Cooley D.A., Hallman G.L. et al. Early and late results of coronary endarterectomy. Analysis of 3,369 patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1986. – Vol. 92. – P. 649-660.
243. Longmire Jr. W.P., Cannon J.A., Kattus A.A. Direct-vision coronary endarterectomy for angina pectoris // *N. Engl. J. Med.*- 1958. - Vol. 259. – P. 993-999.
244. Loop F.D. Resurgence of coronary endarterectomy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1988. – Vol. 11. – N. 4. – P. 712 - 713.
245. Lozano M., Bos A., De Groot P.G. et al. Suitability of low-molecular-weight heparin(oid)s and a pentasaccharide for an in vitro human thrombosis model // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1994. – Vol. 14. - N 7. – P. 1215 - 1222.

246. Ma L., Morita J., Murofa S. Enhancement of migration activity in cholesterol poor endothelial cells by pre-treating with HMG-CoA reductase inhibitors // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1994. - Vol. 203. - N 2. - P. 1355 - 1361.
247. Marc A. Ruel, Feng Wang, Michael E. Bourke et al. Is tranexamic acid safe in patients undergoing coronary endarterectomy? // *Ann. Thorac. Surg.* - 2001. – Vol. 71. – P. 1508-1511.
248. Marinelli G., Chiappini B., Di Eusanio M. et al. Bypass grafting with coronary endarterectomy immediate and long-term results // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2002. – Vol. 124. – P. 553-560.
249. Matthieu Zellweger. Fluorescence spectroscopy of exogenous, exogenously-induced and endogenous fluorophores for the photodetection and photodynamic therapy of cancer.- Lausanne.: Fevrier, 2000. -P. 119.
250. Maurizio R. Soma, Elena Donetti, Cinzia Parolini et al. Recombinant apolipoprotein A-IMilano dimer inhibits carotid intimal thickening induced by perivascular manipulation in rabbits // *Circulation Research.* – 1995. – Vol. 76. – P. 405-411.
251. Mayr A. Knotrer H., Pajk W et al. Risk factors associated with new-onset tachyarrhythmias after cardiac surgery - a retrospective analysis // *Anaesthesol Scand.* – 2001. – Vol. 45. – P. 543.
252. Members of the Sicilian Gambit. Antiarrhythmic Therapy: A Pathophysiologic Approach. Armonc - New York: Futura Publishing Company, 1994.

253. Members of the Sicilian Gambit. The search for novel antiarrhythmic strategies // *Eur. Heart. J.* – 1998. – №. 19. – P. 1178 - 1196.
254. Mergenthaler J., Haverkamp W., Hüttenhofer A. et al. // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* -2001. -Vol. 363.- N 4.- P. 472-480.
255. Merlini P.A., Ardissino D., Rosenberg R.D. et al. In vivo thrombin generation and activity during and after intravenous infusion of heparin or recombinant hirudin in patients with unstable angina pectoris // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. - N 9. – P. 2162 - 2166.
256. Miller D. C., Stinson E. B., Dyer P. E. et al. Long – term clinical assessment on the efficacy of adjunctive coronary endarterectomy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1981. – Vol. 81, №. 1. – P. 21.
257. Mills N.L. Coronary endarterectomy: surgical techniques for patients with extensive distal atherosclerotic coronary disease // *Adv. Card. Surg.* . – 1998. Vol. 10. – P. 197-227.
258. Minale C., Nikol S., Zander M. et al. Controversial aspects of coronary endarterectomy // *Ann. Thorac. Surg.* –1989. - Vol. 48.- P.235-241.
259. Minar, E., Ahmadi A., Koppensteiner R. Comparison of effects of high-dose and low-dose aspirin on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty // *Circulation.* – 1995. - Vol. 91. - N 4. – P. 2167 - 2173.
260. Mitchel J.F., Azrin M.A., Fram D.B. et al. Localized delivery of heparin to angioplasty sites with iontophoresis // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* -1997. - Vol. 41. – N 3. – P. 315 - 323.

261. Moore W.S., Martello J.Y., Quinones-Baldrich W.J. et al. Etiologic importance of the intimal flap of the external carotid artery in the development of postcarotid endarterectomy stroke // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21, N 10. - P. 1497-1502.
262. Morton B.C., Brais M.P., Beanlands D.S. et al. Do symptoms reflect a change in left ventricular function after aortocoronary bypass grafting in patients with depressed left ventricular function? // *Can. J. Surg.* - 1987. – Vol. 30. – P. 269-271.
263. Mueller H.W., Haught C.A., Mc Natt J.M. et al. Measurement of Platelet-Activating Factor in a Canine Model of Coronary Thrombosis and in Endarterectomy Samples From Patients With Advanced Coronary Artery Disease // *Circulation Research*. – 1995. – Vol.77. – P. 54-63.
264. Muñoz E.M., R.J. Linhardt Heparin-binding domains in vascular biology // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. - N 9. – P. 1549 - 1557.
265. Munro E., Chan P., Patel M. et al. Consistent responses of the human vascular smooth muscle cell in culture, implication for restenosis // *J. Vasc. Surg.* - 1994. - Vol. 20. - N 3. - P. 482 - 487.
266. Murphy M.L., Hultgren N.M., Detre K. et al. Treatment of chronic stable angina: a preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration Cooperative Study // *Ibid.* – 1977. – Vol. 297. - № 9. – P. 624 – 627.
267. Nazeri E., Sevinc M., Erk M. Comparison of off-pump and conventional coronary endarterectomy // *Heart. Surg. Forum.* – 2003. – Vol. 6. – P. 216 – 219.

268. Nazeri E., Arsan S. Coronary endarterectomy on beating heart // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 68. – P. 630 – 631.
269. Nezcic D., Knezevic A., Milojevic P. et al. Tandem pedicled internal thoracic artery conduit for sequential grafting of multiple left anterior descending coronary artery lesions // *Tex. Heart. Inst. J.* - 2006. – Vol. 33. – P. 469-472.
- 269-a. Niederhauser U., Vogt M., Genoni M. et al. / Cardiac surgery in a high risk group of patients -is prolonged postoperative antibiotic prophylaxis effective? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*- 1997.- Vol. 114.- P. 162.
270. Nishi H., Miyamoto S., Takanashi S. et al. Optimal method of coronary endarterectomy for diffusely diseased coronary arteries. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. - N 3. –P. 846 - 852.
271. Ogus T.N., Basaran M., Selimoglu O. et al. Long-term results of the left anterior descending coronary artery reconstruction with left internal thoracic artery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 83. – P. 496-501.
272. Okada T., Bark D.H., Mayberg M.R. et al. Localized release of perivascular heparin inhibits intimal proliferation after endothelial injury without systemic anticoagulation // *Neurosurgery.* -1989. – Vol. 25. – N 6. – P. 892-898.
273. Oudit G.Y., Kassiri Z., Sah R. et al. // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2001.- Vol. 33.- N 5.- P. 851–872.
274. Parikka H., Toivonen, L., Heikkila et al. Comparison of sotalol and metoprolol in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery // *Cardiovasc. Pharmacol.* - 1998. - Vol. 31. - P. 67 - 73.



275. Paul A.A., Witchel H.J., Hancox J.C. Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by flecainide and comparison with quinidine, propafenone and lignocaine// Br. J. Pharmacol.- 2002.- V. 136(5).- P. 717-729.
276. Paulussen A.D., Gilissen R.A., Armstrong M. et al. // J. Mol. Med. (Berl). 2004.-Vol. 82.- N 3. - P. 182-188.
277. Pino Fundaro, Pietro Di Biasi, Carmine Santoli. Coronary endarterectomy combined with vein patch reconstruction and internal mammary artery grafting: experience with 18 patients // Tex.Heart .Inst. J.- 1987. –Vol. 14. – N. 4. – P. 389 - 394.
278. Poletti L.F., Bird K.E., Marques D. et al. Structural aspects of heparin responsible for interactions with von Willebrand factor // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – Vol. 17. - N 5. – P. 925 - 931.
279. Presta M., Oreste P., Zoppetti G. et al. Antiangiogenic activity of semisynthetic biotechnological heparins: low-molecular-weight-sulfated Escherichia coli k5 polysaccharide derivatives as fibroblast growth factor antagonists // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. N 1. – P. 71 - 76.
280. Qureshi S.A., Halim M.A., Pillai R. et al. Endarterectomy of the left coronary system. Analysis of a 10 year experience // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1985. – Vol. 89. – P. 852-859.
281. Randolph L.G., Noriyuki K., Trevina W.W. et al. Failure of heparin to inhibit intimal hyperplasia in injured baboon arteries // Circulation. -1995. – Vol. 91. – P. 2972 - 2981.

282. Ravindranath Tiruvoipati, Mahmoud Loubani, Mauro Lencioni et al. Coronary Endarterectomy: Impact on morbidity and mortality when combined with coronary artery bypass surgery // *Ann. Thorac. Surg.* - 2005. – Vol. 79. – P. 1999-2003.
- 282-a. Rebollo M., Bernal G., Lorca J. et al. / Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations -a multivariate analysis of risk factors. // *J. Thorac Cardiovasc. Surg.*- 1996.- Vol. 112. -P. 908-913.
283. Refson, J.S., Schachter M., Patel M.K. Vein graft stenosis and the heparin responsiveness of human vascular smooth muscle cells // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. - N 6. – P. 2506 - 2510.
284. Rodney H.F. The significance and management of postoperative arrhythmias // *Core Curriculum on Cardiac Arrhythmias. European society of cardiology.* - Moscow, 2004.
285. Rogers C.; Welt F. G. P.; Karnovsky M.J. et al. Monocyte recruitment and neointimal hyperplasia in rabbits // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 1996. – Vol. 16. – P. 1312 – 1318.
286. Rosenbaum P. R., Rubin D.B. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1984. – Vol. 79. – P. 516-523.
287. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. - N 2. – P. 577 - 617.

288. Salamon T, Micher R., Knott K., Brown D. Off-pump coronary artery bypass graft does not decrease incidence of atrial fibrillation // *Ann. Thorac.Surg.*-2003.- Vol. 75. - № 2.- P. 505 - 507.
289. Sawyer P.N., Kaplitt M.J., Sobel S. et al. Application of Gas Endarterectomy to Atherosclerotic Peripheral Vessels and Coronary Arteries // *Circulation.* - 1967. – Vol. 35. – P. I-163 – I-168.
290. Sellke F.W., Laham R.J., Edelman E.R. et al. Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factortechnique and early results // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – Vol. 65. – P. 1540-1544.
291. Senning A. Strip-graft technique // *Acta Chir. Scand.* – 1959/ - Vol. 118. – P. 81 – 85.
292. Senning A. Strip-grafting in coronary arteries: Report of a case // *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* – 1961. – Vol. 41. – P. 542 – 549.
293. Sevastianov V.I., Nemets E.A., Novikova S.P. The interaction of heparin-containing biomaterials with blood and its components // *Lecture Notes of the ICB Seminars Artificial Organs.* – Warsaw, 1992. - P. 9 - 18.
294. Shankar H., Senator F., Wu D.R. et al. Co-immobilization and interaction of heparin and plasmin on collageno-elastic tubes // *Biomater. Artific. Cells Artific. Organs.* - 1990. - Vol. 18. - N 1. - P. 59 - 73.
295. Shapira O.M., Akopian G., Hussain A., et al. Improved clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting with coronary endarterectomy // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 68. – P. 2273-2278.

296. Shen, C.X., Chen H.Z., Ge J. The role of inflammatory stress in acute coronary syndrome // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2004. – Vol. 117. – P. 133-139.
297. Singhal A.K., Sundt T.M. III. Coronary endarterectomy: the choice of tactics is dictated by the lay of land (letter) // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 81. – Vol. 3. – P. 1178 - 1179.
298. Sirivella S., Gielchinsky I., Parsonnet V. Results of coronary artery endarterectomy and coronary artery bypass grafting for diffuse coronary artery disease // *Ann. Thorac. Surg.* - 2005. – Vol. 80. – Vol. 1738-1745.
299. Spallone A., Sasaki T., Kassell N.F. et al. Effect of antithrombotic agents after carotid endarterectomy in rats // *Neurosurgery*. – 1985. – Jun. Vol. 16. –N.6. – P. 780 - 785.
300. Stamou S.C. et al. Stroke after coronary artery bypass - Incidence, predictors, and clinical outcome // *Stroke*. - 2001. - №. 7. - Vol. 32. - P. 1508 - 1512.
301. Steibert J., Lewick L., Mlodnicki M. Atrial Fibrillation after conventional and off-pump coronary artery bypass grafting: two opposite trends in timing of atrial occurrence? // *Med. Sci. Monit.* - 2003. -№. 86. - P. 64 - 67.
302. Steinderg J. S, Carir A., Sciacca et al. New onset sustained ventricular tachycardia after cardiac surgery // *Circulation*. – 1999.- №. 99. – P. 903.
303. Stoll M., Seidel A., Schimrigk K. et al. Hand gripping and acetazolamide effect in normal persons and patients with carotid artery disease // *J. Neuroimaging*. – 1998. – N 8. – P. 27 - 31.

304. Strandberg T.E., Vanhanen H., Tikkanen M.J. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 118-119.
305. Sundt T.M., Camillo C.J., Mendeloff E.N. et al. Reappraisal of coronary endarterectomy for the treatment of diffuse coronary artery disease // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 68. – P. 1272-1277.
306. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the ESC: The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms // *Eur. Heart. J.* – 1991. – №. 12. – P. 1112 - 1131.
307. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1989. – №. 321. – P. 406 - 412.
308. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST II) Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – №. 327. – P. 227 - 233.
309. Thoralf M. Sundt, Hendrick B. Barner. David Wheatley (ed) The role of coronary endarterectomy. *Surgery of Coronary Artery Disease*. – London, 2003. – P. 270-278.
310. Tomaru T., Nakamura F., Aoki N. et al. Local treatment with an antithrombotic drug reduces thrombus size in coronary and peripheral thrombosed arteries // *Heart Vessels*. – 1996. – Vol. 11. – N 3. – P.133 - 144.

311. Tomaru T., Yoshimura A., Inui K. et al. Local delivery of heparin inhibits neointimal hyperplasia in injured rabbit artery // *Jpn. Heart J.* – 1995. – Vol. 36. – N5. – P. 657 - 68.
312. Tu J.V., Sykora K., Naylor C.D. Assessing the outcomes of coronary artery bypass graft surgery: how many risk factors are enough? Steering Committee of the Cardiac Care Network of Ontario // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. – Vol. 30. – P. 1317-1323.
313. Vaughan Williams E.M. // *J. Clin. Pharmacol.* -1984. -Vol. 24(4). -P. 129-47.
314. Venkataramani E.S., Senatore F., Feola M. et al. Nonthrombogenic small-caliber human vein vascular prosthesis // *Surgery.* – 1986. – Vol. 6. – P. 735 - 741.
315. Walley V., Byard R., Keon W. A study of the sequential morphologic changes after manual coronary endarterectomy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1991. – Vol. 102. – P. 890-894.
316. Wardlaw, J., Jamagichi T., del Zoppo G. et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke // *The Cochrane Library.* – Oxford Update Software, 2000.
317. Weindrovitz M., Seissie L., Ford L. et al. Cyclosporine inhibits the development of medial thickening after experimental arterial injury // *J. Vasc. Surg.* - 1990. - Vol. 12. - P. 1 - 7.
318. Weitz J.I., Leslie B., Hudoba M. Thrombin binds to soluble fibrin degradation products where it is protected from inhibition by heparin-antithrombin but susceptible to inactivation by antithrombin-independent inhibitors // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. - N 2. – P. 544 - 552.

319. Welt F.G.P., Woods T.C., Edelman E.R. Oral heparin prevents neointimal hyperplasia after arterial injury: inhibitory potential depends on type of vascular injury // *Circulation*. - 2001. – Vol. 104. - N 12. – P. 3121 - 3124.
320. Wen Z.C., Chen S.A., Tai C.T. et al. // *Circulation*.- 1998.- Vol. 98. –N 24.- P. 2716-2723.
321. Willeit J., Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1993. – Vol. 13. - N 5. – P. 661 - 668.
322. Willeit J., Kiechl S., Oberhollenzer F. et al. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. - N 2. – P. 529 - 537.
323. Wilson N.V. Salisbury J.R., Kahner V.V. Effect of low molecular weight heparin on intimal hyperplasias // *Br. J. Surg.* - 1991. - Vol. 78. - N 11. - P. 1381 - 1383.
324. Wissler R.W., D. Vesselinovitch An update on the pathogenesis of atherosclerosis. (Principles of prevention, intervention, retardation, and regression) // *Hawaii Med. J.* - 1990. -Vol. 49. - N 7. - P. 237 - 261.
325. Wolf J., Rasnussen L., Shermann Y. et al. Nitroglycerin decreases medial smooth muscle cell proliferation after arterial ballon injury // *J. Vasc. Surg.* - 1995. - Vol. 21. - P. 499 - 504.
326. Xi Y., Wu G., Yang L. et al. // *Eur. J. Heart Fail.* 2009.- Vol. 11.- N 8.- P. 749-757.

327. Xinghang M., Fazal M.S., Wan K.S. Heparin binding on poly(L-lysine)-immobilized surface // J. Colloid Interface Sci. - 1991. - Vol. 147. - N 1. - P. 251 - 261.
328. Yang H.-M. Kim H.-S., Park K.-W. Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, reduces neointimal hyperplasia through inhibition of act signaling // Circulation. – 2004. – Vol. 110. - N 7. – P. 301–308.
329. Yenfang W., Petri T. K. Heparin proteoglycans released from Rat serosal mast cells inhibit proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture // Circulation Research. – 1999. – Vol. 84, - P. 74 – 83.
330. Zaza A., Belardinelli L., Shryock J.C. // Pharmacol. Ther.- 2008.- Vol. 119.- P. 326-339.