

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.П.
ПАВЛОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

На правах рукописи

БУНЕНКОВ

Николай Сергеевич

ОЦЕНКА ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
МИОКАРДА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ С
ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ, БЕЗ ИСКУССТВЕННОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ И В УСЛОВИЯХ ПАРАЛЛЕЛЬНОГО
ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор

Немков Александр Сергеевич

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И РАЗВИТИЕ ОПЕРАЦИЙ	
КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Методология составления обзора.....	13
1.2 История коронарного шунтирования.....	14
1.3 Искусственное кровообращение в коронарной хирургии.....	16
1.4 Современное состояние коронарной хирургии.....	16
1.5 Сравнение краткосрочных клинических исходов коронарного шунтирования с искусственным кровообращением и без искусственного кровообращения	18
1.6 Сравнение отдаленных клинических исходов коронарного шунтирования с искусственным кровообращением и без искусственного кровообращения	19
1.7 Коронарное шунтирование без искусственного кровообращения в специфической популяции пациентов.....	21
1.8 Пожилой возраст.....	21
1.9 Пациенты с высоким неврологическим риском.....	22
1.10 Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью.....	23
1.11 Проходимость шунтов после коронарного шунтирования без искусственного кровообращения.....	24
1.12 Критерии сравнения разных типов операций коронарного шунтирования	25
1.13 Ишемически-реперфузионное повреждение и его роль в исходах коронарного шунтирования.....	26
1.14 Ишемически-реперфузионное повреждение миокарда при разных типах коронарного шунтирования.....	27
1.15 Диагностика ишемически-реперфузионного повреждения.....	28
1.16 Тропониновый тест после операций коронарного шунтирования.....	28
1.17 Воспалительный ответ при разных типах коронарного шунтирования	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1 Группы наблюдения.....	38
2.2 Периоды наблюдения.....	38
2.3 Характеристика методов обследования.....	38
2.4 Методика распределения пациентов по группам.....	39
2.5 Методика выполнения операций коронарного шунтирования.....	40

2.6	Обследование пациентов после операции.....	42
2.7	Оценка ишемически-реперфузионного повреждения миокарда.....	42
2.8	Учет осложнений.....	44
2.9	Статистическая обработка данных.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....		47
3.1	Исходное состояние пациентов в трех группах наблюдения.....	47
3.2	Ишемически-реперфузионное повреждение после коронарного шунтирования по уровню тропонина I.....	53
3.2.1	Динамика тропонина I у пациентов с гладким течением послеоперационного периода.....	53
3.2.2	Динамика тропонина I у пациентов с сердечным индексом менее 2,2 после коронарного шунтирования.....	55
3.3	Концентрация тропонина I и послеоперационная сердечная недостаточность.....	57
3.4	Динамика тропонина I у пациентов, умерших в течение периода госпитализации после коронарного шунтирования.....	64
3.5	Прогностическое значение уровня кардиального тропонина на 1 день после операции коронарного шунтирования.....	67
3.6	Прогностическое значение уровня кардиального тропонина на 2-й день после операций коронарного шунтирования.....	69
3.7	Тропонин I и тромбоз шунта после операций коронарного шунтирования в раннем послеоперационном периоде.....	70
3.8	ЭКГ-изменения после операций коронарного шунтирования.....	77
3.9	Нарушения сократимости миокарда и ишемически-реперфузионное повреждение.....	80
3.10	Анализ причин повышения тропонина I при операциях коронарного шунтирования.....	81
3.11	Безопасность секвенциального шунтирования.....	89
3.12	Влияние композитного шунта на ишемически-реперфузионное повреждение миокарда.....	91
3.13	Влияние бимаммарного коронарного шунтирования на ишемически-реперфузионное повреждение миокарда после коронарного шунтирования.....	93

3.14 Влияние коморбидной патологии на ишемически-реперфузионное повреждение.....	95
3.15 Влияние типа коронарного шунтирования на изменение фракции выброса	96
3.16 Воспалительный ответ.....	108
3.17 Концентрация миелопероксидазы как показатель тяжести ишемически-реперфузионного повреждения после коронарного шунтирования.....	109
3.18 Прогностическое значение миелопероксидазы в отношении летальных исходов.....	112
3.19 Миелопероксидаза и послеоперационная сердечная недостаточность.....	115
3.20 Миелопероксидаза и сократимость миокарда.....	115
3.21 Периоперационный период после разных типов коронарного шунтирования.....	116
3.21.1 Вазопрессорная и инотропная поддержка при операциях коронарного шунтирования.....	116
3.21.2 Длительность госпитализации и пребывания в реанимации.....	120
3.21.3 Конверсия.....	123
3.22 Качество жизни пациентов после разных типов коронарного шунтирования	124
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	128
4.1 Биомаркеры для количественной оценки периоперационного повреждения миокарда.....	132
4.2 Воспалительный ответ.....	143
4.3 Оценка достоверности и точности полученных результатов. Расчет мощности исследования.....	148
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	150
ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	157
ВЫВОДЫ.....	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	160
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти во всем мире. Так, сообщается, что ежегодно во всем мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирает 7 400 000 человек [42; 158]. Из них 40-47 % летальности обусловлено ишемической болезнью сердца [21]. В России наибольшая среди развитых стран смертность от ишемической болезни сердца наблюдалась в середине 90-х годов и составляла 330 случаев на 100 000 человек. В дальнейшем отмечался общий для развитых стран тренд на снижение смертности в два раза за три года [21;169]. Тем не менее, количество пациентов, умерших от осложнений, связанных с ишемической болезнью сердца, осталось высоким и составило в 2016 году более 480 000 человек [110].

Операции коронарного шунтирования (КШ) являются признанным и эффективным методом лечения ишемической болезни сердца при многососудистом поражении коронарного русла [92; 94; 129; 131]. В 2019 году был проведен ретроспективный анализ базы данных США с анализом 12 062 081 операций реваскуляризации миокарда, выполненных с 2003 по 2016 годы. Из них 8 687 338 (72 %) составили чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), количество операций КШ составило 3 374 743 (28 %) [5]. Количество ЧКВ сократилось с 777 780 в год (в 2003 году) до 440 505 в год (в 2016 году). Количество КШ также сократилось с 337 444 в год (в 2003 году) до 201 840 в год (в 2016 году) [5]. Сообщают, что большее количество операций реваскуляризации в 2003 году объясняется предпринятыми правительством США мерами по улучшению доступности высокотехнологической медицинской помощи пациентам с низким социально-экономическим статусом [5].

Несмотря на эффективность и широкое распространение операций коронарного шунтирования, остается нерешенной проблема ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) миокарда, ассоциированного с

хирургическим вмешательством на коронарных артериях [95; 139; 157; 165; 175]. Сообщается, что летальность в течение 30 дней после коронарного шунтирования колеблется от 1 до 3 %, несмотря на развитие медицинских технологий [103]. Существующие методы кардиопротекции, например, кардиopleгия, не всегда обеспечивают достаточную защиту миокарда [101; 139]. Поиск решения обозначенной проблемы ведется по разным направлениям, например, разрабатываются более совершенные кардиopleгические растворы [83; 109; 136; 137; 138; 159]. Рассматривается возможность стимуляции регенерации миокарда с помощью клеточной терапии, что может нивелировать закономерное ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, вызванное хирургическим вмешательством на сердце [87; 114; 118; 119; 122; 125; 127]. С целью улучшения защиты миокарда изучалась возможность ишемического preconditionирования, что должно уменьшить площадь повреждения миокарда [148].

Другим возможным подходом может быть отказ от искусственного кровообращения при выполнении коронарного шунтирования [99; 135; 184]. Ряд авторов указывает на неблагоприятное влияние воспалительного ответа, обусловленного ИК [80; 81; 170]. Однако другие авторы поднимают вопрос о полноте реваскуляризации при операциях коронарного шунтирования без искусственного кровообращения [25; 50; 172]. Несмотря на дискуссии о преимуществах и недостатках операций КШ с ИК и без ИК, доля КШ без ИК по всему миру составляет 15-30 % [46; 125; 170]. Сообщается, что результаты КШ без ИК и с ИК сопоставимы [185]. Тем не менее вопрос наилучшего типа КШ остается дискуссионным [25; 99; 134]. Предполагается, что отсутствие остановки сердца во время операции связано с меньшим ишемически-реперфузионным повреждением миокарда [139]. Имеется достаточно много работ, сравнивающих КШ с ИК и без ИК с точки зрения клинических исходов [25; 182]. Однако вопрос ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при разных типах коронарного шунтирования изучен недостаточно [175].

Важность проблемы ишемически-реперфузионного повреждения миокарда после операций КШ была обозначена Европейским Обществом Кардиологов [71]. Так, рабочая группа Европейского Общества Кардиологов выделяет периоперационное повреждение миокарда и инфаркт 5-го типа [71]. Следует отметить, что четкой границы между периоперационным повреждением миокарда и инфарктом 5-го типа нет. Однако, предложены критерии диагностики инфаркта миокарда 5-го типа, которые включают уровень кардиального тропонина более чем в 10 раз выше 99 перцентиля верхнего референтного предела в течение первых 48 часов после коронарного шунтирования у пациентов с нормальным дооперационным уровнем кардиального тропонина в сочетании с новым зубцом Q и/или впервые выявленной блокадой левой ножки пучка Гиса по данным ЭКГ, или/и впервые выявленной окклюзией коронарной артерии и/или шунта, и/или впервые выявленными новыми участками погибшего миокарда по данным лучевых методов исследований, или/и новыми участками нарушения кинетики миокарда [71]. Сообщается, что верхний референтный предел повышения кардиального тропонина отличается в зависимости от производителя диагностического набора, и в каждой клинике следует определить свой пороговый уровень кардиального тропонина, так как имеющиеся данные противоречивы [71]. Учитывая, что после операций КШ без ИК в раннем послеоперационном периоде повышение концентрации кардиального тропонина происходит значительно меньше, сторонники операций КШ без ИК полагают, что отсутствие ИК связано с меньшим повреждением миокарда.

Однако анализ литературы показал, что с момента утверждения рабочей группой Европейского Общества Кардиологов критериев диагностики периоперационного повреждения миокарда не было выполнено исследований ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) миокарда при разных типах коронарного шунтирования с учетом новых критериев диагностики.

Таким образом, до сих пор остается дискуссионным вопрос о наиболее предпочтительном типе КШ: с ИК или без ИК. Сравнение разных типов КШ с точки

зрения наименьшего ИРП миокарда может внести вклад в решение обозначенной проблемы.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на то, что КШ без ИК, с ИК и в условиях параллельного ИК применяется в клинической практике давно, совершенствуются технологии ИК: за счет минимизации контура уменьшается интенсивность воспалительного ответа, обусловленного контактом крови с чужеродной поверхностью. Появляются новые поколения тест-систем для диагностики повреждения миокарда. Так, например, в клинической практике используется 5-е поколение тропонинового теста. Меняются критерии диагностики ишемически-реперфузионного повреждения миокарда. Таким образом, вследствие технологического прогресса в области кардиохирургии, анестезиологии-реаниматологии и кардиологии требуются дополнительные исследования, которые помогут прояснить характер ИРП миокарда при разных типах КШ, что может способствовать разработке персонализированного подхода в выборе метода открытой реваскуляризации для каждого конкретного пациента.

Цель исследования. Оценить ишемически-реперфузионные повреждение миокарда после разных типов коронарного шунтирования.

Задачи исследования.

1. Оценить степень ишемически-реперфузионного повреждения миокарда по показателям тропонина I, миелопероксидазы и С-реактивного белка после разных типов операций коронарного шунтирования.
2. Оценить связь ишемически-реперфузионного повреждения миокарда после разных типов коронарного шунтирования с исходами хирургического лечения.
3. Определить концентрацию тропонина I, связанную с клинически значимой сердечной недостаточностью после разных типов операций коронарного шунтирования.

4. Определить концентрацию тропонина I, связанную с клинически значимой вероятностью тромбоза шунта после разных типов операций коронарного шунтирования.

5. Определить прогностическое значение миелопероксидазы в отношении исходов коронарного шунтирования.

Научная новизна исследования.

1. Получены данные о динамике маркеров ишемически-реперфузионного повреждения миокарда в послеоперационном периоде в выбранных группах сравнения.

2. Определена пороговая концентрация тропонина I, связанная с клинически значимой вероятностью послеоперационной сердечной недостаточности после коронарного шунтирования; установлено, что она не зависит от типа операции.

3. Определены пороговые уровни тропонина I, связанные с повышенной вероятностью тромбоза шунта после разных типов коронарного шунтирования.

4. Определено прогностическое значение повышения концентрации миелопероксидазы в отношении исходов после коронарного шунтирования.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Ишемически-реперфузионное повреждение миокарда имеет место при любом типе коронарного шунтирования: без искусственного кровообращения (ИК), с ИК и в условиях вспомогательного ИК и имеет сопоставимую степень по группам сравнения. Динамика воспалительного ответа отличается в течение первых двух суток (максимальная – в группе с ИК, минимальная – без ИК), затем нивелируется к 5-7-м суткам.

Выраженность ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и воспалительный ответ при операциях коронарного шунтирования имеют прямую корреляционную связь с неблагоприятными исходами оперативного лечения.

Пороговая концентрация тропонина I, связанная с клинически значимой вероятностью синдрома малого сердечного выброса после коронарного шунтирования не зависит от типа операции и составляет 13-14 нг/мл.

Пороговая концентрация тропонина I, связанная с существенной вероятностью тромбоза шунта, различается в группах сравнения и составляет: для коронарного шунтирования без ИК – 3,3 нг/мл, для коронарного шунтирования с ИК – 11,6 нг/мл, для коронарного шунтирования с вспомогательным ИК – 17,6 нг/мл.

Миелопероксидаза отражает степень ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и имеет вспомогательное прогностическое значение в отношении неблагоприятных исходов коронарного шунтирования.

Качество жизни после операций коронарного шунтирования без ИК, с ИК и в условиях параллельного ИК было сопоставимым.

Разработана модель прогнозирования неблагоприятных исходов КШ, получен патент на изобретение, результаты исследования используются в работе отделения кардиохирургии № 2 ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и Институте Экспериментальной Медицины.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Ишемически-реперфузионное повреждение миокарда имеет место при любом типе коронарного шунтирования: без искусственного кровообращения (ИК), с ИК и в условиях вспомогательного ИК и имеет сопоставимую степень по группам сравнения. Динамика воспалительного ответа отличается в течение первых двух суток (максимальная – в группе с ИК, минимальная – без ИК), затем нивелируется к 5-7-м суткам.

2. Выраженность ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и воспалительный ответ при операциях коронарного шунтирования имеют прямую корреляционную связь с неблагоприятными исходами оперативного лечения.

3. Пороговая концентрация тропонина I, связанная с клинически значимой вероятностью синдрома малого сердечного выброса после коронарного шунтирования, не зависит от типа операции и составляет 13-14 нг/мл.

4. Пороговая концентрация тропонина I, связанная с существенной вероятностью тромбоза шунта, различается в группах сравнения и составляет: для коронарного шунтирования без ИК – 3,3 нг/мл, для коронарного шунтирования с ИК – 11,6 нг/мл, для коронарного шунтирования с вспомогательным ИК – 17,6 нг/мл.

5. Миелопероксидаза отражает степень ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и имеет вспомогательное прогностическое значение в отношении неблагоприятных исходов коронарного шунтирования.

Степень достоверности. Достоверность результатов подтверждается адекватным дизайном исследования и количеством пациентов, включенных в исследование, регистрацией исследования в международном регистре ClinicalTrials.gov, одобрением Локального Этического Комитета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, который проводит регулярный мониторинг зарегистрированных исследований. Методы исследования соответствуют современному уровню развития технологий и отвечают поставленным целям и задачам. Положения диссертационного исследования, выводы и рекомендации подкреплены фактическими данными, в том числе, представленными в рисунках и таблицах. База данных подготовлена и обработана с использованием современных методов статистики.

Апробация и внедрение результатов исследования. Материалы диссертации были представлены в качестве докладов на конференциях: Кардиостим 2020, XXV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2019), XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2018), ESCBM (Прага, 2018), The 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (Москва 2018), VII международном молодежном медицинском конгрессе (Санкт-Петербургские научные чтения,

2017), Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины (Санкт–Петербург, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций, получен патент на изобретение “Способ прогнозирования исходов операций коронарного шунтирования” № 2719914, дата регистрации 23.04.2020.

Личное участие автора в проведении исследования. Автор обработал данные инструментальных и лабораторных исследований, проанализировал клинические данные у пациентов, включенных в исследование. Проанализировал коронарограммы и рассчитал индексы по шкалам Syntax Score I, Syntax Score II, Euroscore II, Index Charlson/Deyo у 100 % пациентов. Являлся лечащим врачом у пациентов, включенных в исследование. Принимал активное участие в отборе пациентов для проведения данного исследования. Участвовал в операциях коронарного шунтирования в качестве ассистента, самостоятельно выполнял отдельные этапы операции (забор аутовенозного трансплантата, стернотомия). Провел статистическую обработку полученных данных с последующим анализом. Обеспечил и провел регистрацию исследования на международном портале ClinicalTrials.gov.

Структура и объем работы. Диссертационная работа выполнена на 192 страницах печатного текста, проиллюстрирована 50 рисунками, содержит 22 таблицы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, выводов, заключения и списка литературы.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И РАЗВИТИЕ ОПЕРАЦИЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Методология составления обзора

Обзор составлен с учетом стандартов PRISMA STATEMENT [67].

Коронарное шунтирование является признанным и эффективным методом оперативного лечения ИБС и может выполняться без ИК, с ИК и на параллельном ИК. К настоящему времени до сих пор не определен предпочтительный тип оперативного лечения, несмотря на множество проведенных ранее исследований. Целью обзора является выяснение актуальности сравнения ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при разных типах операций КШ.

Поиск литературы для обзора выполнялся в базе данных MEDLINE, Cochrane Library Database, PROSPERO Database, сети Researchgate, в электронной системе Elibrary, поисковой системе Google, в библиотеке ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Поисковый запрос осуществлялся на русском и английском языках в зависимости от базы данных и поисковой системы. Поиск осуществлялся в период с 2017 по 2020 годы, с использованием следующих терминов: “CABG”, “Coronary artery bypass grafting”, “On-pump CABG”, “Off-pump CABG”, “On-pump vs. Off-pump CABG”, “pump-assisted CABG”, “outcomes CABG”, “ischemic – reperfusion injury after CABG”, “inflammation response after CABG”, “C-reactive protein CABG after CABG”, “troponin after CABG”, “cut-off troponin after CABG”, “prognostic value troponin after CABG”, “myocardial damage after CABG”, “acute myocardial infarction after CABG”, “myeloperoxidase CABG”, “prognostic value CRP after CABG”. На русском языке: “аорто-коронарное шунтирование”, “аорто-коронарное шунтирование с ИК”, “аорто-коронарное шунтирование без ИК”, “аорто-коронарное шунтирование на параллельном ИК”, “ишемически-реперфузионное повреждение миокарда после коронарного шунтирования”, “воспалительный ответ при коронарном шунтировании”, “С-реактивный белок коронарное шунтирование”, “тропонин после коронарного шунтирования”. В Elibrary, помимо

поиска по терминам, был выполнен поиск публикаций по следующим фамилиям: Хубулава Г.Г., Немков А.С., Марченко С.П., Гордеев М.Л., Бокерия Л.А., Шнейдер Ю.А., Караськов А.М., Сигаев И.Ю., Островский Ю.П., Колесов В.И., Бакулев А.Н., Мешалкин Е.Н. Из разных источников было получено более 5000 публикаций. Были просмотрены и отобраны для прочтения резюме работ, в заглавии которых присутствовали термины, относящиеся к коронарному шунтированию.

Для просмотра отбирались следующие публикации: мета-анализы, систематические обзоры, результаты одно- и многоцентровых рандомизированных и нерандомизированных проспективных и ретроспективных исследований. Для просмотра были отобраны результаты исследований крупных российских кардиохирургических центров. Всего было отобрано для изучения 369 статей. Из них: 13 мета-анализов, остальные публикации представляли результаты рандомизированных и нерандомизированных проспективных и крупных ретроспективных исследований. В обзор были включены исследования, в которых описаны методы статистической обработки данных. В первую очередь предпочтения отдавались публикациям, в которых представлена интервальная оценка исследуемых параметров, во вторую очередь статьям, с представлением точечной оценки.

1.2 История коронарного шунтирования

Эпоха хирургии ИБС в современном ее представлении началась 25 февраля 1964 года, когда Василий Иванович Колесов выполнил первую в мире успешную операцию маммаро-коронарного анастомоза на работающем сердце [65]. В последующие годы В.И. Колесов выполнил серию успешных операций открытой реваскуляризации миокарда, доказав, что разработанная им хирургическая техника надежна, воспроизводима и может широко использоваться в клинической практике. Предпринимавшиеся до этого попытки открытой реваскуляризации миокарда носили экспериментальный характер и не нашли применения в повседневной практике. В 1967 году американский хирург Rene Favoloro

приступил к разработке нового направления коронарной хирургии и предложил накладывать венозный аорто-коронарный шунт. В дальнейшем маммаро-коронарное шунтирование (МКШ) в сочетании с аорто-коронарным шунтированием (АКШ) стали признанным и распространенным методом хирургического лечения ИБС при многососудистом поражении коронарного русла.

Уже с первых шагов разработки новой операции коллектив В.И. Колесова столкнулся с рядом серьезных проблем: дестабилизация гемодинамики при необходимости шунтирования артерий на задней и боковой стенках сердца, затруднение позиционирования коронарной артерии и выполнения коронарного шва на работающем сердце. В случае шунтирования только передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) операция выполнялась на работающем сердце, однако при необходимости дополнительного шунтирования правой коронарной артерии (ПКА) использовалось вспомогательное искусственное кровообращение без пережатия аорты (параллельный ИК) [65].

Сокращающееся сердце создавало затруднения при выполнении коронарного шва, вследствие чего В.И. Колесов использовал простейшие устройства стабилизации – держалки, которые в некоторой степени облегчали условия наложения анастомоза, однако не решали проблему кардинально. Еще одной попыткой улучшения качества наложения коронарных шунтов и сокращения времени операции, в течение которого сохранялся риск серьезных нарушений гемодинамики, было использование модифицированного сшивающего аппарата “АСЦ-4”. Несмотря на отсутствие промышленных устройств стабилизации миокарда, В.И. Колесов смог добиться превосходных результатов даже в чрезвычайно сложных интраоперационных условиях. В.И. Колесов не был сторонником множественного шунтирования, считая достаточным два коронарных шунта на ПМЖВ и правую коронарную артерию (ПКА) и полагал достаточным шунтирование ПМЖВ с помощью внутренней грудной артерии. Шунтирование артерий на боковой и задней поверхностях сердца стало более безопасным и удобным с внедрением в практику искусственного кровообращения.

1.3 Искусственное кровообращение в коронарной хирургии

Несмотря на то, что разработка аппарата искусственного кровообращения сопровождалась трудностями и проблемами, методика продолжала развиваться и стала использоваться не только в хирургии пороков сердца, но и в коронарной хирургии. Уже с 1971 года в клинике кафедры факультетской хирургии 1-го Ленинградского Медицинского Института (ЛМИ) при операциях коронарного шунтирования В.И. Колесов периодически использовал аппарат искусственного кровообращения. Пузырьковые оксигенаторы, которые часто приводили к газовой эмболии, были заменены на мембранные, что кардинально улучшило исходы операций с искусственным кровообращением. Негативное влияние ИК уменьшалось, а преимущества увеличивались. Летальность и частота осложнений при КШ с ИК неуклонно снижалась. Тем не менее в конце XX века операция В.И. Колесова переживает ренессанс и с 1997 года в США отмечался рост количества операций аорто-коронарного шунтирования без ИК с нескольких процентов до 25 % к 2002 г., после чего доля операций на работающем сердце стала неуклонно снижаться, достигнув 17 % в 2012 г. [70; 166]. D. Taggart отмечает, что в большинстве стран мира доля операций на работающем сердце составляет около 15 % [70].

Таким образом, с момента зарождения коронарной хирургии обозначились два главных направления: КШ без ИК и КШ с ИК. КШ с ИК, в свою очередь, можно разделить на ИК с пережатием аорты и без пережатия аорты (параллельное ИК). Каждое из направлений имеет свои преимущества и недостатки, что создало предпосылки для критики как операций без ИК, так и с ИК. Трудности и недостатки каждого метода открытой реваскуляризации миокарда по мере развития медицины и техники разрешались, однако не были преодолены полностью, в связи с чем к настоящему времени обсуждается вопрос о предпочтительном методе КШ.

1.4 Современное состояние коронарной хирургии

В настоящее время эффективным методом лечения ИБС при многососудистом поражении является КШ, которое может выполняться без ИК на

работающем сердце, в условиях ИК с полной перфузией с пережатой аортой и в условиях вспомогательной перфузии без пережатия аорты (КШ на параллельном ИК) [65; 165].

Несмотря на длительную историю существования КШ с ИК и без ИК, до сих пор ведутся дискуссии о предпочтительном типе КШ. Значительная часть хирургов выступает за КШ с ИК, другая часть выступает за КШ без ИК, считая, что отсутствие кровообращения в сердце в момент его остановки способствует его повреждению, несмотря на кардиоплегию, а ИК вызывает воспалительный ответ, повреждающий как миокард, так и организм в целом [78; 80; 167]. Сторонники КШ с ИК указывают на то, что ИК обеспечивает более благоприятные условия наложения коронарного шва, чем на работающем сердце, что имеет большее значение, чем негативные факторы ИК [79; 122]. Тем не менее, КШ без ИК может быть более предпочтительным для определенной категории пациентов.

Ренессанс КШ без ИК можно отнести к началу 1980-х годов, когда два южноамериканских хирурга, Буфало и Бинети опубликовали результаты большого исследования КШ без ИК [25]. Большинство пациентов получили шунты на ПМЖВ и ПКА, но с более ограниченным и трудным шунтированием коронарных артерий на задней и латеральной стенке [25; 91].

Стабилизация целевой артерии достигалась швами-держалками, однако появление механических стабилизаторов, использующих давление или вакуумные присоски, изменило методику КШ без ИК, что сопровождалось очевидным улучшением хирургических результатов [25; 65]. Критической проблемой была экспозиция латеральной и нижней стенок.

Разработка давящих и вакуумных стабилизаторов в дальнейшем изменила область КШ без ИК. и позволила минимизировать гемодинамические изменения при экспозиции. [25]. Однако, несмотря на улучшение условий выполнения коронарного шва при КШ без ИК, дискуссионными вопросами оставались краткосрочные и долгосрочные результаты оперативного лечения.

1.5 Сравнение краткосрочных клинических исходов коронарного шунтирования с искусственным кровообращением и без искусственного кровообращения

Преимущества и риски операций КШ без ИК были объектом нескольких больших рандомизированных клинических исследований, наблюдательных исследований, регистров и более 60 мета-анализов. В крупнейших рандомизированных исследованиях сравнения (CORONARY, ROOBY) не было выявлено различий в первичной конечной точке в течение 30 дней. В CORONARY первичная комбинированная точка летального исхода, нефатального инсульта или нефатального инфаркта миокарда была схожей между КШ без ИК и с ИК (9,8 % против 10,3 %, $p=0,59$). Точно так же в исследовании ROOBY первичная комбинированная точка летального исхода в течение 30 дней или серьезных осложнений была одинаковой в двух группах (7,0 % против 5,6 %, $p=0,19$). Кроме того, не было разницы в любой индивидуальной составляющей этих ранних комбинированных исходов. В соответствии с предполагаемыми преимуществами операций КШ без ИК ряд других периоперационных осложнений (трансфузии, реоперации из-за кровотечения, острое повреждение почек, респираторные нарушения) были реже в группе КШ без ИК у пациентов в исследовании CORONARY [25].

В немецком рандомизированном клиническом исследовании GORCABE, включающем только пациентов старше 75 лет, не было значительных различий в первичной комбинированной конечной точке смерти, инсульта, инфаркта миокарда или новой заместительной почечной терапии (7,8 % против 8,2 %, $p=0,74$) в течение 30 дней и не было различий в отдельных составляющих комбинированных конечных точках. Однако имело место увеличение числа повторных реваскуляризаций с КШ без ИК (1,3 % против 0,4 %), что также наблюдалось в CORONARY (0,7 % против 0,2 %, $p=0,01$) [25].

Примечательно, что не было отмечено уменьшения инсультов как в течение госпитализации, так и через один год (исследование CORONARY 1,5 % против 1,7 %, относительный риск (ОР) 0,9; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,57-1,41; GORCABE: 3,5 % против 4,4 %, $p=0,26$) [25].

К 12-му месяцу первичная композитная конечная точка не отличалась у пациентов с КШ без ИК и КШ с ИК в исследованиях GORCABE (13,1 % против 14,0 %, $p=0,48$) и в CORONARY (12,1 % против 13,3 %, $p=0,24$). В исследовании ROOBY первичный исход был в пользу КШ с ИК (9,9 % против 7,4 %, $p=0,04$), как и смерть от кардиальных причин (2,7 % против 1,3 %, $p=0,03$) [25].

Большие нерандомизированные базы данных показали лучшие краткосрочные исходы КШ без ИК, особенно у пациентов высокого риска.

По данным кардиохирургической базы данных общества торакальных хирургов STS ACSD с 876 081 изолированных плановых КШ обнаружено, что отношение шансов (ОШ) смерти и большинства серьезных осложнений были значительно ниже после КШ без ИК чем после КШ с ИК [25].

Мета-анализ 35 псевдорандомизированных исследований и 123 137 пациентов показал, что КШ без ИК должно быть лучше КШ с ИК по всем краткосрочным исходам, включая смертность [25].

Таким образом, рандомизированные клинические исследования сообщают одинаковый операционный риск для КШ без ИК и КШ с ИК, в то время как одноцентровые исследования сообщают лучшие исходы для КШ без ИК, особенно для пациентов высокого риска. Такие противоречивые результаты могут объясняться процедурой отбора пациентов. Возможно, что для определенной категории пациентов операции КШ без ИК могут дать лучшие результаты, чем с ИК. Однако результаты рандомизированных исследований могут быть интерпретированы в пользу того, что КШ без ИК не могут рассматриваться как простая замена операций с ИК.

1.6 Сравнение отдаленных клинических исходов коронарного шунтирования с искусственным кровообращением и без искусственного кровообращения

Существуют противоречивые данные, действительно ли КШ без ИК связаны с худшими отдаленными исходами. К пятому году не было различий первичного исхода в исследовании CORONARY. В исследовании ROOBY, однако, 5-летняя выживаемость была значительно хуже в группе КШ без ИК (15,2 % против 11,9 %, $p=0,001$) [25].

$p=0,02$). Бессобытийная выживаемость была также значительно снижена в группе без ИК (31,0 % против 27,1 %, $p=0,05$), вместе с инфарктом миокарда и потребностью повторной реваскуляризации [25].

В одноцентровом наблюдательном исследовании с участием 12 812 пациентов из Emory University, Атланта, США не было разницы в 10-летней летальности между операциями КШ с ИК и без ИК после ковариативной поправки на псевдорандомизацию (относительный риск 1,00; 95 % ДИ, 0,88-1,14) [25]. Важно, что авторы сообщали, что ключом к отдаленной выживаемости была полная реваскуляризация в группах с ИК и без ИК. Точно также у 942 псевдорандомизированных пар пациентов в одном итальянском центре не было разницы в 10-летней летальности в группах с ИК и без ИК (относительный риск 1,3; 95 % ДИ, 0,91-1,9) [25]. По результатам псевдорандомизированного исследования в Англии с участием более 13 000 пациентов, наблюдавшихся 13 лет, не было разницы в выживаемости, вследствие чего авторы сделали вывод, что если КШ без ИК выполняется высококвалифицированными хирургами, то нет неблагоприятного влияния на выживаемость [25].

Наоборот, псевдорандомизированное одноцентровое исследование Исследовательского Института Бейлора, Даллас, США показало повышенный риск отдаленной летальности к 10-му году после КШ без ИК (относительный риск 1,18; 95 % ДИ, 1,02-1,38) [25]. Эта обеспокоенность отдаленной летальностью была далее рассмотрена в мета-анализе 42 рандомизированных клинических исследований и в 31 скорректированном по риску обсервационном исследовании с участием 1200000 пациентов. КШ без ИК ассоциированы с статистически значимым 10 % относительным увеличением вероятности смерти к 5 годам (95 % ДИ, 5,0-15,0 %), которая возрастает до 14 % к 10 годам в обсервационных исследованиях (95 % ДИ, 11,0-17,0 %) [25].

Наиболее свежий мета-анализ, включающий только рандомизированные клинические исследования с 4-летними и более исходами и накопленные данные

по 8145 участникам, указывает отношение шансов для смертности в отдаленном периоде 1,16 для КШ без ИК (95 % ДИ, 1,02-1,32) [25].

Таким образом, сравнительные данные о результатах КШ без ИК и с ИК в отдаленном периоде противоречивы. Основываясь на современных данных, нельзя исключать возможность, что КШ без ИК дает худшие клинические исходы. Поэтому рассматриваются различные причины, в том числе, особенность сопутствующей патологии, роль опыта хирурга и другие факторы.

1.7 Коронарное шунтирование без искусственного кровообращения в специфической популяции пациентов

Многочисленные исследования утверждают преимущество КШ без ИК для популяции пациентов высокого риска. Недавний мета-анализ рандомизированных клинических исследований показал значительную взаимосвязь между профилем риска пациента и пользой КШ без ИК с наибольшим преимуществом от снижения периоперационной летальности [25].

Анализ STS ACSD с 1997 по 2007 годы показал снижение шансов ранней смерти на 38 % и 55 % у пациентов, перенесших КШ без ИК в третьем и четвертом квартиле риска соответственно. Наоборот, исследование базы данных Австралийского и Ново-Зеландского общества кардио-торакальных хирургов показало снижение заболеваемости, ассоциированной с КШ без ИК для пациентов высокого риска, но схожую операционную летальность в сравнении с КШ с ИК [25].

1.8 Пожилой возраст

Пожилой возраст – доказанный фактор риска для КШ. В систематическом обзоре 16 обсервационных исследований КШ у восьмидесятилетних пациентов (18 685 КШ с ИК и 8938 КШ без ИК), летальность в послеоперационном периоде (кумулятивное отношение шансов: 0,64; 95 % ДИ, 0,44-0,93; $p=0,02$), инсульт (кумулятивное отношение шансов: 0,61; 95 % ДИ, 0,48-0,76; $p<0,001$) были значительно реже в группе КШ без ИК [25]. Однако результаты Датского регистра не показали разницы в исходах между КШ с ИК и без ИК у пациентов старше 70

лет. Нерандомизированное исследование 6943 пар восьмидесятилетних пациентов показало снижение шансов инсульта с КШ без ИК на 30 % [25].

Наибольшее на сегодня рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее КШ с ИК и без ИК у пожилых пациентов (старше 75 лет), сообщило об отсутствии существенного различия между КШ с ИК и без ИК относительно комбинированного исхода смерти, инсульта, инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации или новой заместительной почечной терапии в течение 30 дней и 1 года после операции [25].

1.9 Пациенты с высоким неврологическим риском

Сообщается, что КШ без ИК связаны с меньшим риском острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [25]. Большое одноцентровое исследование, использующее анализ псевдорандомизации у пациентов с атероматозным поражением восходящей аорты, связывало КШ с ИК с повышенным риском послеоперационного инсульта (отношение шансов: 1,4, $p=0,05$) и операционной смертностью [25]. Другое исследование связывало КШ без ИК со снижением частоты ОНМК и операционной летальности в похожей популяции [25]. Пациенты с каротидным стенозом могут иметь потенциальное преимущество от КШ без ИК, однако эти данные неубедительны, так как сообщается, что сочетание каротидной эндартерэктомии с КШ с ИК может обеспечить похожие исходы [25]. Теоретически, у пациентов с распространенным атеросклерозом операции без ИК могут давать лучшие результаты, чем с ИК, в связи с отсутствием пережатия аорты и снижением риска отрыва бляшки восходящей аорты, что может уменьшить частоту послеоперационного нарушения мозгового кровообращения.

Однако по данным литературы частота неврологических нарушений после КШ без ИК и с ИК сопоставимы [25]. Вероятно, боковое отжатие аорты для выполнения проксимального анастомоза при КШ без ИК нивелирует отсутствие полного пережатия аорты. Так, в ретроспективном исследовании с участием 12 079 пациентов было показано, что боковое отжатие аорты увеличивает риск острого

нарушения мозгового кровообращения в 2,52 раза, полное пережатие – в 4,25 раза по сравнению с безаортальной техникой [51].

1.10 Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Данные о преимуществе КШ без ИК у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью ограничены обсервационными исследованиями и малым количеством пациентов [25]. Несмотря на высокую частоту неполной реваскуляризации, псевдорандомизированные исследования связывали искусственное кровообращение с повышенной операционной смертностью у пациентов с тяжелой хронической болезнью почек [25]. Мета-анализ, включающий 17 исследований с 201 889 пациентами с хронической болезнью почек, отметил связь КШ без ИК с меньшей ранней летальностью (отношение шансов 0,88, ДИ 95 %, 0,82-0,9, $p < 0,0001$) и морбидностью в сравнении с КШ с ИК [76]. Однако различия в отношении отдаленной выживаемости не было (ОР 1,08, 95 % ДИ, 0,86-1,36, $p=0,51$). Большое исследование Национального Института Здоровья Тайваня сообщило похожие исходы КШ без ИК и с ИК у пациентов на диализе. Похожие данные были представлены в мета-анализе 10 ретроспективных исследований [41].

Цирроз существенно увеличивает операционный риск у кардиохирургических пациентов. В национальной базе данных США, включающей 3 046 709 пациентов после операций КШ, из которых 744 636 (24,4 %) после КШ без ИК, 6448 пациентов (0,3 %) имели цирроз [27]. Во всей группе КШ цирроз был независимо ассоциирован с увеличенной летальностью (скорректированное отношение шансов: 6,9, 95 % ДИ, 2,8-17) и морбидностью (скорректированное отношение шансов: 1,6, 95 % ДИ, 1,3-2,0) [27]. Анализ подгруппы КШ без ИК выявил, что наличие цирроза не влияет на летальность и морбидность, если нет тяжелой печеночной недостаточности. У пациентов КШ с ИК цирроз был связан с повышенной летальностью и морбидностью безотносительно к тяжести печеночной недостаточности [27].

Таким образом, доступные данные нерандомизированных исследований предполагают, что КШ без ИК может быть ассоциировано с лучшими исходами у

пациентов высокого риска. У пожилых пациентов, пациентов с низкой фракцией выброса, высоким риском неврологических осложнений, женщин и пациентов с терминальной органной недостаточностью операция без ИК может дать преимущество, однако степень этого преимущества в настоящий момент остается неясной.

1.11 Проходимость шунтов после коронарного шунтирования без искусственного кровообращения

Влияние КШ без ИК на частоту проходимости шунтов все еще противоречиво. В ангиографическом анализе исследования ROOBY частота однолетней проходимости в группе КШ без ИК значительно ниже, чем в группе с ИК [25]. Контрольная ангиография была получена у 62 % пациентов начальной когорты. Общая частота проходимости была 82,6 % в группе КШ без ИК и 87,8 % в группе КШ с ИК ($p < 0,001$). По меньшей мере, один окклюзированный шунт был обнаружен в 36,5 % КШ без ИК против 28,7% в группе КШ с ИК (относительный риск: 1,27, 95 % ДИ, 1,09-1,48). Артериальные шунты (а именно, левая внутренняя грудная артерия к передней нисходящей артерии) показали схожую частоту проходимости в 2 группах (92,9 % против 94,8 %, $p=0,13$), в то время как венозный шунт имел значительно меньшую частоту проходимости в группе без ИК (76,6 % против 83,6 %, $p < 0,001$). Интересно, что как артериальный, так и венозный шунты имели значительно меньшую безупречную проходимость в группе КШ без ИК. Шунты на заднюю нисходящую артерию имели худшую проходимость при операции без ИК (74,1 % против 82,8, $p=0,003$) [30].

Небольшое рандомизированное клиническое исследование одного института и одного хирурга сообщило сходные ангиографические исходы двух техник [59]. Японское рандомизированное клиническое исследование с участием 167 пациентов не нашло различий в проходимости шунтов, но количественно частота идеальной проходимости была выше в группе с ИК (96 % против 93 %, $p=0,09$), особенно для шунтов на систему правой коронарной артерии (99 % против 90 %, $p=0,02$) [38]. Ретроспективный анализ большой ангиографической базы данных

PREVENT IV стадии исследования (1920 пациентов и 4736 шунтов) не выявил разницы в частоте проходимости при двух техниках [43]. Однако следует учесть, что уровень доказательности ретроспективных исследований уступает проспективным.

Мета-анализ 12 рандомизированных клинических исследований объединенных вместе ангиографических данных 3894 (КШ без ИК) и 4137 (КШ с ИК) шунтов сообщал об увеличенном риске окклюзии всех шунтов в группе КШ без ИК (относительный риск: 1,35; 95 % ДИ 1,16-1,57), преимущественно благодаря графту большой подкожной вены (относительный риск: 1,41; 95 % ДИ, 1,24-1,6) [77]. Интересно, что не было значительной разницы в окклюзии шунтов между двумя техниками для внутренней грудной и лучевой артерий. В одном из крупных мета-анализов суммированы ангиографические данные по 7011 шунтам и обнаружено, что для окклюзии шунтов в группе КШ без ИК отношение шансов 1,51 (95 % ДИ, 1,21-1,88, $p=0.002$) [15].

Таким образом, КШ без ИК ассоциировано с меньшей частотой проходимости шунтов, однако имеющиеся данные противоречивы [25]. Возможно, на проходимость шунтов в отдаленном периоде влияют условия наложения коронарного шва, которые могут быть неоптимальными при сокращающемся сердце.

1.12 Критерии сравнения разных типов операций коронарного шунтирования

Таким образом, к настоящему времени остается нерешенным вопрос о наилучшем типе КШ: без ИК или с ИК. Многочисленные исследования, оценивающие краткосрочные и долгосрочные исходы, частоту осложнений, проходимость шунтов, а также стоимость лечения дали противоречивые результаты. В связи с тем, что исходы разных типов КШ изучались в различных исследованиях, показавших противоречивые результаты, возможно, следует выбрать другие критерии сравнения эффективности того или иного типа КШ. Такими критериями могут быть ишемически-реперфузионное повреждение миокарда и воспалительный ответ.

1.13 Ишемически-реперфузионное повреждение и его роль в исходах коронарного шунтирования

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) – это парадоксальное повреждение клеток в результате восстановления кровотока в ранее ишемизированном участке ткани [13; 121]. ИРП может развиваться в миокарде, почках, легких, скелетных мышцах и головном мозге и вовлекает в патологический процесс не только отдельный орган, страдающий от ишемии, но и остальные органы и системы. ИРП миокарда является серьезной проблемой, способной ухудшить результаты КШ [103; 105]. Частота встречаемости ИРП миокарда точно неизвестна, однако сообщается, что признаки ИРП миокарда обнаруживают в 25-45 % случаев на аутопсии пациентов, умерших после КШ [105]. ИРП миокарда обуславливает нарушения ритма: ускоренный идиовентрикулярный ритм (80-95 %), желудочковую экстрасистолию (70-80 %), тахикардию (65-80 %) и фибрилляцию (6-10 %). Оно может привести к расширению зоны некроза на ранее ишемизированном участке ткани [105]. ИРП сопровождается миокардиальной, сосудистой и электрофизиологической дисфункциями [105]. Обратимая миокардиальная дисфункция (“станнинг”, или оглушение) является следствием ИРП и сохраняется, несмотря на стойкое восстановление коронарного кровотока [105]. ИРП миокарда проявляется возникновением или усугублением сердечной недостаточности, несмотря на восстановление коронарного кровотока.

В патофизиологии ИРП миокарда важная роль отводится взаимодействию нейтрофилов и эндотелия [13; 105]. Активированные лейкоциты, в частности, нейтрофилы, содержащие в азурофильных гранулах миелопероксидазу, повреждают базальную мембрану, а также другие тканевые структуры [13; 103]. Была показана связь между тяжестью ИРП и степенью инфильтрации ткани лейкоцитами [13]. Предпринимались попытки провести лейкодеплецию (снижение количества лейкоцитов) во время кардиохирургических операций, однако были получены противоречивые результаты [6; 13]. Один из возможных механизмов неблагоприятного влияния воспаления на исходы КШ может быть связан с

дестабилизацией бляшек в области гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий. Воспаление играет ключевую роль в развитии атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации и разрыве.

1.14 Ишемически-реперфузионное повреждение миокарда при разных типах коронарного шунтирования

Анализ имеющихся результатов исследований показал, что ИРП миокарда при разных типах КШ недостаточно изучено. Известно, что КШ без ИК на работающем сердце сопровождается меньшим повышением уровня тропонна I (TnI) сразу после операции. Вследствие этого сторонники данного типа операций полагают, что отсутствие остановки сердца и негативного эффекта ИК приводит к лучшей сохранности миокарда за счет меньшего ИРП. Следует отметить, что, хотя концентрация TnI при инфаркте миокарда хорошо известна по часам и дням, динамика кардиального тропонина после КШ в значительной части исследований оценивалась в период до 24 или 48 часов [23]. В других исследованиях уровень кардиального тропонина определяли вплоть до 3-го дня, однако точную динамику не исследовали [50]. Есть исследования с оценкой кардиального тропонина на 5-е сутки [74]. Несмотря на то, что динамику кардиального тропонина изучали ранее, появляются новые, более чувствительные, поколения тест-систем для определения концентрации TnI, призванные решить проблему перекрестного реагирования диагностических наборов с белками скелетных мышц, вследствие чего требуется уточнение профиля TnI после КШ [52].

Таким образом, характер изменения уровня TnI после КШ изучен недостаточно. Более того, в ранее выполненных исследованиях с целью оценки динамики кардиального тропонина использовались предыдущие поколения тропонинового теста с меньшими диагностическими способностями [126]. Последнее поколение тропонинового теста содержит моноклональные антитела к различным эпитопам кардиоспецифического тропонина, что обеспечивает большую диагностическую точность [126].

1.15 Диагностика ишемически-реперфузионного повреждения

Лабораторные методы. ИРП сопровождается повышением уровня кардиального тропонина и С-реактивного белка [105]. Также сообщается, что ранним маркером ИРП могут быть маркеры металлопротеиназа, миелопероксидаза и ряд других биологически активных веществ [103; 144; 145; 160; 161].

Инструментальные методы. Коронарография позволяет выявить анатомическую причину ИРП [105].

Эхокардиография: ИРП может сопровождаться появлением новых признаков повреждения миокарда на фоне восстановления кровотока (гипо-, акинезия или дискинезия миокарда) [72; 102; 105].

ЭКГ: ИРП миокарда может проявляться эпизодами тахикардии, фибрилляции и экстрасистолии [12; 105].

1.16 Тропониновый тест после операций коронарного шунтирования

Определение уровня кардиального тропонина после операций КШ является общепринятым, несмотря на широкий диапазон его колебаний и трудности интерпретации [71]. Впервые белок тропонин был выделен из сократительного аппарата миофибрилл миокарда в 1965 году, а в 1990-е гг. был разработан первый диагностический набор для клинического применения [24].

Ряд исследований показал, что кардиальный тропонин повышается через 4-10 часов после инфаркта миокарда, достигая пика на 12-24-й час и сохраняется повышенным 4-10 дней [24]. Кардиальный тропонин (сТn) представляет собой комплекс трех субъединиц: тропонин Т (ТnТ), тропонин С (ТnС) и тропонин I (ТnI) [24]. В кардиомиоците 92-95 % тропонина (структурный ТnI) связано с саркомером, остальные 2-5 % находятся в цитоплазме и представляют собой так называемый «пул раннего высвобождения», обуславливающий немедленное поступление тропонина после повреждения кардиомиоцитов [24]. Тропонин из пула раннего высвобождения, выходя в кровоток, быстро разрушается, и его концентрация при нормальной функции почек быстро снижается, в то время как структурный ТnI связан с длительным повышением кардиального тропонина в крови [24]. Период

полувыведения кардиального тропонина – 2 часа. КШ с ИК сопровождается значительным повышением уровня кардиального тропонина.

Несмотря на то, что производители диагностических наборов постоянно улучшают точность своих тест-систем, необходимо учитывать, что повышение уровня кардиального тропонина может происходить не только в случае некроза миокарда, но и при других состояниях. Например, доказано повышение кардиального тропонина при сепсисе, хронической болезни почек, миокардите, тромбозе, кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности, гипертоническом кризе, нарушениях ритма, амилоидозе, растяжении камер сердца и других состояниях [24]. Некоторые исследования показали повышение концентрации кардиального тропонина при обратимой ишемии [24]. Учитывая множество причин повышения кардиального тропонина, а также проблему перекрестного реагирования диагностических наборов, были предложены различные диагностические алгоритмы, учитывающие уровень кардиального тропонина после КШ [24; 52].

Другой проблемой интерпретации тропонинового теста после КШ является отсутствие точного порогового уровня, позволяющего выявить клинически значимое ИРП миокарда после КШ. Используемые в качестве нормы предложенные производителями концентрации тропонина, определенные с целью диагностики инфаркта миокарда при подозрении на ОКС при 100 % чувствительности показали специфичность в 4,2 % и привели к чрезвычайно большой частоте ложноположительных ответов в диагностике ИРП миокарда после КШ [34]. Сообщается, что у 96,4 % пациентов после КШ концентрация кардиального тропонина превышает норму, определенную производителем в качестве пороговой для диагностики инфаркта миокарда у пациентов с ОКС [34].

Очевидно, что необходимо выяснение референтных границ тропонинового теста для пациентов после КШ. Был проведен ряд исследований с целью уточнения порогового значения для разных тропониновых тестов, однако полученные данные варьировали в столь широких пределах, что не позволили прийти к единому

мнению о том, как интерпретировать повышение уровня кардиального тропонина после КШ [71].

Таким образом, несмотря на то, что тропониновый тест является специфичным в отношении повреждения миокарда, его интерпретация затруднена в связи с отсутствием четко определенного порогового уровня кардиального тропонина, позволяющего точно дифференцировать закономерное послеоперационное ИРП миокарда и инфаркт миокарда 5-го типа. Поэтому рекомендуется оценивать степень ИРП в комплексе с данными эхокардиографии/коронарографии и клинической ситуацией [71].

1.17 Воспалительный ответ при разных типах коронарного шунтирования

Воспалительный ответ лежит в основе широкого спектра физиологических и патологических процессов. Несмотря на то, что воспаление давно изучают при многих патологических состояниях, его механизмы продолжают исследовать [48; 63]. В настоящее время термин “воспаление” включает в себя широкий спектр биологических процессов [63]. Хорошо известные причины воспалительного ответа – инфекция и повреждение ткани – лишь небольшая часть из всего спектра патологических состояний, индуцирующих воспаление и миграцию лейкоцитов и белков в ткани [48]. Стрессовое воздействие или нарушение функций ткани вызывает адаптивный ответ, зависящий преимущественно от тканевых макрофагов и балансирующий между гомеостазом и классическим воспалительным ответом [48].

Достаточно хорошо изучены клеточные и молекулярные механизмы воспалительного ответа при инфекциях и повреждениях тканей, менее изучено воспаление, ассоциированное с хроническими патологическими состояниями и аутоиммунными заболеваниями. Еще меньше известно о точных механизмах воспалительного ответа при сердечно-сосудистых заболеваниях [48; 123]. Было показано, что воспаление играет ключевую роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний и развитии осложнений. Так, сообщается, что повышение маркеров воспаления ассоциировано с неблагоприятными исходами [63].

Экспериментальные исследования показали, что снижение воспалительного ответа уменьшает повреждение миокарда и артериальной стенки, однако клиническая практика ставит под вопрос экспериментальные данные [63].

Воспалительный ответ, вызванный инфекцией или повреждением, подразумевает доставку компонентов крови (форменные элементы и белки плазмы) к месту инфекции или повреждения. В результате выделяется большое количество биологически активных веществ: хемокины, цитокины, вазоактивные амины, эйкозаноиды и продукты протеолиза, что приводит к локальной экссудации (поступлению белков плазмы и лейкоцитов в ткань). Активированный эндотелий сосудов обеспечивает экстравазацию нейтрофилов и белков, а также задерживает эритроциты [48]. В ткани происходит активация лейкоцитов посредством прямого контакта с патогенами или под воздействием цитокинов, которые секретируются тканевыми клетками. Активированные лейкоциты выделяют активные формы кислорода и ряд других биологически активных веществ [48]. Успешный воспалительный ответ элиминирует инфекционный агент и обеспечивает репарацию тканей, главным образом, за счет резидентных клеток и мигрировавших макрофагов [48].

В цепь воспалительного ответа вовлечены следующие составляющие: индукторы воспаления, сенсоры, медиаторы и эффекторы [48]. Индукторы воспалительного ответа подразделяются на экзогенные (бактериальные и вирусные, небактериальные, аллергены) и эндогенные (продуцируются стрессом или повреждением) [48].

Эндогенные индукторы воспалительного ответа вызывают экстравазацию белков плазмы и тромбоцитов. Одним из регуляторов воспаления является фактор Хагемана (XII фактор), который активируется при контакте с коллагеном, а также с другими структурами внеклеточного матрикса. Активированный фактор Хагемана действует как сенсор сосудистого повреждения и запускает калекриин-кининовый, коагуляционные, фибринолитические каскады и систему комплимента [48]. Активированные тромбоциты секретируют тромбоксан и

серотонин. Индукторы воспаления вызывают продукцию большого количества медиаторов воспаления, которые воздействуют в основном на сосудистую стенку и лейкоциты [48].

Медиаторы воспаления подразделяются на семь классов: вазоактивные амины (вызывают вазодилатацию/вазоконстрикцию и повышают проницаемость сосудистой стенки), фрагменты системы комплемента, липидные медиаторы, цитокины, хемокины и протеолитические ферменты [48].

Эффекторами воспалительного ответа являются клетки и ткани.

Одной из целей воспалительного ответа является поддержание гомеостаза, что обеспечивается поддержанием определенного уровня глюкозы и кислорода в тканях [48]. При воздействии неблагоприятных условий включаются механизмы адаптивного ответа. В случае их неэффективности активируется воспалительный ответ [48; 86]. Известно, что воспалительный ответ связан с повреждением тканей и инфекцией, однако воспалительный ответ разной степени интенсивности обнаруживается при любом нарушении функции ткани [48]. Небольшое стрессовое воздействие может вызывать воспалительный ответ, вовлекающий только резидентные клетки ткани (в основном макрофаги и тучные клетки), в то время как сильное повреждение может вызывать значительное вовлечение лейкоцитов и белков плазмы, что характерно для классического представления о воспалении [48].

Воспалительный ответ нацелен на быструю адаптацию организма и ограничение неблагоприятного воздействия. Однако длительно существующий воспалительный ответ связан с деструктивным воздействием на организм. Так, например, транзиторная нечувствительность к инсулину обеспечивает перераспределение глюкозы от основного потребителя – скелетных миоцитов – в пользу лейкоцитов и других клеток, требующих больших энергетических затрат вследствие инфекции или репарации. Однако длительная нечувствительность к инсулину приводит к развитию сахарного диабета второго типа [48].

Воспалительный ответ является важным компонентом, связанным с патогенезом ишемии миокарда и некрозом кардиомиоцитов [63]. Вследствие некроза кардиомиоцитов происходит выброс эндогенных индукторов воспалительного ответа, активируются тромбоциты и лейкоциты, происходит их миграция в очаг повреждения, где происходит их дегрануляция с выделением активных форм кислорода, цитокинов и протеаз [63]. Эндотелиоциты повышают экспрессию молекул адгезии тромбоцитов и лейкоцитов, облегчая их экстравазацию [63].

Степень воспалительного ответа оценивают с учетом селектинов, цитокинов (ИЛ-1 бета, ИЛ-6, ФНО), С-реактивного белка (СРБ) и количества лейкоцитов [63]. С практической точки зрения наибольший интерес представляет СРБ, так как была показана связь между повышением его концентрации и ишемическими событиями [63]. Показано, что длительно повышенный уровень СРБ связан с сердечно-сосудистыми событиями [63]. Сообщается, что воспалительный ответ после операций КШ может влиять на исходы оперативного лечения [176]. Показана корреляция между уровнем С-реактивного белка и развитием фибрилляции предсердий [35].

Воспаление играет важную роль в развитии ранних послеоперационных осложнений (в том числе, послеоперационной сердечной недостаточности, повреждения миокарда, фибрилляции предсердий или острого нарушения мозгового кровообращения). Повышение уровня СРБ перед операцией независимо ассоциировано с ранней и поздней смертностью у пациентов с КШ. С-реактивный белок синтезируется в печени и является острофазным белком воспаления, концентрация которого может возрастать более чем в 1000 раз; он выполняет множество функций, в т. ч. обеспечивает антибактериальную защиту [57]. С-реактивный белок, выделенный от пациентов с шестью разными патологическими состояниями, был по-разному гликозилирован [57].

Описана значительная корреляция между мутацией одиночного основания промотора полиморфизма ИЛ-6 гена, послеоперационным уровнем ИЛ-6 и

развитием легочных и ренальных осложнений и фибрилляции предсердий после КШ [25].

Анализ литературы показал, что динамика воспалительного ответа после разных типов КШ недостаточно изучена. Многие крупные обзоры ссылаются на исследования, в которых временной интервал оценки воспалительного ответа был коротким – не более 2-3 дней после операции [55]. Во многих исследованиях значения маркеров воспаления были представлены в виде точечной оценки, не была приведена интервальная оценка концентрации в каждой контрольной точке [2; 55].

Пациенты, подвергающиеся КШ, относятся к группе высокого риска, характеризующейся прогрессирующим атеросклерозом и одновременным наличием нескольких сопутствующих патологий. Операция КШ сама по себе потенциальный триггер сердечно-сосудистых событий, так как вызывает серьезный эндокринный стресс и системный воспалительный ответ, который обуславливает высвобождение белков острой фазы и в течение послеоперационного восстановления проявляется симптомами, подобными сепсису.

Воспалительный ответ в ходе КШ может быть связан, по крайней мере, частично, с использованием искусственного кровообращения, которое вызывает активацию лейкоцитов и тромбоцитов, тромбина и плазмин-опосредованных прокоагулянтов, а также способствует развитию фибринолитических эффектов и быстрому многократному росту уровня циркулирующих провоспалительных медиаторов. Ишемия ткани миокарда как результат пережатия аорты, реперфузионное повреждение, разрыв бляшки и микроэмболизация, а также другие факторы (например, тип анестезии) также могут играть роль в КШ-связанном воспалении.

Вопрос о том, может ли и в какой степени исключение ИК уменьшить или даже устранить системную воспалительную реакцию после операции, является спорным [25; 124]. Исследования, в которых оценивались циркулирующие уровни

провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10) после операций с ИК и без ИК, показали противоречивые результаты [25; 26; 36; 49; 54; 62]. КШ вызывает комплексный протромботический и провоспалительный ответ, который достигает пика, разворачиваясь в промежутке времени с конца искусственного кровообращения до ранних часов после КШ [141]. Эти молекулярные изменения могут длиться днями или неделями после КШ [25; 143]. В частности, некоторые исследования описали заметную и длительную активацию нескольких молекулярных путей, отражающих системную воспалительную реакцию, активацию тромбоцитов и коагуляции, увеличение оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. Эти изменения происходят после КШ как с ИК, так и без ИК с относительно ограниченным числом этих путей (оксидативный стресс), показывая более выраженную активацию при искусственном кровообращении [25; 142]. Одновременно примененные вакуумный стабилизатор миокарда и не связывающий гепарин контур искусственного кровообращения в некоторых исследованиях являются вероятной причиной неоднородности результатов и могут частично объяснить противоречивые результаты [25].

Сообщается, что тяжесть воспалительного ответа на операцию КШ без ИК может зависеть от типа анестезии. Следует отметить, что результаты фармакологического лечения, нацеленного на снижение послеоперационной воспалительной реакции после КШ (кортикостероиды, статины), были смешанными, таким образом, роль попыток модулировать воспаление в определении послеоперационных клинических исходов после КШ остается неопределенной [25].

Таким образом, несмотря на то, что ИРП миокарда и воспалительный ответ при разных типах КШ исследуются давно, появление новых материалов и технологий ИК (уменьшение объема контура), более селективных диагностических наборов для определения уровня кардиального тропонина, требуют дальнейшего изучения обозначенной проблемы [52; 55; 61]. Показана роль воспаления в дестабилизации атеросклеротических бляшек, в частности, отмечено, что

миелопероксидаза (МРО), являющаяся ферментом лейкоцитов, образует активные формы галогенов, в норме предназначенных для защиты организма от микробов, вызывает разрушение и дестабилизацию бляшек [144]. МРО взаимодействует с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), вызывает их окисление, что приводит к прогрессии атеросклероза. Было показано, что ингибиторы активности МРО и пептид, вытесняющий МРО из комплекса с ЛПНП, снижают модификацию ЛПНП [162]. Окисленные ЛПНП вызывают активацию нейтрофилов, что приводит к дегрануляции МРО, как итог, повышается вероятность окислительной модификации ЛПНП [145]. Сообщается, что МРО снижает антиатерогенный потенциал липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) посредством их модификации [45].

Имеются данные, что указанный выше механизм обуславливает дестабилизацию и разрыв бляшки в коронарной артерии [64]. Отмеченная связь повышенной концентрации МРО наблюдается у пациентов с инфарктом миокарда, благодаря чему МРО может быть диагностическим биомаркером у пациентов с ОКС [20]. Отмечена связь МРО с ишемически-реперфузионным повреждением миокарда, так как в условиях прекращения кровотока в органах развивается постишемическое воспаление, вследствие чего происходит активация лейкоцитов, оказывающих существенное негативное влияние на повреждение миокарда после восстановления кровотока [3].

Механизм повреждающего действия МРО лейкоцитов обусловлен трансцитозом фермента в субэндотелиальном матриксе, где происходит его накопление, вследствие чего происходит повреждение артериальной стенки [29]. Операции КШ как с ИК, так и без ИК связаны с ишемией и реперфузией, поэтому МРО может рассматриваться как удобный биомаркер для интраоперационной оценки ишемически-реперфузионного повреждения миокарда [3]. Сообщается, что концентрация МРО повышалась после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда [39]. Имеются данные о связи уровня МРО и неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС [32]. В исследовании с участием 10

пациентов, которым выполняли КШ в условиях ИК после снятия зажима с аорты, была показана зависимость роста концентрации МРО в коронарном синусе от времени реперфузии [33]. На основании проведенного анализа литературы представляется, что ИРП миокарда может быть значительно усилено негативным влиянием воспалительного ответа, что может повлиять на исход оперативного лечения.

Таким образом, оценка ИРП миокарда при разных типах КШ может способствовать разработке методов, позволяющих прогнозировать исходы оперативного лечения, а также улучшить результаты оперативного лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перспективное одноцентровое исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено Ученым Советом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, имеет регистрацию в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03050489 “Assessment of myocardial ischemic-reperfusion injury during off- and on- pump CABG (AMIRI – CABG)”, выполнено в рамках государственного задания ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, грант по теме “Оценка регенеративного потенциала пациента при операциях на сердце (2018 г)”. В исследование включены пациенты, поступившие в НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова для планового оперативного лечения ишемической болезни сердца с многососудистым поражением коронарного русла за период с 2016 по 2019 гг. Критерии включения в исследование: возраст от 25 до 80 лет, стенокардия напряжения 3-4 ф.к. с доказанным многососудистым поражением коронарных артерий.

Критерии исключения: отказ пациента, наличие патологии клапанов сердца, острый коронарный синдром.

Из пациентов, поступивших с ИБС в НИИ хирургии и неотложной медицины за период с 2016 по 2019 гг. в исследование включено 336 человек, отвечающих критериям включения.

2.1 Группы наблюдения

Пациенты были распределены по группам наблюдения:

группа 1: КШ без ИК на работающем сердце (n=175);

группа 2: КШ в условиях ИК с пережатием аорты (n=128);

группа 3: КШ с ИК с вспомогательным ИК без пережатия аорты (n=33).

2.2 Периоды наблюдения

Периоды наблюдения: в течение госпитализации до 30 дней после операции включительно.

2.3 Характеристика методов обследования

Клиническое обследование пациентов включало выяснение жалоб, сбор анамнеза заболевания (наличие инфаркта миокарда в анамнезе с указанием количества перенесенных инфарктов, наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе с указанием количества перенесенных инсультов, наличие симптомов сердечной недостаточности с указанием класса), анамнеза жизни, выяснение сопутствующей патологии, анализ имеющейся медицинской документации.

Объективное исследование включало осмотр, аускультацию, пальпацию, перкуссию.

Исходное состояние пациентов оценивалось по шкалам Euroscore II, Syntax Score I, II, Charlson/Deyo Index.

Шкалы Euroscore II, Syntax Score I, II использовались для оценки степени поражения коронарного русла, в том числе с учетом сопутствующей патологии. Индекс Charlson/Deyo использовался для оценки тяжести сопутствующей патологии.

Перечислим параметры, оцениваемые до операции.

Лабораторные: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин общий, прямой, непрямой, калий, натрий, креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ), скорость клубочковой фильтрации, глюкоза натощак, гликированный гемоглобин, при необходимости ТЗ, Т4, ТТГ, коагулограмма (МНО, АЧТВ, ПТИ, фибриноген), С-реактивный белок.

Инструментальные: эхокардиография, ЭКГ, коронарография, УЗДГ брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей, УЗИ брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), коронарография, КТ при необходимости.

2.4 Методика распределения пациентов по группам

Распределение пациентов по трем группам наблюдения (КШ без ИК, КШ с ИК, КШ на параллельном ИК) осуществлялось случайным образом. Кардиохирурги отделений кардиохирургии №1 и №2 ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова консультировали пациентов, записавшихся на прием, в случайном

порядке. При необходимости госпитализации в кардиохирургическое отделение пациенты получали направление на госпитализацию. Пациентам, госпитализированным в отделение кардиохирургии №1, выполнялось КШ без ИК. Пациентам, госпитализированным в отделение кардиохирургии № 2, выполнялось КШ без ИК, КШ с ИК или КШ на параллельном ИК.

Показания к оперативному лечению определялись в ходе обсуждения кардиохирургической командой, включавшей не менее 2 кардиохирургов, анестезиологов-реаниматологов, кардиолога, рентгенхирурга, специализирующегося на коронарных вмешательствах, при необходимости аритмолога, ангионевролога. Все операторы владели техникой выполнения КШ без ИК, КШ с ИК, КШ на параллельном ИК.

Выбор операций КШ без ИК в кардиохирургическом отделении №2 основывался на экспертном мнении кардиохирургической команды, при наличии распространенного коронарного атеросклероза. Выбор операций КШ с ИК без пережатия аорты основывался на экспертном мнении, при наличии распространенного коронарного атеросклероза и представлении, что восходящая аорта может иметь выраженное атеросклеротическое поражение и пережатие аорты может представлять риск деструкции атеросклеротических бляшек. Возможное выраженное атеросклеротическое поражение восходящей аорты предполагалось при наличии распространенного атеросклероза брахиоцефальных артерий и магистральных сосудов нижних конечностей, выявленных при ультразвуковой доплерографии.

Окончательное представление об атеросклеротическом поражении восходящей аорты формировалось после ее пальпаторной оценки во время операции и, при необходимости, дополнительной УЗИ-оценки стенки аорты. В случае обнаружения атеросклероза восходящей аорты хирургом принималось решение о проведении операции без поперечного пережатия аорты, то есть без ИК, и в качестве донорских сосудов использовали обе внутренние грудные артерии.

2.5 Методика выполнения операций коронарного шунтирования

Операции КШ выполнялись в плановом порядке по стандартной методике. Использовались три типа обеспечения КШ: без ИК на работающем сердце (группа 1), с ИК с пережатием аорты (группа 2), с ИК без пережатия аорты (группа 3).

Операции КШ с ИК выполнялись в плановом порядке, по стандартной методике, через срединную стернотомию. Использовались аппарат искусственного кровообращения HL-20 фирмы Maquet и одноразовый контур аппарата искусственного кровообращения с оксигенатором Affinity Fusion фирмы Medtronic. Подключение экстракорпорального контура ИК производилось по схеме «аорта правое предсердие – нижняя полая вена (одна двухступенчатая канюля)». Заполнение аппарата: маннитол 15 % - 200 мл, гелофузин – 500 мл, стерофундин – 500 мл, NaHCO₃ 5 % - 50 мл, транексам - 20 мл, антибиотик 2 г, гепарин 2 мл, инсулин – 10 Ед, дексаметазон 24 мг. Искусственное кровообращение проводилось либо в режиме гипотермии при температуре 32-33 °С с пережатием аорты (КШ с ИК), либо в нормотермических условиях (36,6 °С) без пережатия аорты (КШ на параллельном ИК). Во время параллельного ИК при наложении шунтов использовалось стабилизирующее устройство Octopus tissue stabilizer фирмы Medtronic.

В случае необходимости пережатия аорты для остановки сердечной деятельности и защиты миокарда использовалась кровяная кардиоплегия (2-6 °С) с добавлением глюкозы (5 % - 250 мл), хлорида калия (10 % - 30 мл), сульфата магния (25 % - 20 мл) и лидокаина (10 % - 2 мл).

Операции без ИК выполнялись в плановом порядке, по стандартной методике, через срединную стернотомию. При наложении дистальных анастомозов использовалось стабилизирующее устройство Octopus tissue stabilizer фирмы Medtronic.

Вне зависимости от типа КШ у всех пациентов, включенных в исследование, выполнялся маммаро-коронарный анастомоз на переднюю межжелудочковую артерию.

Послеоперационное ведение пациентов происходило в кардиохирургическом блоке реанимации, затем в отделении кардиохирургии.

2.6 Обследование пациентов после операции

Обследование пациентов после операции включало оценку клинических данных: наличие симптомов ишемической болезни сердца, острого нарушения коронарного кровотока, наличие острого нарушения мозгового кровообращения, наличие симптомов сердечной недостаточности. Учитывались следующие лабораторные данные: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, прямой, непрямой, калий, натрий, креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ), скорость клубочковой фильтрации, глюкоза натощак, гликированный гемоглобин, при необходимости Т3, Т4, ТТГ, коагулограмма (МНО, АЧТВ, ПТИ, фибриноген), С-реактивный белок.

Инструментальные исследования включали: эхокардиографию, коронарографию, ЭКГ, инвазивный мониторинг артериального давления, инвазивный мониторинг сердечного выброса (катетер Сван-Ганца).

Коронаро-шунтография выполнялась в индивидуальном порядке в зависимости от клинической ситуации при появлении признаков острого нарушения коронарного кровотока, появлении и прогрессировании нестабильности гемодинамики, рефрактерной к вазопрессорной и инотропной поддержке по решению консилиума.

Все пациенты до операции принимали индивидуально подобранную терапию ИБС. Препараты, которые принимали пациенты до операции, относились к следующим классам: бета-блокаторы, нитраты, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, статины, блокаторы кальциевых каналов. В случае приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина препараты отменяли за сутки до операции.

2.7 Оценка ишемически-реперфузионного повреждения миокарда. Лабораторные методы

Оценка ИРП выполнялась с помощью определения уровней TnI, МРО и СРБ. Уровень TnI определяли до операции, к концу операции, а также на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е, 5-7-е сутки после КШ. Уровень СРБ определяли на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е, 5-7-е и 8-12-е сутки после операции. Уровень МРО в плазме крови определяли до стернотомии и к концу операции после наложения всех шунтов. Концентрацию TnI определяли на аппарате Pathfast Compact immuno-analyzer (в реанимации), а также на аппарате Beckman Coulter – Access 2 Immunoassay System (в отделении), СРБ – на аппарате Beckman Coulter AU480 (CRP Latex), МРО – методом иммуно-ферментного анализа на аппарате CLARIOstar", BMG LABTECH по ранее описанной методике в Институте Экспериментальной Медицины [145; 160].

Сбор и хранение биоматериала для определения уровня миелопероксидазы. Для определения концентрации МРО в крови в операционной двукратно выполнялось взятие крови из вены.

Первую пробу брали в операционной до стернотомии в день операции. Кровь получали из центрального венозного катетера или из периферической вены в объеме 4 мл в фиолетовую пробирку с ЭДТА. В течение 30 минут осуществлялось центрифугирование при 2000 об/мин при 4 С°. После чего плазму собирали в пробирку типа «эппендорф» объемом в 1 мл и замораживали при температуре минус 40 С° или ниже.

Вторую пробу брали сразу в операционной после наложения шунтов из центрального венозного катетера. Кровь получали из центрального венозного катетера или из периферической вены в объеме 4 мл в фиолетовую пробирку с ЭДТА. В течение 30 минут осуществляли центрифугирование при 2000 об/мин при 4 С°. После чего плазму собирали в пробирку типа «эппендорф» 1 мл и замораживали при температуре минус 40 С° или ниже.

Образцы доставляли в Институт Экспериментальной Медицины (ИЭМ), где определяли уровень МРО.

Инструментальные исследования. Электрокардиография выполнялась каждые 3-5 дней или чаще в зависимости от клинической ситуации (аппарат МАС

1200 ST). Критериями ишемии или инфаркта миокарда были: вновь выявленное повышение сегмента ST в 2 смежных отведениях или более, наличие нового зубца Q или впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография выполнялась всем пациентам до и после операции (аппарат GE Vivid 7, датчик 3 МГц), в соответствии с актуальными рекомендациями. Использовались стандартные эхокардиографические доступы: левый парастернальный (по длинной и короткой оси), апикальный (2-х, 3-х, 4-х и 5-камерное сечение), субкостальный, супрастернальный, правый парастернальный.

Критерии ишемии или инфаркта миокарда: новые зоны гипокинезии или акинезии.

Систолическое утолщение стенки желудочка на величину менее 30 % от ее толщины в диастолу расценивалось как гипокинезия. Отсутствие увеличения толщины стенки желудочка в диастолу расценивалось как акинезия. Нарушения контрактильной способности миокарда определялось как зона нарушения локальной сократимости в каждом из 16 сегментов левого желудочка. Показатели эхокардиографии пересчитывались на площадь поверхности тела.

Speckle-Tracking-эхокардиография выполнялась пациентам при наличии синусового ритма. Изображения для анализа получали с помощью двухмерной эхокардиографии во время задержки дыхания со стабильной электрокардиограммой. Были записаны изображения двух-, четырех-камерной и апикальной позиций, по данным которых оценивали продольные деформации. Радиальные и циркулярные деформации, вращение оценивали по изображениям, сделанным по короткой оси. Изучаемая область выделялась вручную с точным определением границ эндокарда. После чего программа разбивала изображение на сегменты, затем выполнялся полуавтоматический анализ деформаций с построением полярных карт и числовыми данными.

2.8 Учет осложнений

Любой зарегистрированный на ЭКГ или мониторе эпизод фибрилляции предсердий, вне зависимости от длительности, расценивался как постоперационная

фибрилляция предсердий при отсутствии документально подтвержденной фибрилляции предсердий до операции. Послеоперационная сердечная недостаточность фиксировалась в индивидуальной регистрационной карте в случае снижения сердечного индекса менее 2,2, определенного инвазивным методом.

Критериями инфаркта миокарда 5-го типа были: одновременное наличие ЭКГ-признаков инфаркта миокарда, признаки появления новых зон акинезии/гипокинезии по данным эхокардиографии или вновь выявленная окклюзия коронарной артерии или шунта при послеоперационной коронарографии, повышение уровня кардиального тропонина в течение 24 часов и позже в 10 раз больше верхнего референтного значения.

Тромбоз шунта регистрировался при подтверждении по данным коронарографии.

Неврологические нарушения фиксировались в индивидуальной регистрационной карте в случае появления в послеоперационном периоде делирия и/или неврологического дефицита, зарегистрированного в истории болезни неврологом, и/или вновь выявленных признаков острого нарушения мозгового кровообращения по данным компьютерной томографии.

Кровотечение фиксировалось в индивидуальной регистрационной карте в случае поступления по дренажам крови со скоростью 200 мл в час или более и/или наличия тампонады перикарда по данным эхокардиографии, в том числе потребовавшейся реоперации.

Респираторные нарушения регистрировались в случае невозможности экстубации более 1 суток после операции при отсутствии нелегочных причин необходимости искусственной вентиляции легких.

Значимое нарушение функции почек регистрировалось в случае повышения уровня креатинина свыше 50 % от исходного уровня в течение 48 часов и/или снижения диуреза менее 0,5 мл/кг/час, и/или необходимости гемодиализа [69].

Инфекционные осложнения регистрировались в случае отсутствия снижения лейкоцитоза в послеоперационном периоде и/или температуры тела более 37 C° в течение 3 и более дней.

2.9 Статистическая обработка данных

Все исследуемые параметры проверялись на нормальное распределение (критерии Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова) [104]. Оценка различий между тремя группами по параметрам, имеющим распределение, отличное от нормального, выполнялась с помощью теста Краскела-Уоллиса (Syntax Score I, II, Index Charlson/Deyo, фракция выброса, конечно-диастолический, конечно-систолический индексы, уровни TnI, СРБ), при выявлении различий использовался парный тест суммы рангов Вилкоксона для независимых выборок (тест Манна-Уитни с поправкой на множественные сравнения). Для нормально распределенных данных использовался Т-тест с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Для сравнения качественных признаков использовались анализ таблиц сопряженности, точный тест Фишера или Хи-квадрат. Для оценки связи между исследуемыми параметрами использовалась логистическая регрессия, оценивалось качество регрессии, ROC-анализ, оценивалась площадь под кривой AUC (area under curve). Для первоначальной оценки наличия линейной связи между двумя переменными использовалась скатерограмма, после чего определялась возможность выполнения корреляционного анализа и построения линейной регрессии, качество линейной регрессии оценивалось по стандартной методике.

Все исследуемые параметры были занесены в таблицу Excel, которая была импортирована в программный пакет SAS Enterprise Guide 9.4. Статистическая обработка данных выполнялась в программе SAS Enterprise Guide 9.4.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Исходное состояние пациентов в трех группах наблюдения

Всего за период с 2016 по 2019 годы в исследование было включено 336 пациентов, отвечавших критериям включения. В трех группах наблюдения пациенты были сопоставимы по тяжести поражения коронарного русла и сопутствующей патологии. Все пациенты имели документально подтвержденный диагноз ИБС. Стенокардия напряжения 3-4 ф. к. и показания к КШ (таблицы 1-3).

Таблица 1 – Исходная тяжесть состояния пациентов

Показатель	Группа 1: КШ без ИК, n =175 (181)*	Группа 2: КШ с ИК с пережатием аорты, n=128	Группа 3: КШ с ИК без пережатия аорты, n =33 (27)**	p
Возраст, лет, ср. ± стд. откл.	63,5 ± 7,3	63,5 ± 7,13	64,3 ± 8,95	NS
Пол				0,67
мужской	78,3 %	74,2 %	74,1 %	
женский	21,7 %	25,8 %	25,9 %	
Syntax Score I	24,35 [22,0-31,75]	25,75 [22-31,5]	27 [22,0-33,0]	0,37
Syntax Score II	41.35 [32,7-50,80]	42,25 [31,1-49.9]	43,5 [34,5-53,6]	0,62
Euroscore II	1,03 [0,74-1,46]	0,97 [0,63-1,55]	0,79 [0,63-1,41]	0,31

Продолжение таблицы 1

Показатель	Группа 1: КШ без ИК, n =175 (181)*	Группа 2: КШ с ИК с пережатием аорты, n=128	Группа 3: КШ с ИК без пережатия аорты, n =33 (27)**	p
Индекс Charlson/Devo	5 [4-7]	5 [4-6]	5 [4-6]	0,11
ФВ (по Симпсону) до операции (%)	62,0 [55,0-67,0]	62 [59-66]	63 [55-65]	0,9
КДИ до операции (мл/м ²)	56,04 [46,3-67,3]	59,8 [48,6-65,6]	60,8 [57,8-71,8]	0,17
КСИ до операции (мл/м ²)	21,5 [15,8-28,3]	20,8 [16,7-27,3]	22,0 [19,4-31,2]	0,39

Примечание: индекс Charlson / Devo – индекс коморбидности, позволяет учесть сопутствующую патологию. КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, КДИ – конечно-диастолический индекс, КСИ – конечно-систолический индекс, ср. – среднее, std. откл. – стандартное отклонение, ФВ – фракция выброса. Указаны значения медианы [верхний квартиль – нижний квартиль].

* В скобках указано количество операций, начинавшихся без ИК, в 6 случаях была выполнена конверсия.

** В скобках указано количество операций, запланированных с параллельным ИК, NS – статистически незначимо.

Таблица 2 – Частота встречаемости по группам значимых нозологий, %

Характеристика	Группа 1: КШ без ИК, n =175 (181)*	Группа 2: КШ с ИК с пережатием аорты, n=128	Группа 3: КШ с ИК без пережатия аорты, n =33 (27)**	p
Инфаркт миокарда в анамнезе				
Не было	30,00	32,30	51,85	0,40
Был 1 раз	58,33	57,81	37,04	
Был 2 раза	10,00	8,59	11,11	
Был 3 раза и более	1,67	1,56	-	
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе				
Было	7,73	9,37	7,41	0,86
Не было	92,27	90,63	92,59	
Стеноз брахиоцефальных артерий				
Есть	55,80	51,97	40,74	0,33
Нет	44,20	47,66	59,26	
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей				
Есть	22,78	20,31	18,52	0,76
Нет	77,22	79,69	81,48	
Хроническая обструктивная болезнь легких				
Есть	57,22	57,03	54,17	0,96
Нет	42,78	42,97	45,83	
Сахарный диабет 2-го типа				
Есть	26,52	21,87	25,93	0,90

Продолжение таблицы 2

Характеристика	Группа 1: КШ без ИК, n =175 (181)*	Группа 2: КШ с ИК с пережатием аорты, n=128	Группа 3: КШ с ИК без пережатия аорты, n =33 (27)**	p
нет	73,48	78,13	74,07	
* В скобках указано количество операций, начинавшихся без ИК, в 6 случаях была выполнена конверсия.				
** В скобках указано количество операций, запланированных с параллельным ИК.				

Таблица 3 – Характер и частота в % гемодинамически значимого поражения коронарного русла

Артерия	Группа 1: КШ без ИК, n =175 (181)*	Группа 2: КШ с ИК с пережатием аорты, n=128	Группа 3: КШ с ИК без пережатия аорты, n =33 (27)**	p
Ствол ЛКА	20,44	21,09	18,52	0,95
ПМЖВ	90,61	82,03	88,89	0,08
ДВ	32,60	32,03	37,04	0,088
ОВ	62,43	68,75	74,08	0,33
ВТК	39,78	36,72	37,04	0,85
ПКА	74,03	80,47	88,89	0,14

Продолжение таблицы 3

Артерия	Группа 1: КШ без ИК, n =175 (181)*	Группа 2: КШ с ИК с пережатием аорты, n=128	Группа 3: КШ с ИК без пережатия аорты, n =33 (27)**	p
ЗМЖВ	13,81	15,63	7,41	0,53

Примечание: ствол ЛКА – ствол левой коронарной артерии, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ДВ – диагональная ветвь, ОВ – огибающая ветвь, ВТК – ветвь тупого края, ПКА – правая коронарная артерия, ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь.

* В скобках указано количество операций, начинавшихся без ИК, в 6 случаях была выполнена конверсия.

** В скобках указано количество операций, запланированных с параллельным ИК.

Исходные уровни ТnI, СРБ и МРО были в норме: менее 0,05 нг/мл, менее 5 нг/мл и менее 50 нг/мл, соответственно, и не отличались по группам (таблица 4).

Таблица 4 – Исходные концентрации тропонина I (ТnI), миелопероксидазы (МРО), С-реактивного белка (СРБ)

Маркер	Группа 1: КШ без ИК, n =175 (181)*	Группа 2: КШ с ИК с пережатием аорты, n=128	Группа 3: КШ с ИК без пережатия аорты, n =33 (27)**	p
ТnI, нг/мл	0,0075 [0,003-0,018]	0,014 [0,007-0,025]	0,014 [0,0045-0,06]	0,09
МРО, нг/мл	27,7 [17,0-41,02]	31,03 [19,01-48,7]	29,01 [18,74-34,0]	0,77

Продолжение таблицы 4

Маркер	Группа 1: КШ без ИК, n =175 (181)*	Группа 2: КШ с ИК с пережатием аорты, n=128	Группа 3: КШ с ИК без пережатия аорты, n =33 (27)**	
СРБ, мг/л	3,0 [3,0-4,4]	3,0 [3,0-6,2]	3,0 [3,0-7,2]	0,29

Примечание: ИК – искусственное кровообращение, КШ – коронарное шунтирование, СРБ – С-реактивный белок, МРО – миелопероксидаза, TnI – тропонин I. Указаны значения медианы [верхний квартиль – нижний квартиль].

* В скобках указано количество операций, начинавшихся без ИК, в 6 случаях была выполнена конверсия.

** В скобках указано количество операций, запланированных с параллельным ИК.

Концентрация креатинина до операции была сопоставима по группам наблюдения и не превышала нормальные значения.

Основные характеристики операций приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристики оперативного вмешательства

Показатель	Группа 1: КШ без ИК, n =175 (181)*	Группа 2: КШ с ИК с пережатием аорты, n=128	Группа 3: КШ с ИК без пережатия аорты, n =33 (27)**
Длительность операции, мин	290 [250-330]	330 [300-363]	335 [290-355]

Продолжение таблицы 5

Показатель	Группа 1: КШ без ИК, n =175 (181)*	Группа 2: КШ с ИК с пережатием аорты, n=128	Группа 3: КШ с ИК без пережатия аорты, n =33 (27)**
Длительность пережатия аорты, мин	0	72 [61-82]	0
Длительность ИК, мин	0	136 [114-154]	137 [117-169]
Среднее количество шунтов	3	3	3

Примечание: ИК – искусственное кровообращение, КШ – коронарное шунтирование. Указаны значения медианы [верхний квартиль – нижний квартиль].

* В скобках указано количество операций, начинавшихся без ИК, в 6 случаях была выполнена конверсия.

** В скобках указано количество операций, запланированных с параллельным ИК.

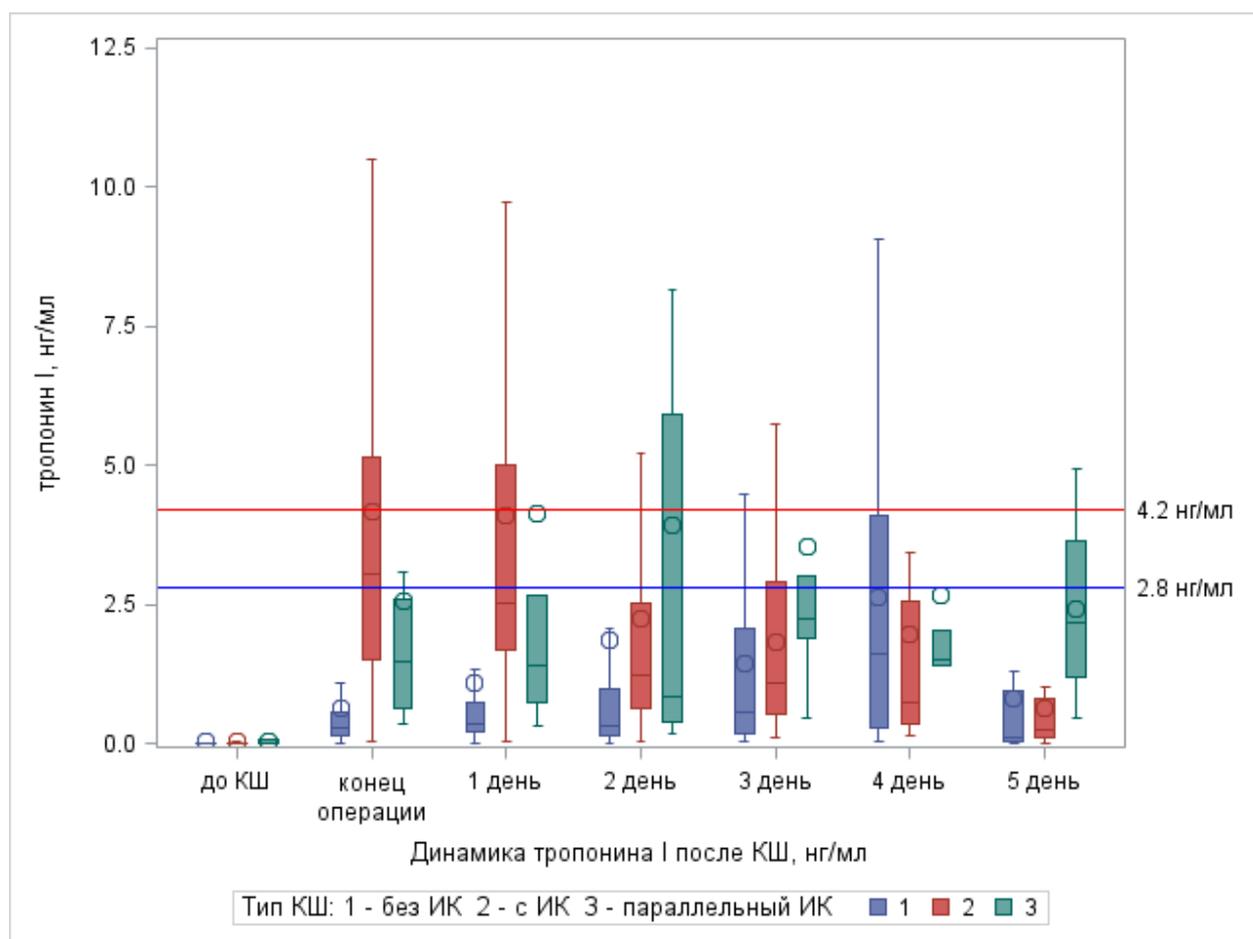
3.2 Ишемически-реперфузионное повреждение после коронарного шунтирования по уровню тропонина I

3.2.1 Динамика тропонина I у пациентов с гладким течением послеоперационного периода

Меры центральной тенденции (медиана, верхний и нижний квартили) концентрации тропонина I у пациентов с гладким течением послеоперационного периода по группам наблюдений составили: к концу операции 0,3 (0,2; 0,6) нг/мл для КШ без ИК, 3,1 (1,5; 5,2) нг/мл для КШ с ИК, 1,5 (0,7; 2,6) нг/мл для КШ на параллельном ИК. На 1-й день после операции 0,4 (0,2; 0,7) нг/мл для КШ без ИК, 2,5 (1,7; 5,0) нг/мл для КШ с ИК, 1,4 (0,7; 2,7) нг/мл для КШ на параллельном ИК.

На 2-й день после операции 0,3 (0,1; 0,9) нг/мл для КШ без ИК, 1,2 (0,6; 2,5) нг/мл для КШ с ИК, 0,9 (0,4; 5,9) нг/мл для КШ на параллельном ИК. На 3-й день после операции 0,6 (0,2; 2,1) нг/мл для КШ без ИК, 1,1 (0,5; 2,9) нг/мл для КШ с ИК, 2,3 (1,9; 3,0) нг/мл для КШ на параллельном ИК. На 4-й день после операции 1,6 (0,3; 4,1) нг/мл для КШ без ИК, 0,8 (0,4; 2,6) нг/мл для КШ с ИК, 1,5 (1,4; 2,0) нг/мл для КШ на параллельном ИК. На 5-й день после операции 0,1 (0,03; 0,9) нг/мл для КШ без ИК, 0,3 (0,1; 0,8) нг/мл для КШ с ИК, 2,2 (1,2; 3,7) нг/мл для КШ на параллельном ИК.

Таким образом, у пациентов с нормальным сердечным индексом в группе КШ без ИК отмечается нарастание ИРП миокарда с пиком на 4-е сутки, чего не наблюдается в группе КШ с ИК (рисунок 1).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение.

Рисунок 1 – Динамика концентрации тропонина I после коронарного шунтирования в группе пациентов с нормальным сердечным индексом

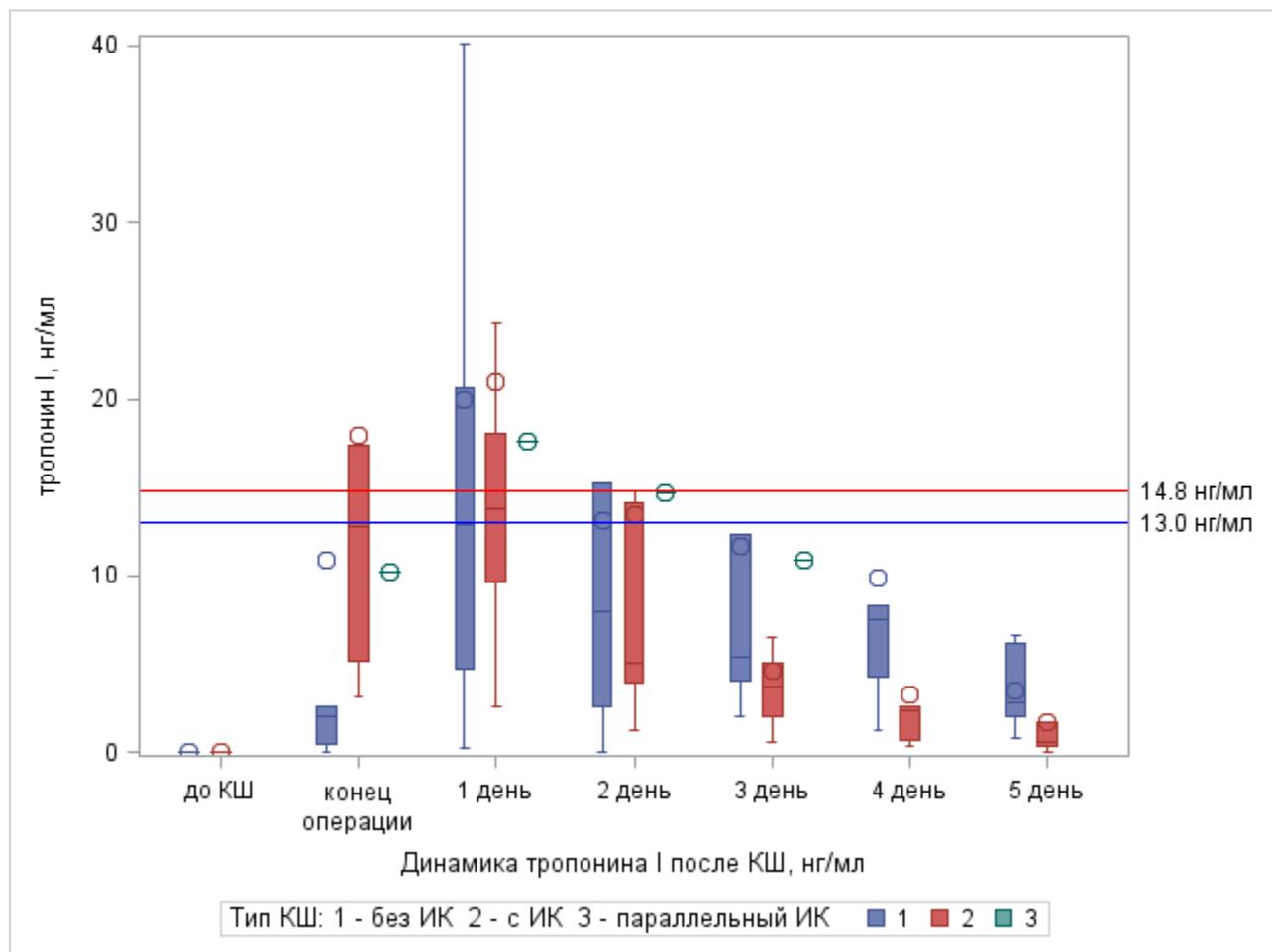
Несмотря на более низкие значения концентраций тропонина I на 1-е сутки после операции в группе КШ без ИК частота летальных исходов не имела статистически значимых различий (критерий Хи-квадрат) по сравнению с группой КШ с ИК.

3.2.2 Динамика тропонина I у пациентов с сердечным индексом менее 2,2 после коронарного шунтирования

Меры центральной тенденции (медиана, верхний и нижний квартили) концентрации тропонина I у пациентов с синдромом малого сердечного выброса по группам наблюдений составили: к концу операции 2,0 (0,4; 2,6) нг/мл для КШ без ИК, 12,8 (5,2; 17,4) нг/мл для КШ с ИК, 10,2 (10,2; 10,2) нг/мл для КШ на параллельном ИК. На 1-й день после операции 12,9 (4,8; 2,0) нг/мл для КШ без ИК, 13,8 (9,7; 18,0) нг/мл для КШ с ИК, 17,6 (17,6; 17,6) нг/мл для КШ на параллельном ИК. На 2-й день после операции 8,0 (2,6; 15,2) нг/мл для КШ без ИК, 5,1 (3,9; 14,1) нг/мл для КШ с ИК, 14,7 (14,7; 14,7) нг/мл для КШ на параллельном ИК. На 3-й день после операции 5,4 (4,0; 12,3) нг/мл для КШ без ИК, 3,8 (2,0; 5,1) нг/мл для КШ с ИК, 10,9 (10,9; 10,9) нг/мл для КШ на параллельном ИК. На 4-й день после операции 7,5 (4,3; 8,4) нг/мл для КШ без ИК, 2,4 (0,7; 2,6) нг/мл. На 5-й день после операции 2,9 (2,0; 6,2) нг/мл для КШ без ИК, 0,6 (0,4; 1,7) нг/мл для КШ с ИК.

Выявлена связь между снижением сердечного индекса до 2,2 и менее и повышением тропонина I ($AUC=0,79$) к концу операции, а также между повышением концентрации МРО ($AUC=0,62$) и снижением сердечного индекса.

Динамика тропонина I у пациентов со снижением сердечного индекса менее 2,2 не имела статистически значимых различий по группам наблюдения (рисунок 2).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение.

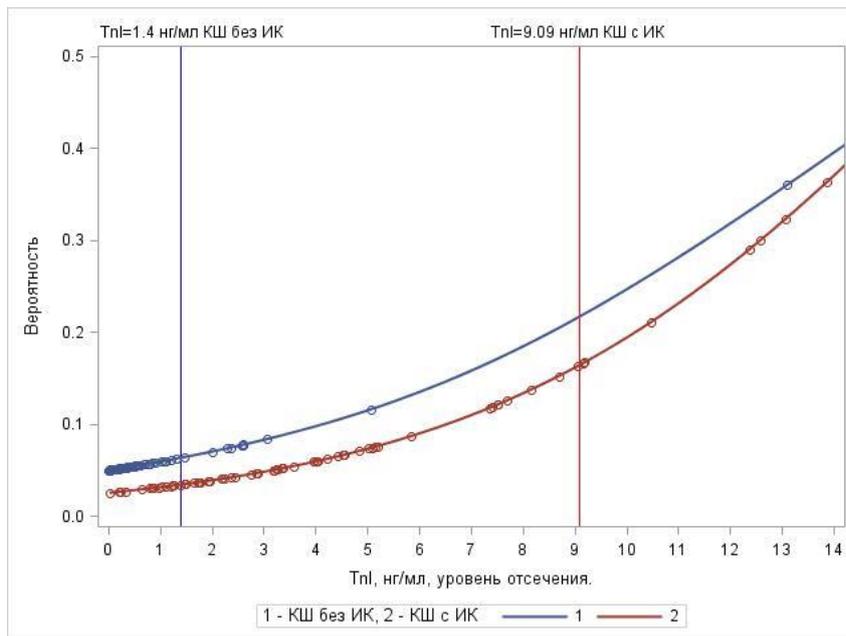
Рисунок 2 – Динамика концентрации тропонина I у пациентов со снижением сердечного индекса менее 2,2

Частота снижения сердечного индекса до 2,2 и менее по группам не имела статистически значимых различий (точный тест Фишера, $p=0,33$, $p=0,31$, $p=0,7$ при попарном сравнении). Среди пациентов со снижением сердечного индекса менее 2,2 ($n=15$ в группе КШ без ИК, $n=15$ в группе КШ с ИК, $n=1$ в группе КШ на параллельном ИК) концентрация тропонина I в первые дни после операции была сопоставима. Пик повышения приходился на 1-е сутки, затем отмечался постепенный спад концентрации тропонина I. После КШ с ИК уровень тропонина I почти в четыре раза выше, чем после КШ без ИК, у пациентов с СИ $>2,2$. У пациентов с синдромом малого сердечного выброса концентрация тропонина I

более чем в 3-14 раза выше, чем у пациентов без нарушения гемодинамики в послеоперационном периоде и была сопоставима по группам наблюдения.

3.3 Концентрация тропонина I и послеоперационная сердечная недостаточность

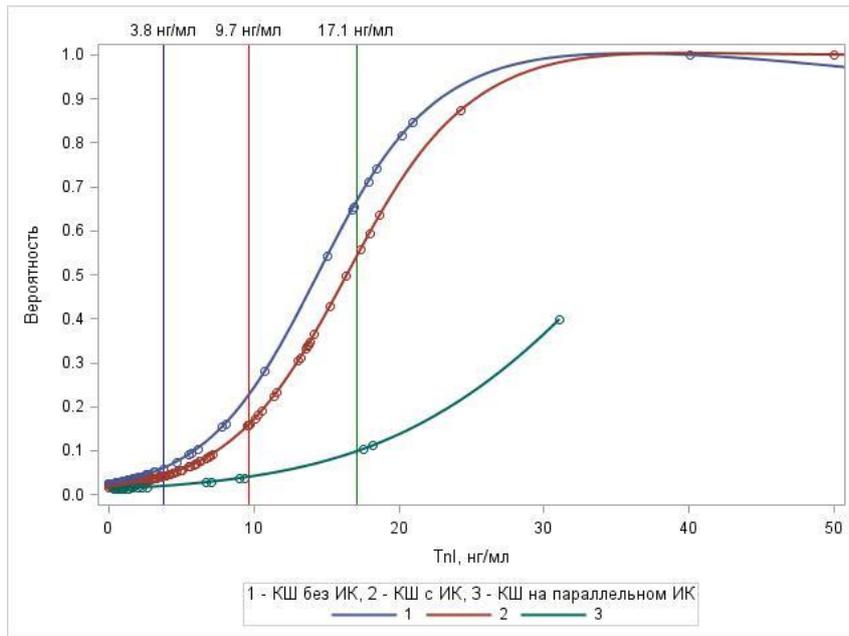
В ходе диссертационного исследования установлена связь концентрации тропонина I со снижением сердечного индекса до 2,2 и менее, измеренного инвазивным методом (рисунки 3-7).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, TnI – тропонин I.

Рисунок 3 – Вероятность снижения сердечного индекса до 2,2 и менее в зависимости от концентрации тропонина I после коронарного шунтирования

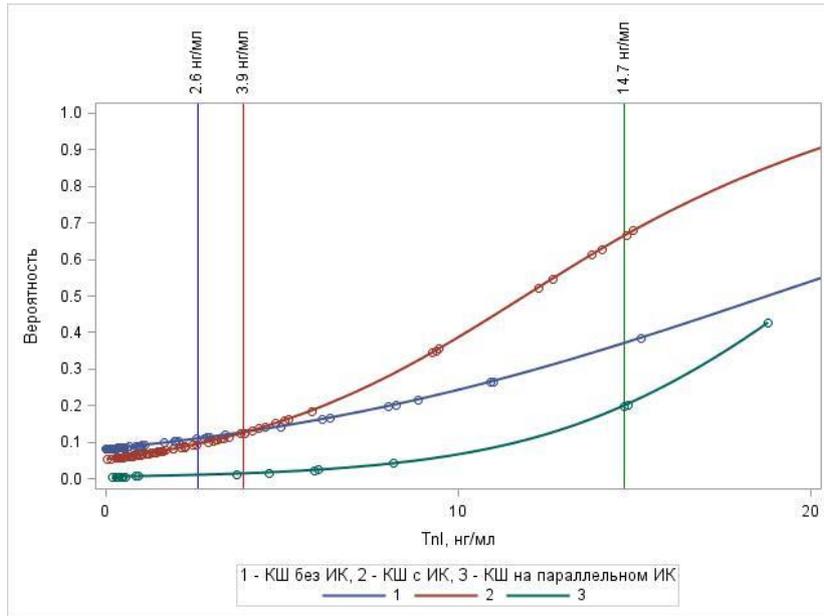
Следует отметить, что при одинаковой концентрации тропонина I вероятность снижения сердечного индекса до 2,2 и менее была выше в группе КШ без ИК (рисунки 3-7).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ТпI – тропонин I.

Рисунок 4 – Вероятность снижения сердечного индекса до 2,2 и менее в зависимости от концентрации тропонина I на 1-й день после коронарного шунтирования

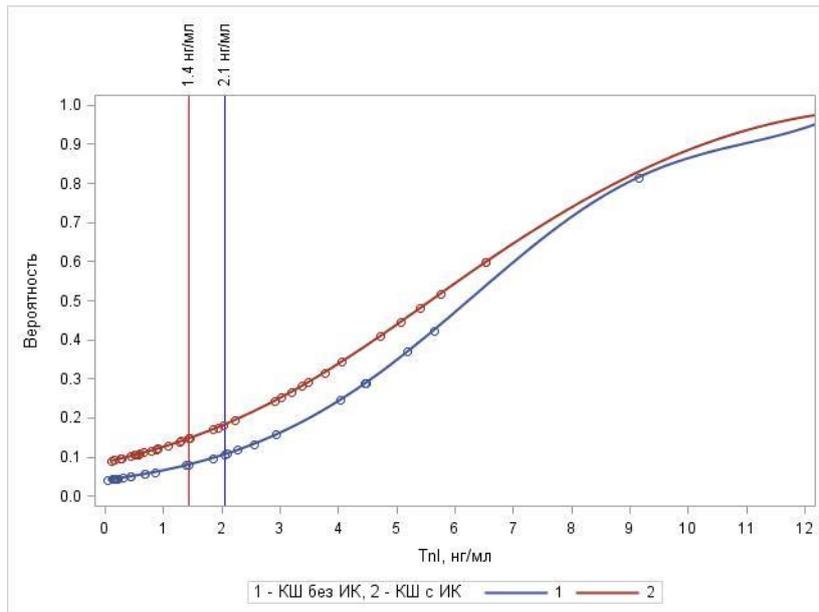
На 2-й день после КШ в условиях параллельного ИК вероятность снижения сердечного индекса до 2,2 и менее была ниже в группе КШ на параллельном ИК (рисунок 5).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, TnI тропонин I.

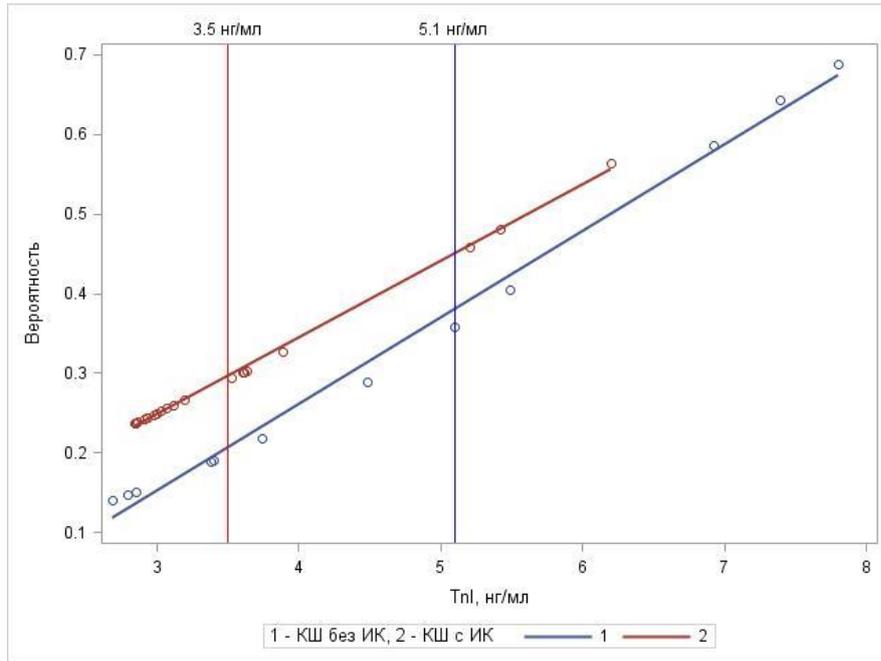
Рисунок 5 – Вероятность снижения сердечного индекса до 2,2 и менее в зависимости от концентрации тропонина I на 2-й день после коронарного шунтирования

С 3-го дня после операции вероятность снижения сердечного индекса до 2,2 и менее была связана с меньшими концентрациями тропонина I в группе КШ с ИК по сравнению с группой КШ без ИК (рисунки 6-7).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, TnI – тропонин I.

Рисунок 6 – Вероятность снижения сердечного индекса до 2,2 и менее в зависимости от концентрации тропонина I на 3-й день после коронарного шунтирования

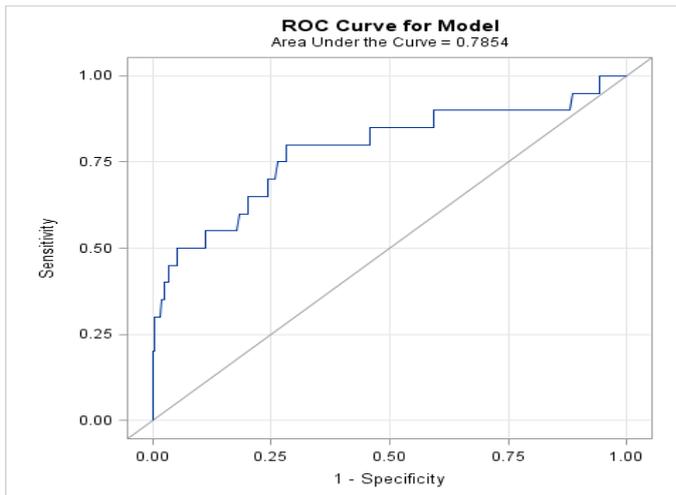


Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ТпI – тропонин I.

Рисунок 7 – Вероятность снижения сердечного индекса до 2,2 и менее в зависимости от концентрации тропонина I на 4-й день после коронарного шунтирования

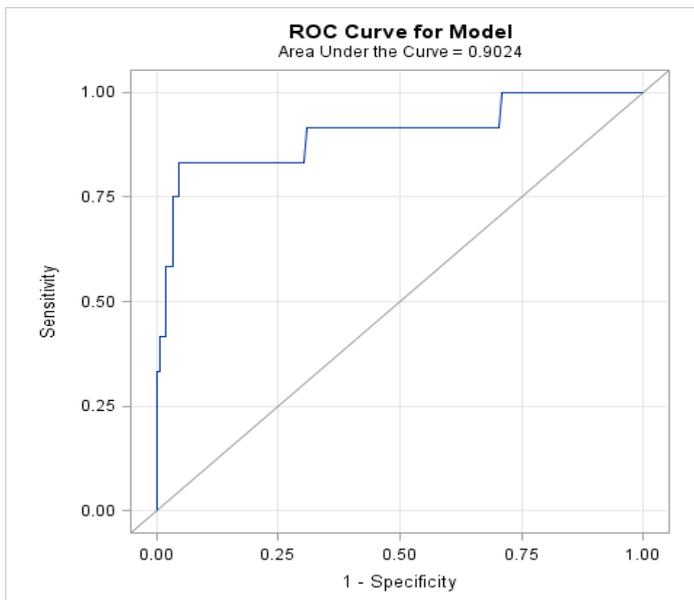
У гемодинамически стабильных пациентов уровень тропонина I превысил норму в 20-70 раз, в то время как у пациентов с послеоперационной сердечной недостаточностью – в 280 раз. По-видимому, в случае снижения сердечного индекса менее 2,2 КШ без ИК не дает преимуществ с точки зрения уменьшения ИРП, если оценивать его по уровню тропонина I.

Повышение концентрации тропонина I после операции КШ было связано со снижением сердечного индекса до 2,2 и менее вне зависимости от типа КШ (рисунки 8-12).



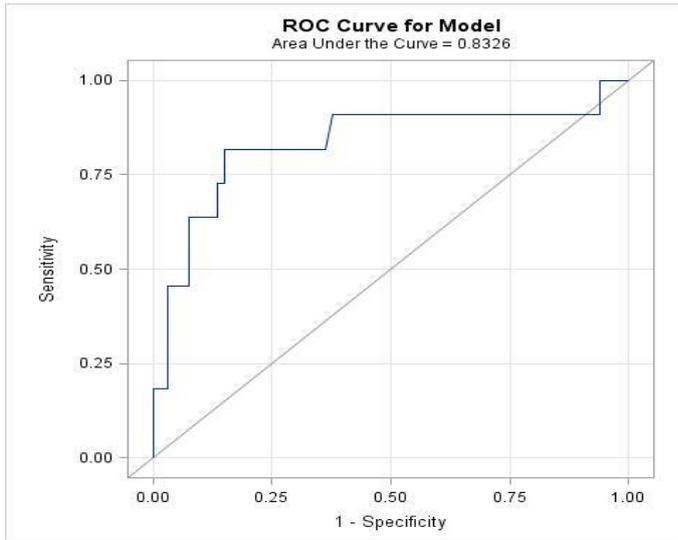
Примечание: Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность.

Рисунок 8 – Специфичность и чувствительность повышения концентрации тропонина I после коронарного шунтирования в отношении снижения сердечного индекса до 2,2 и менее



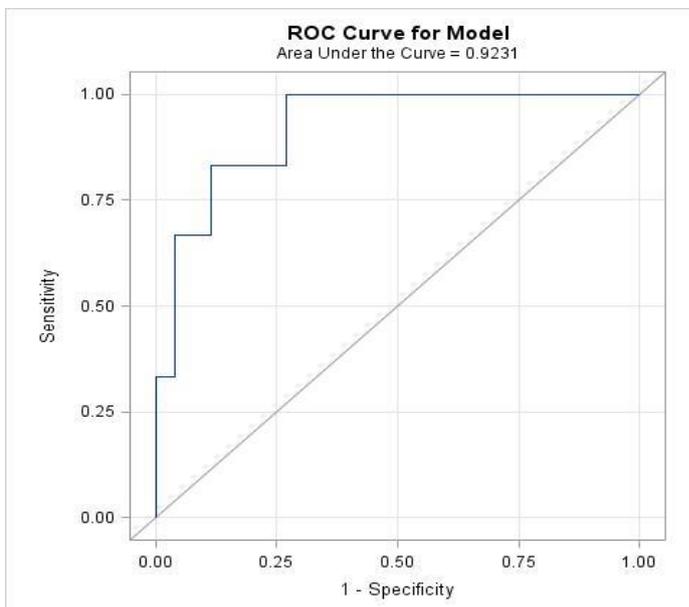
Примечание: Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность.

Рисунок 9 – Специфичность и чувствительность повышения концентрации тропонина I на 1-й день после операции в отношении снижения сердечного индекса до 2,2 и менее



Примечание: Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность.

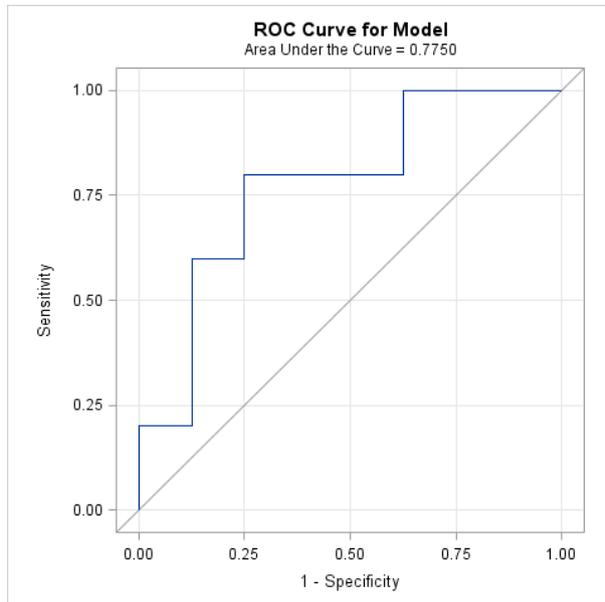
Рисунок 10 – Специфичность и чувствительность повышения концентрации тропонина I на 2-й день после операции в отношении снижения сердечного индекса до 2,2 и менее



Примечание: Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность.

Рисунок 11 – Специфичность и чувствительность повышения концентрации тропонина I на 3-й день после операции в отношении снижения сердечного индекса до 2,2 и менее

Повышение концентрации тропонина I на 4-е сутки после операций КШ без ИК также было ассоциировано с послеоперационной сердечной недостаточностью (рисунок 12).



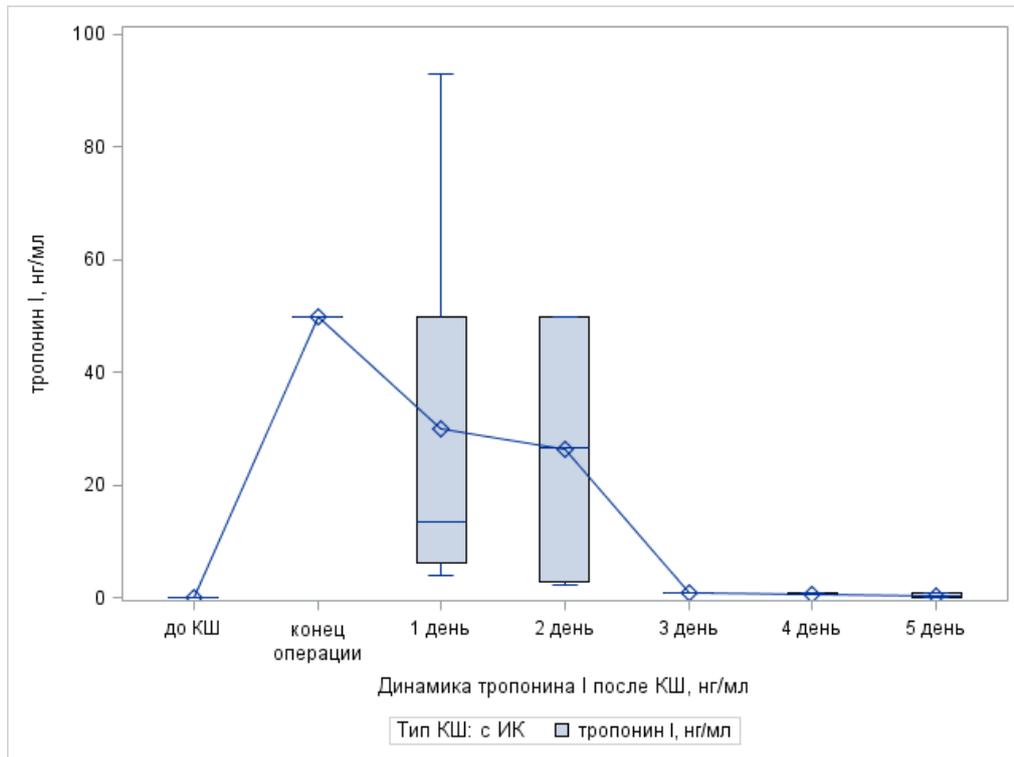
Примечание: Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность.

Рисунок 12 – Предсказательная точность тропонина I на 4-е сутки в отношении снижения сердечного индекса до 2,2 и менее после коронарного шунтирования

Графики на рисунках 8-12 показывают высокую прогностическую ценность тропонина I для послеоперационного синдрома малого сердечного выброса. Таким образом, повышение уровня тропонина I как в первые дни после КШ, так и в последующие, ассоциировано с повышением риска снижения сердечного индекса.

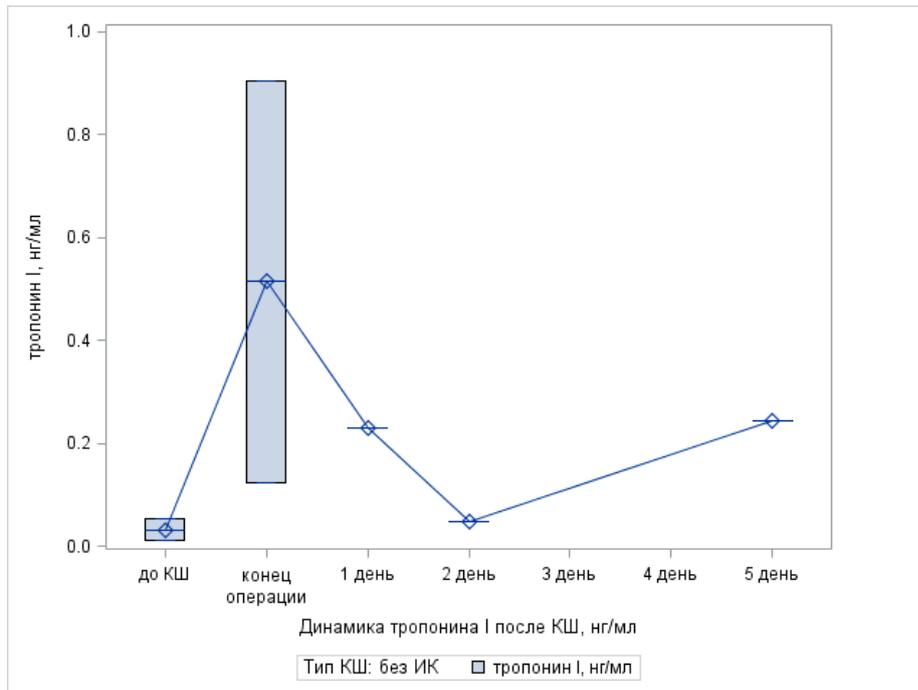
3.4 Динамика тропонина I у пациентов, умерших в течение периода госпитализации после коронарного шунтирования

На рисунках 13-14 представлена динамика тропонина I у пациентов, умерших в течение 30 дней после КШ с ИК и без ИК.



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение.

Рисунок 13 – Концентрация тропонина I среди пациентов, умерших после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение.

Рисунок 14 – Концентрация тропонина I среди пациентов, умерших после коронарного шунтирования без искусственного кровообращения

Причиной летальных исходов была острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Обращает на себя внимание, что в группе КШ без ИК концентрация тропонина I была менее 1 нг/мл, в то время как в группе КШ с ИК превышала 40 нг/мл. Отсюда следует вывод: клиническое значение повышения кардиального тропонина I будет разным для КШ без ИК и с ИК.

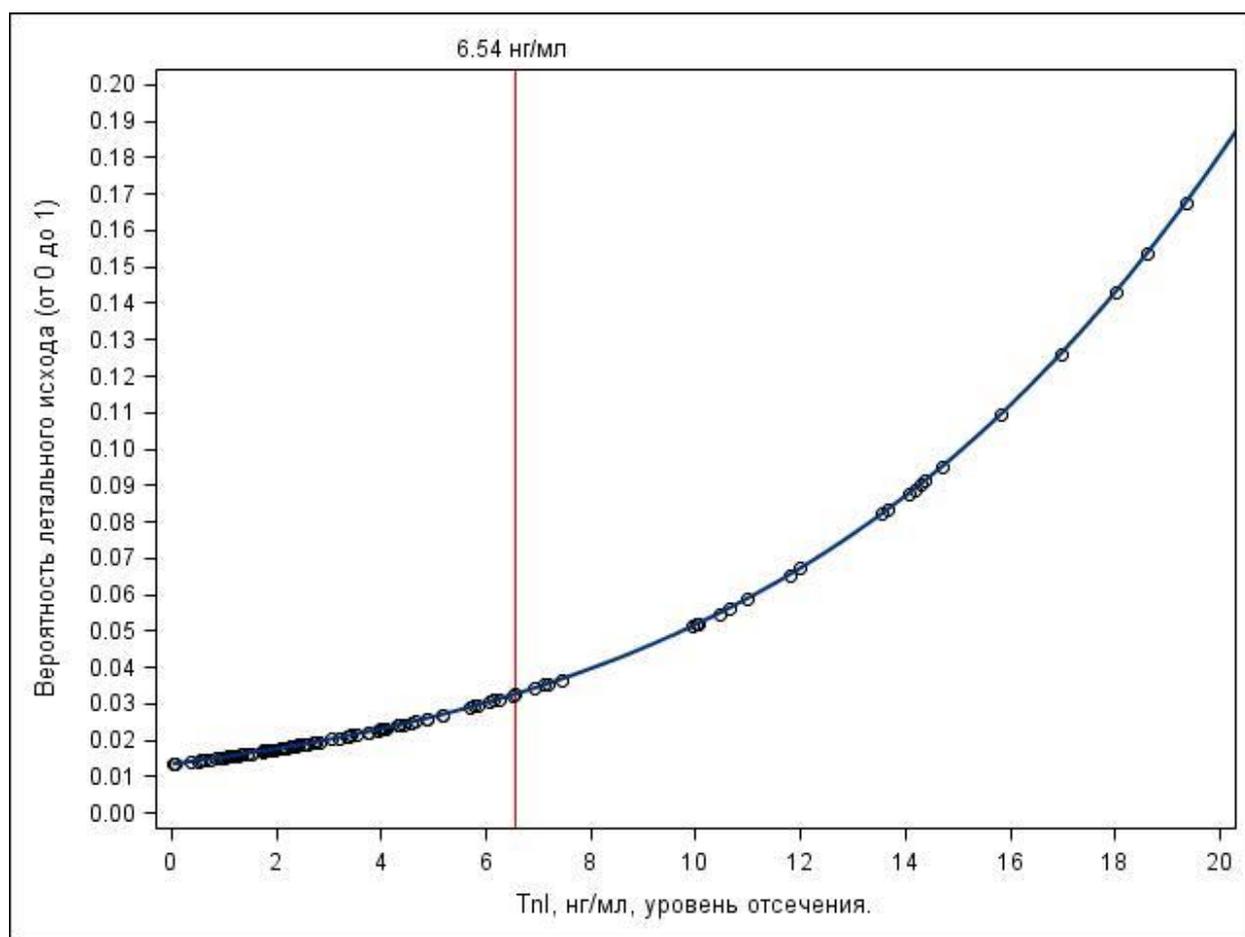
Как уже упоминалось выше, до сих пор не определен точный пороговый уровень кардиального тропонина, ассоциированный с клинически значимым ИРП миокарда [71]. Из графика на рисунке 13 следует предположить, что пороговое значение кардиального тропонина, ассоциированное с увеличением риска летальных исходов, значительно превышает уровень в 20 нг/мл в группе КШ с ИК. В группе КШ без ИК прогностически неблагоприятное пороговое значение кардиального тропонина I не превысило уровень в 1 нг/мл. Вероятно, уровень “нормального” кардиального тропонина для операций КШ с ИК и без ИК должен

различаться для операций без ИК и с ИК. Были предприняты более точные расчеты с целью определить пороговое значение кардиального тропонина, ассоциированное с клинически значимым ИРП миокарда.

С целью определения прогностического значения уровня TnI к концу операции в отношении летальных исходов после КШ с ИК была построена регрессионная модель, однако критерии статистической значимости модели были неудовлетворительны. Пороговое значение TnI было рассчитано исходя из среднего. Расчет отношения шансов (ОШ) на основе среднего значения TnI показал, что повышение TnI к концу операции более 11 нг/мл увеличивает вероятность летального исхода в 6 раз (ОШ 6,34 95 %, доверительный интервал (ДИ) 1,22-32,9). Значения ОШ при уровнях TnI менее 11 нг/мл были статистически незначимы.

3.5 Прогностическое значение уровня кардиального тропонина на 1 день после операции коронарного шунтирования

Согласно данным диссертационного исследования, пороговая концентрация тропонина I, ассоциированная со статистически значимым повышением вероятности летального исхода после КШ, составила 6,54 нг/мл (рисунок 15).



Примечание: оптимальная точка отсечения рассчитана с помощью индекса Юдена (специфичность = 79 %, чувствительность = 83 %).

Рисунок 15 – Вероятность летального исхода в зависимости от концентрации тропонина I на 1-й день после операции коронарного шунтирования с искусственным кровообращением

ОШ для летальных исходов при повышении уровня тропонина I более 6,54 нг/мл в группе КШ с ИК составило 5,4 95 %, доверительный интервал (ДИ) 1,13 – 25,7. Расчет ОШ для уровня TnI менее 6,54 нг/мл дал статистически незначимые значения в группе КШ с ИК.

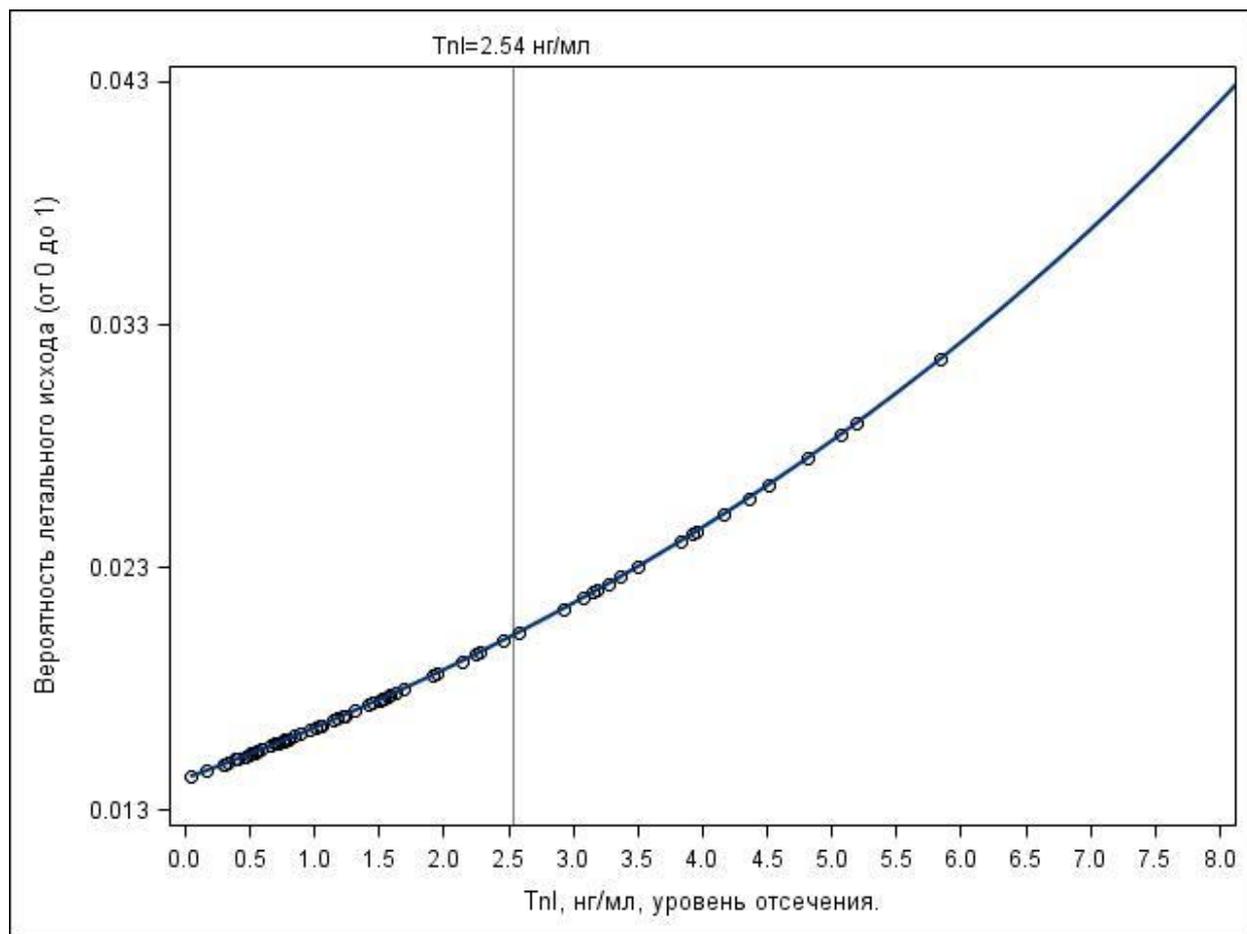
Качество регрессии оценивалось с учетом критерия Хосмера-Лемешева 0,66, -2 LogL 32,3, полученная зависимость имела нелинейный характер (рисунок 15).

Таким образом, повышение концентрации тропонина I на 1-й день после КШ с ИК представляет возможность выявления пациентов высокого риска в отношении летальных исходов.

Исходя из данных диссертационного исследования, следует полагать, что пороговое значение для тропонина I, определенное на 1-й день после КШ, находится в интервале от 12,4 нг/мл до 17 нг/мл.

3.6 Прогностическое значение уровня кардиального тропонина на 2-й день после операций коронарного шунтирования

Пороговый уровень тропонина I на 2-й день после КШ с ИК, связанный с клинически значимой вероятностью летального исхода, рассчитанный по индексу Юдена, составил 2,54 нг/мл (рисунок 16), однако статистически значимое ОШ отмечалось только при уровне TnI более 9,4 нг/мл, ОШ 6,5 95 %, ДИ (1,07 – 39,75), специфичность 92 %, чувствительность 50 %.



Примечание: оптимальная точка отсечения рассчитана с помощью индекса Юдена (специфичность = 66 %, чувствительность = 100 %), однако ОШ для данного уровня TnI не было статически значимым.

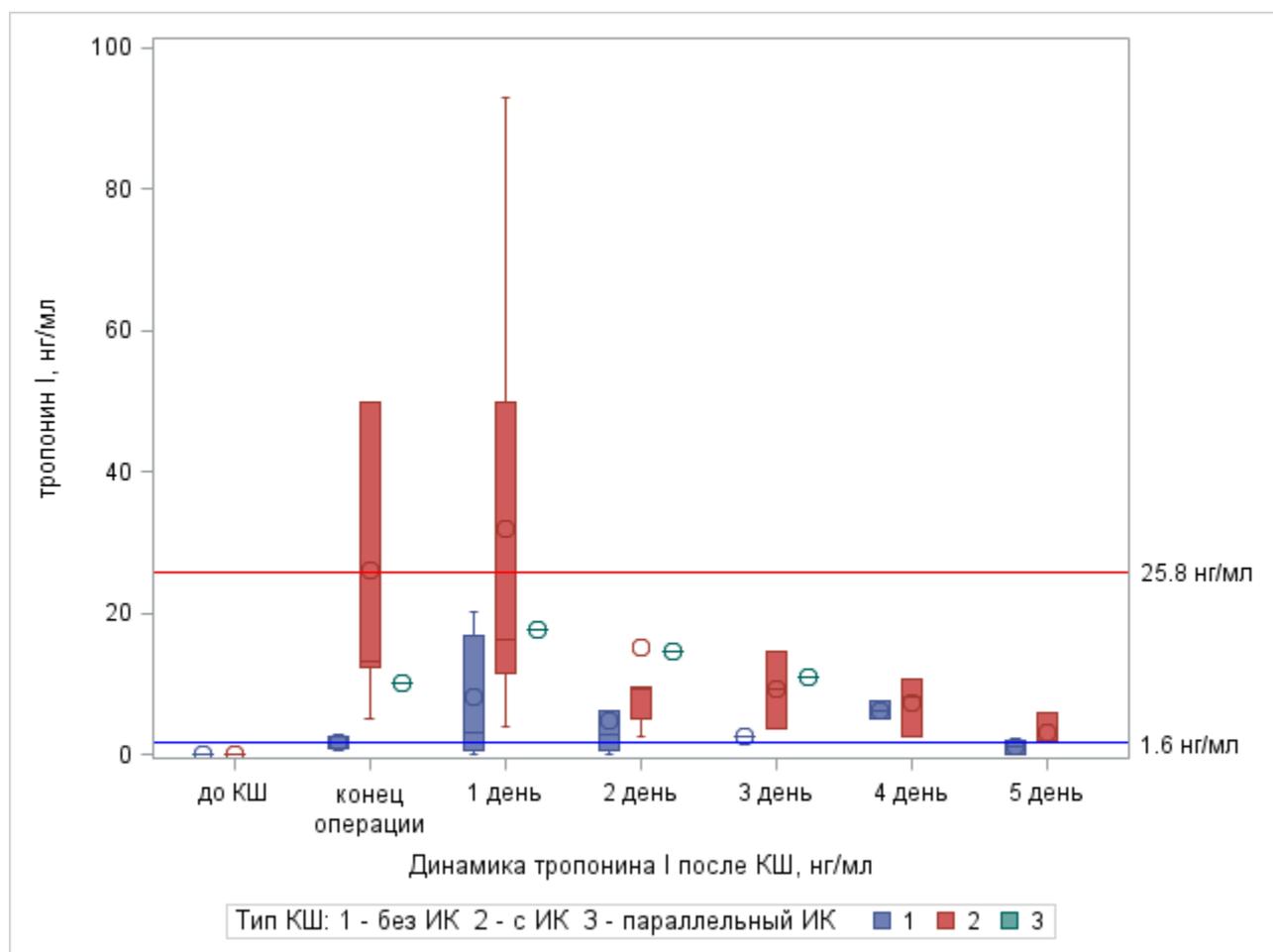
Рисунок 16 – Вероятность летального исхода в зависимости от концентрации тропонина I на 2-й день после операции коронарного шунтирования с искусственным кровообращением

Обращает на себя внимание, что, несмотря на изменение концентрации тропонина I по дням, диагностическая точность теста почти не меняется, так как доверительный интервал остается достаточно широким: 1,07 – 39,75.

3.7 Тропонин I и тромбоз шунта после операций коронарного шунтирования в раннем послеоперационном периоде

В ходе исследования AMIRI-CABG установлено, что пик концентрации тропонина I у пациентов с доказанным по данным коронарографии тромбозом

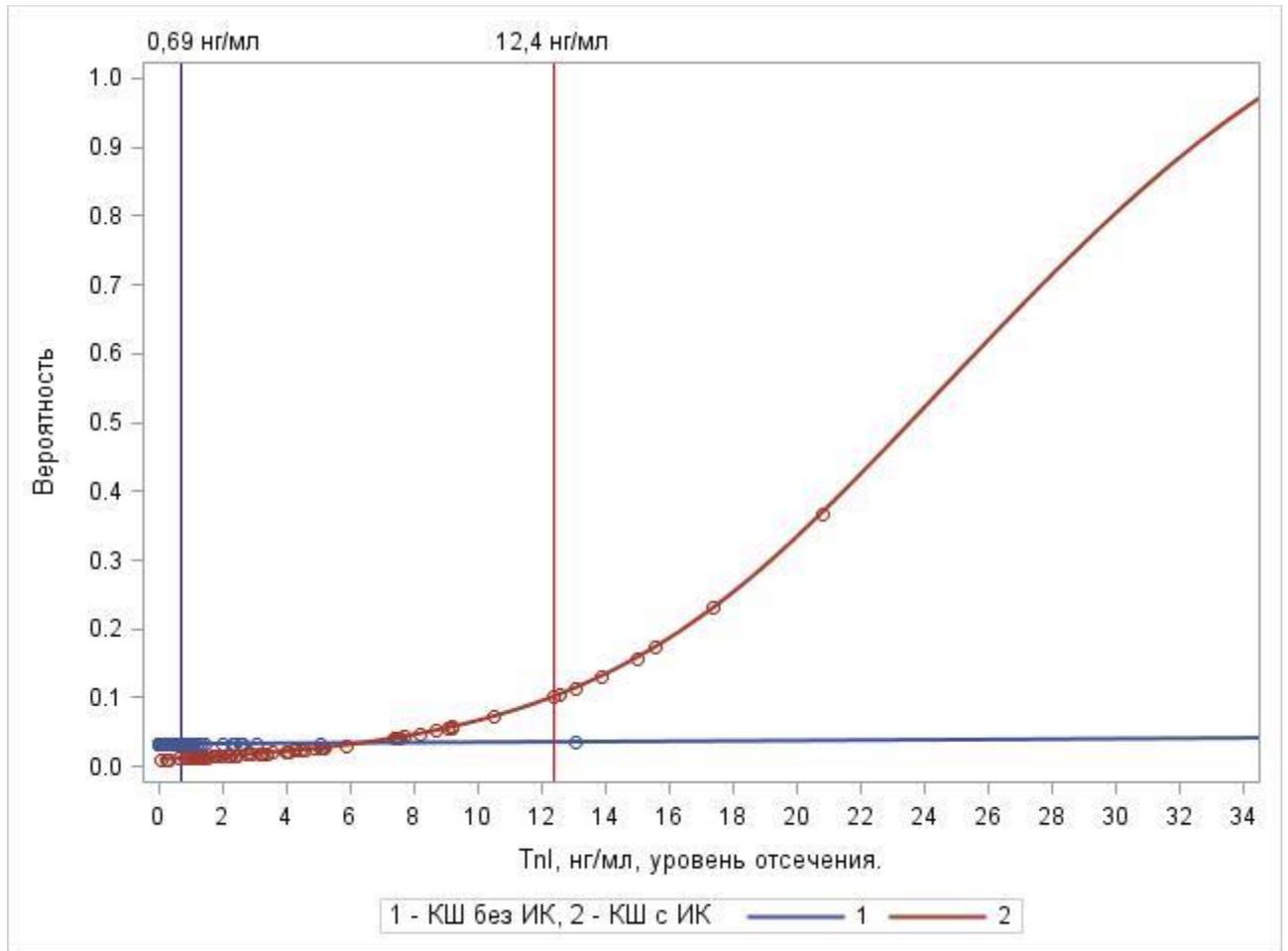
шунта после операции КШ приходился на 1-й день после операции. Тромбоз шунта при операциях КШ без ИК сопровождался значительно меньшим уровнем тропонина I по сравнению с операциями КШ с ИК (рисунок 17).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение.

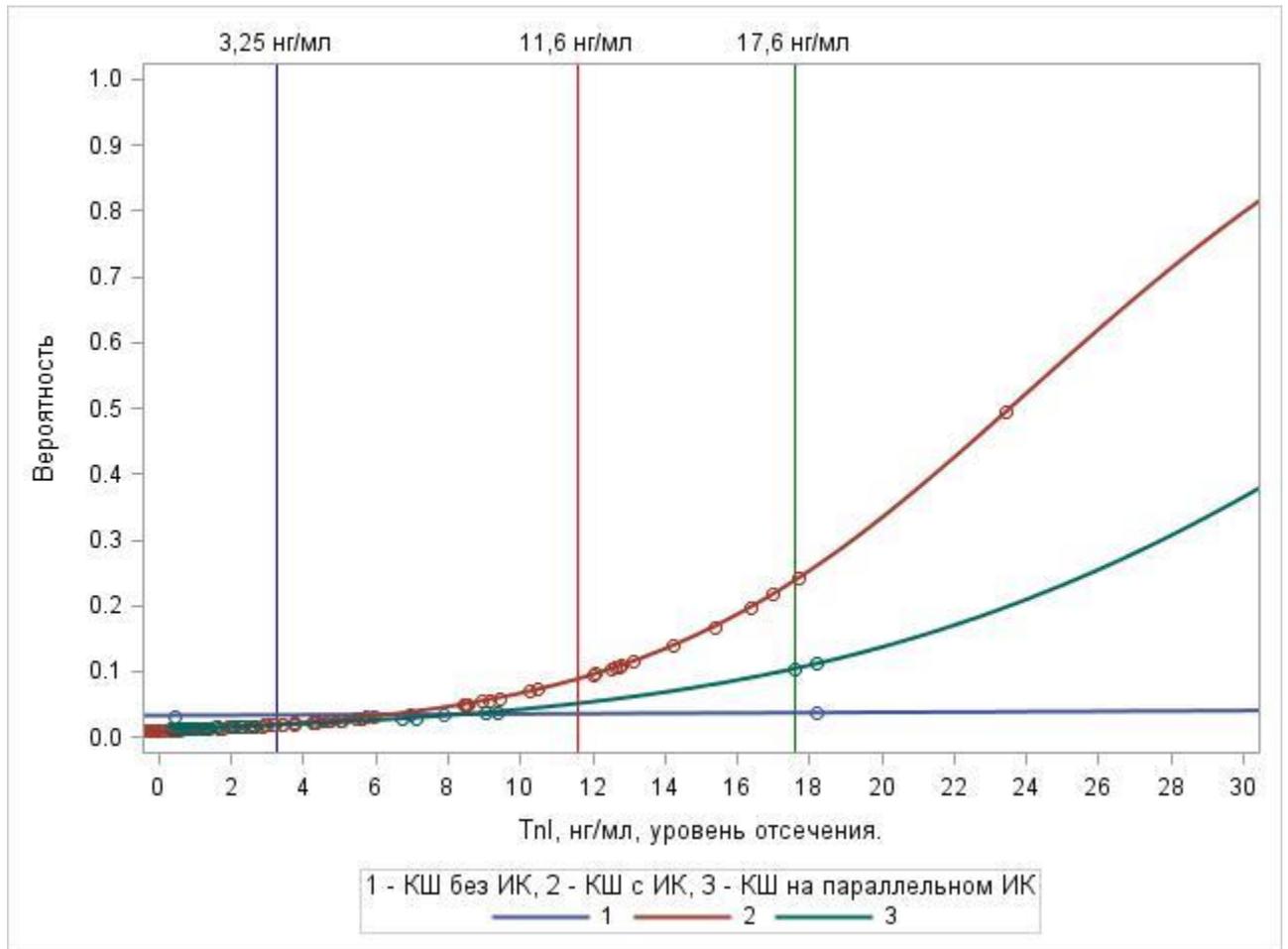
Рисунок 17 – Динамика тропонина I у пациентов с доказанным по данным коронарографии тромбозом шунта после коронарного шунтирования

Также обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с доказанным тромбозом шунта концентрация тропонина I была более чем в 5 раз выше, чем у пациентов без признаков тромбоза шунта артерии (рисунок 18). При операциях КШ без ИК повышенная вероятность тромбоза шунта была ассоциирована с меньшими концентрациями тропонина I, чем после КШ с ИК (рисунки 18-20).



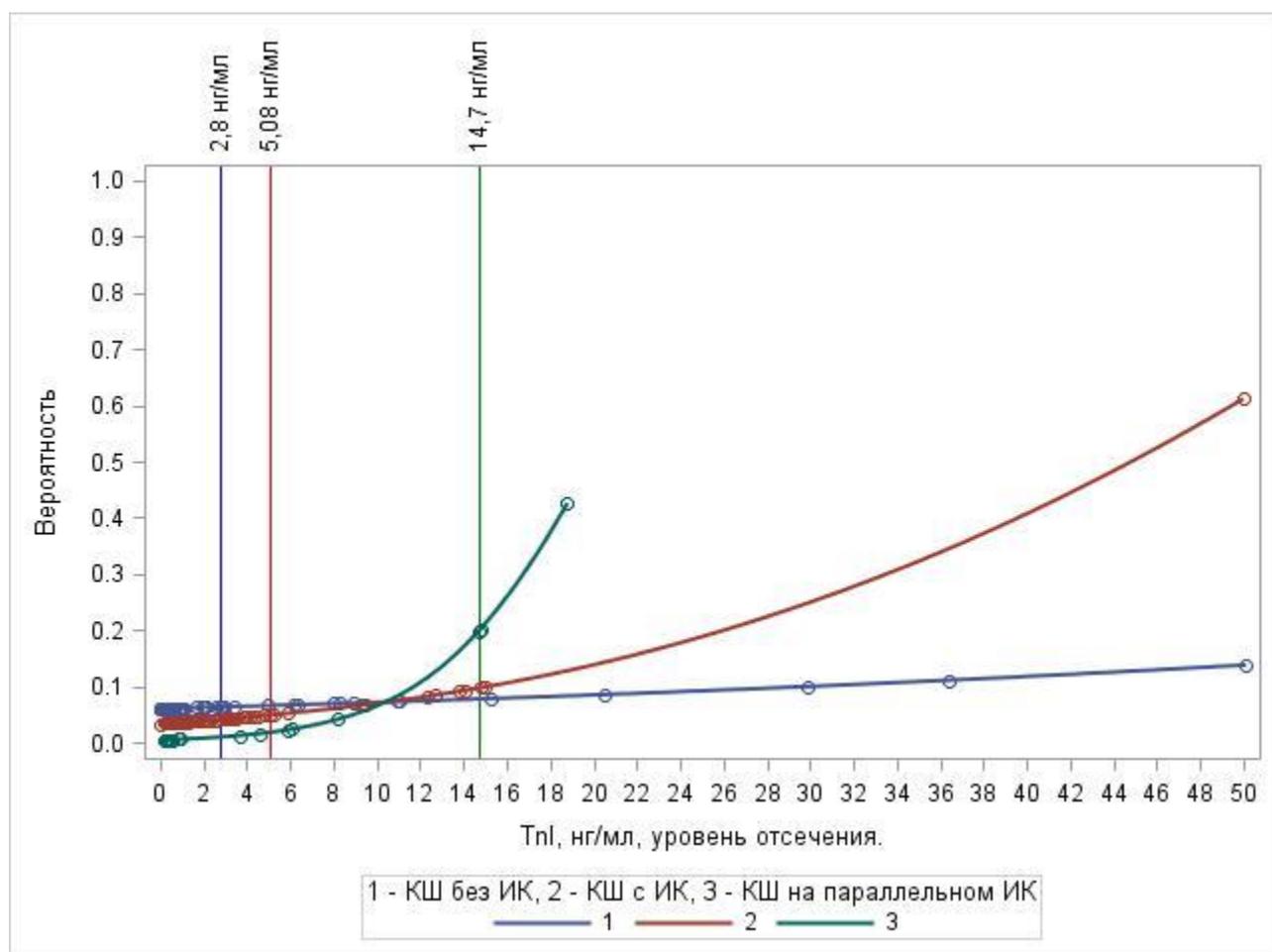
Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ТпI – тропонин I. Вертикальные линии обозначают пороговые значения концентрации тропонина I, превышение которых ассоциировано с клинически значимой вероятностью тромбоза шунта.

Рисунок 18 – Вероятность тромбоза шунта после коронарного шунтирования в зависимости от концентрации тропонина I после операции



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, TnI – тропонин I. Вертикальные линии обозначают пороговые значения концентрации тропонина I, превышение которых ассоциировано с клинически значимой вероятностью тромбоза шунта.

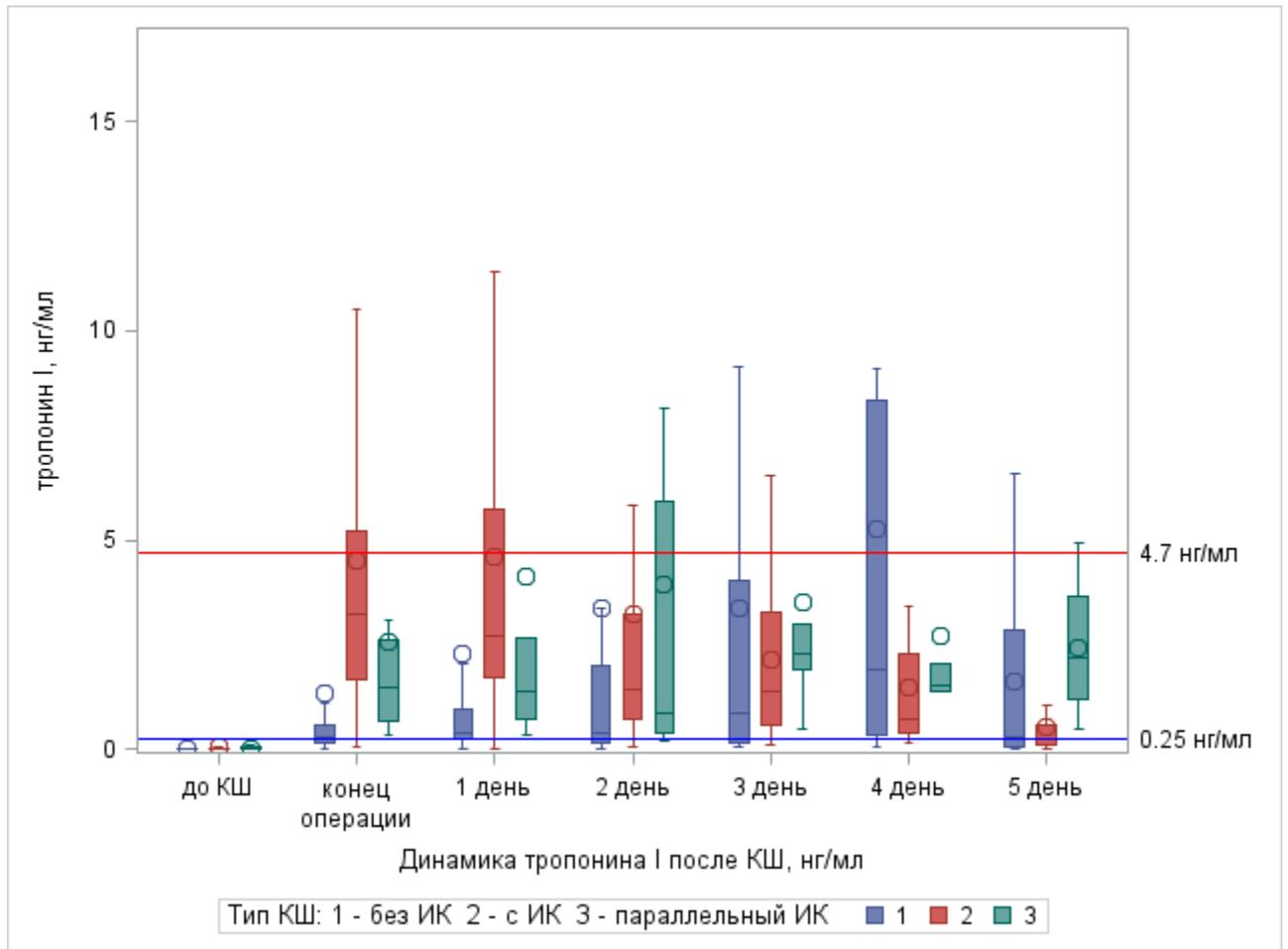
Рисунок 19 – Вероятность тромбоза шунта после коронарного шунтирования в зависимости от концентрации тропонина I на 1-й день после операции



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, TnI – тропонин I. Вертикальные линии обозначают пороговые значения концентрации тропонина I, превышение которых ассоциировано с клинически значимой вероятностью тромбоза шунта.

Рисунок 20 – Вероятность тромбоза шунта после коронарного шунтирования в зависимости от концентрации тропонина I на 2-й день после операции

Пороговые концентрации тропонина I, рассчитанные с помощью индекса Юдена, превышение которых связано с значимой вероятностью тромбоза шунта, составили для КШ без ИК (голубая линия) – 3,3 нг/мл. Для КШ с ИК (красная линия) – 11,6 нг/мл. Для КШ на параллельном ИК (зеленая линия) – 17,6 нг/мл. У пациентов без признаков тромбоза шунта концентрация тропонина I была в 5 раз ниже, чем у пациентов с признаками тромбоза шунта (рисунки 17 и 21).



Примечание: КШ-коронарное шунтирование, ИК-искусственное кровообращение.

Рисунок 21 – Динамика тропонина I у пациентов без признаков тромбоза шунта после операций коронарного шунтирования

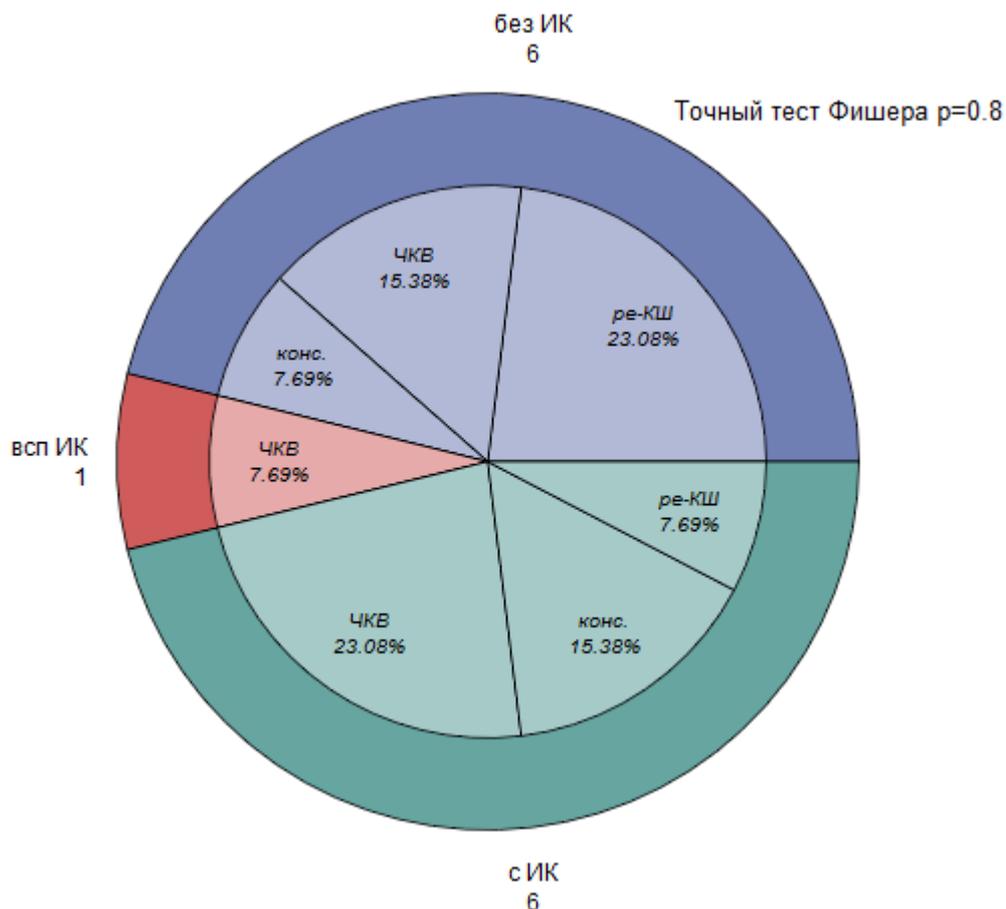
Новые нарушения кинетики миокарда наблюдались у пациентов как без признаков, так и с признаками тромбоза шунта (таблица 6).

Таблица 6 – Характер изменений инструментальных данных у пациентов после коронарного шунтирования без искусственного кровообращения и с искусственным кровообращением

Параметр	Тромбоз шунта, %		Точный тест Фишера	
	нет	есть		
Новые зоны акинезии	Нет Есть	95,50 4,95	84,60 15,40	p=0,2
Новые зоны гипокинезии	Нет Есть	89,50 10,50	76,90 23,00	p=0,2
Сердечный индекс >2,2		92,90	38,50	p=0,0001
Сердечный индекс <2,2		7,20	61,54	

Таким образом, мониторинг сердечного индекса, измеренного инвазивным способом, дает более точное представление о возможном тромбозе шунта по сравнению с эхокардиографией.

Не было выявлено статистически значимых различий в частоте тромбоза шунтов артерий после КШ, а также в методах коррекции при сравнении трех групп наблюдения (рисунок 22).



Примечание: ИК – искусственное кровообращение, всп ИК – вспомогательное кровообращение, ре-КШ – повторное коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, конс. – консервативное лечение.

Рисунок 22 – Частота тромбоза шунтов после коронарного шунтирования и методы коррекции

Таким образом, клиническое значение повышения концентрации тропонина I для операций КШ без ИК отличается по сравнению с КШ с ИК. Тем не менее, различий по частоте тромбоза шунта в группах наблюдений не отмечалось.

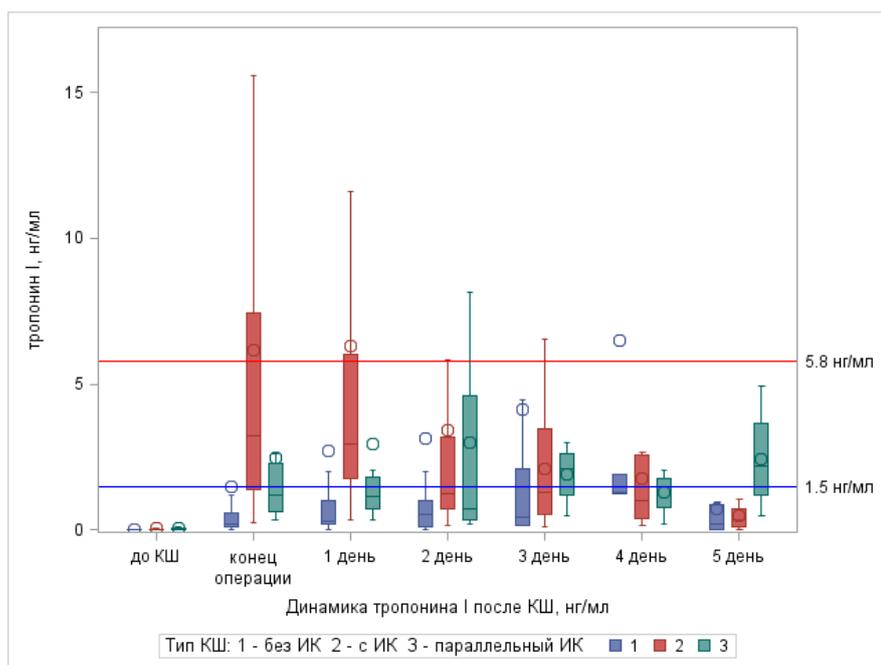
3.8 ЭКГ-изменения после операций коронарного шунтирования

Неспецифические ЭКГ-изменения (отклонение сегмента ST менее 2 мм, косовосходящие сегменты ST или инверсия T в одном отведении) после КШ отмечались чаще в группе без ИК по сравнению с группой с ИК, $p=0,0006$ (точный тест Фишера) (таблица 7).

Таблица 7 – Сроки исчезновения неспецифических ЭКГ-изменений

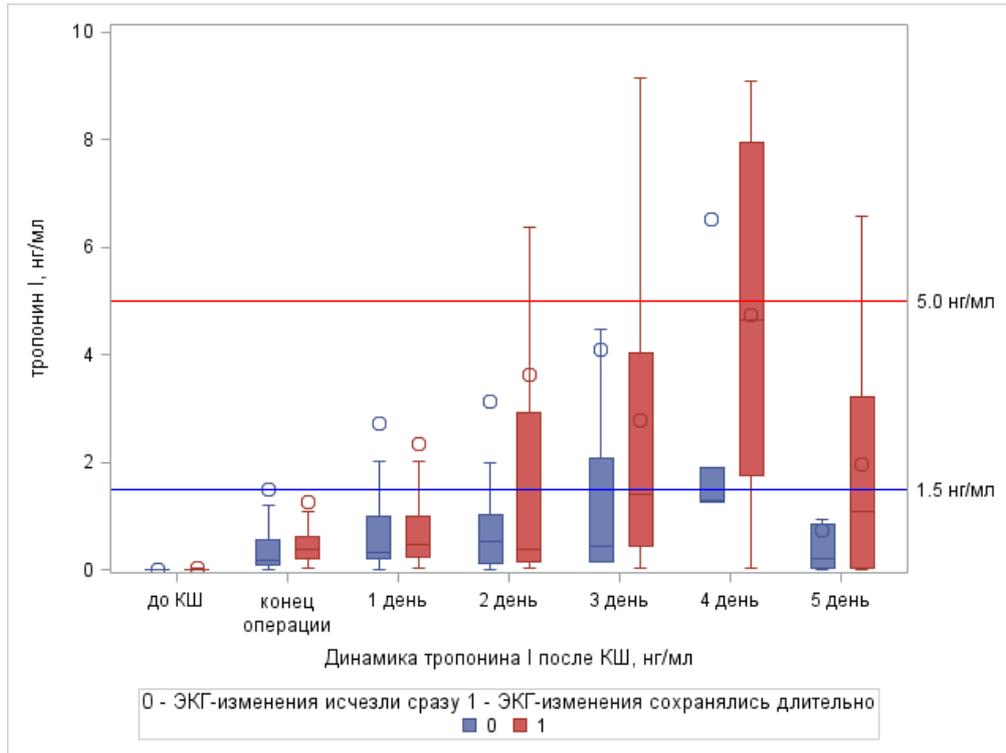
Срок исчезновения неспецифических изменений ЭКГ	КШ без ИК, %	КШ с ИК, %	КШ на параллельном ИК, %
Сразу после операции	37,2	65,6	77,8
1-й день	3,3	0,8	7,4
2-й день	2,8	0	0
3-й день	1,7	1,6	0
4-й день	0,6	0,8	0
5-й день	2,8	2,3	0
6-й день	6,1	0	0
7-й день	6,1	4,7	0
За период наблюдения неспецифические изменения не исчезли	19,4	10,2	7,4

У пациентов с исчезновением неспецифических ЭКГ-изменений сразу после операции отмечалась тенденция к меньшему повышению уровня тропонина I на 4-е сутки после КШ (рисунки 23–24).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ЭКГ – электрокардиограмма.

Рисунок 23 – Динамика концентрации тропонина I у пациентов с исчезновением неспецифических ЭКГ-изменений сразу после операции



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ЭКГ – электрокардиограмма.

Рисунок 24 – Динамика концентрации тропонина I у пациентов с исчезновением неспецифических ЭКГ-изменений в позднем периоде после операции без ИК

Однофакторный дисперсионный анализ не выявил связи между повышением уровня тропонина I в послеоперационном периоде и неспецифическими ЭКГ-изменениями $F=1,75$, $p=0,19$, $DF=170$, тем не менее в группе КШ без ИК частота неспецифических ЭКГ-изменений была существенно выше, чем в группе КШ с ИК и была связана с воспалительным ответом.

3.9 Нарушения сократимости миокарда и ишемически-реперфузионное повреждение

Была оценена связь повышения уровня тропонина I и нарушения сократимости миокарда. В группе КШ без ИК не было взаимосвязи повышения уровня тропонина I с появлением новых зон акинезии или гипокинезии (таблица 8).

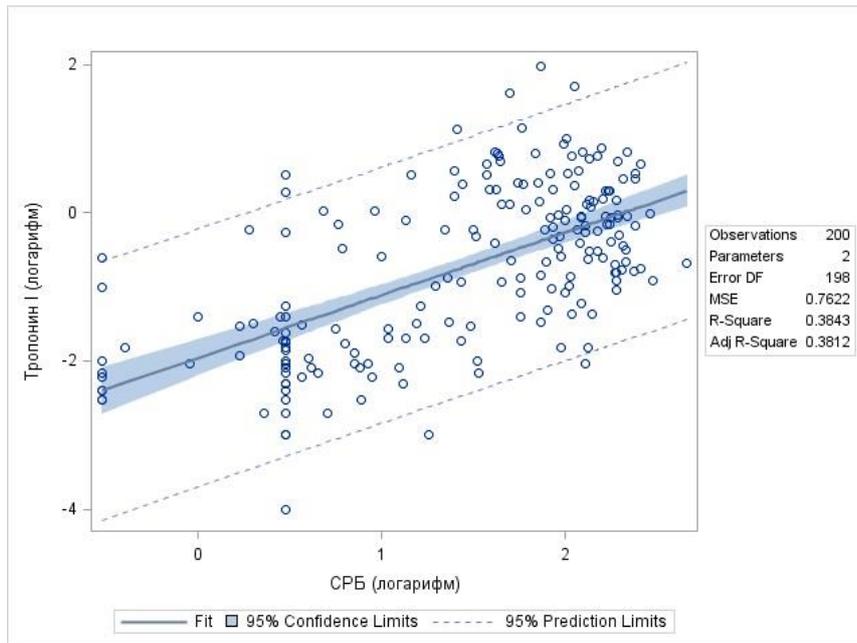
Таблица 8 – Связь уровня тропонина I с зонами акинезии и гипокинезии в группе коронарного шунтирования без искусственного кровообращения

Временная точка	Зоны акинезии		Зоны гипокинезии	
	F	p	F	p
Конец операции	1,1	0,3	0,1	0,7
1-й день	0,7	0,4	2,0	0,2
2-й день	0,3	0,6	2,0	0,2
3-й день	2,6	0,1	1,6	0,2
4-й день	0,7	0,4	0,9	0,4
5-й день	2,1	0,2	0,1	0,8

Логистическая регрессия также показала отсутствие связи между повышением уровня тропонина I и появлением зон гипо- и акинезии.

3.10 Анализ причин повышения тропонина I при операциях коронарного шунтирования

По данным диссертационного исследования отмечалась корреляционная связь между воспалительным ответом и уровнем тропонина I (рисунок 25).



Примечание: СРБ – С-реактивный белок.

Рисунок 25 – Корреляция между концентрацией С-реактивного белка и тропонина I у пациентов после коронарного шунтирования (n=336)

Был предпринят поиск факторов, влияющих на повышение кардиального тропонина (таблица 9).

Таблица 9 – Факторы, влияющие на повышение кардиального тропонина

Переменная	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LADShunt	1	0,2	0,2	0,5	0,5
DiagShunt	1	1,2	1,2	3,1	0,1
InterShunt	1	0,8	0,8	2,2	0,1
LCxShunt	1	3,7	3,7	9,4	0,003
OMShunt	1	0,9	0,9	2,5	0,1
RCAShunt	1	3,4	3,4	8,8	0,003
PDAShunt	1	0,4	0,4	1,1	0,3
CPBType	2	45,4	22,7	58,2	0,0001
LCxShunt*OMShunt	1	0,4	0,4	1,1	0,3
LCxShunt*RCAShunt	1	0,03	0,03	0,1	0,8
OMShunt*RCAShunt	1	0,01	0,005	0,01	0,9
LCxShunt*OMShunt* RCAShunt	1	0,3	0,29	0,7	0,4
LCxShunt*PDAShunt	1	0,3	0,3	0,8	0,4
OMShunt*PDAShunt	1	0,1	0,1	0,2	0,7
LCxShunt*OMShunt* PDAShunt	1	0,2	0,2	0,5	0,5
RCAShunt*PDAShunt	1	0,6	0,6	1,5	0,22
LCxShunt*RCAShunt *PDAShunt	1	1,1	1,1	2,8	0,1

Продолжение таблицы 9

Переменная	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
OMShunt*RCAShunt* PDAShunt	1	0,03	0,03	0,1	0,8
LCxShunt*OMShunt* RCAShunt*PDAShunt	1	0,01	0,01	0,01	0,9
LCxShunt*CPBType	2	0,4	0,2	0,5	0,6
OMShunt*CPBType	2	1,4	0,7	1,8	0,2
LCxShunt*OMShunt* CPBType	2	1,0	0,5	1,3	0,3
RCAShunt*CPBType	2	1,1	0,5	1,4	0,3
LCxShunt*RCAShunt *CPBType	2	0,3	0,1	0,3	0,7
OMShunt*RCAShunt* CPBType	1	0,9	0,9	2,3	0,1
LCxS*OMShunt*RCA Shunt*CPBType	1	0,1	0,1	0,1	0,7
PDAShunt*CPBType	2	1,1	0,6	1,5	0,2
LCxShunt*PDAShunt *CPBType	1	0,1	0,1	0,1	0,7
OMShunt*PDAShunt* CPBType	1	0,1	0,1	0,2	0,7
LCxShunt*OMShunt* PDAShunt*CPBType	1	1,4	1,4	3,7	0,1

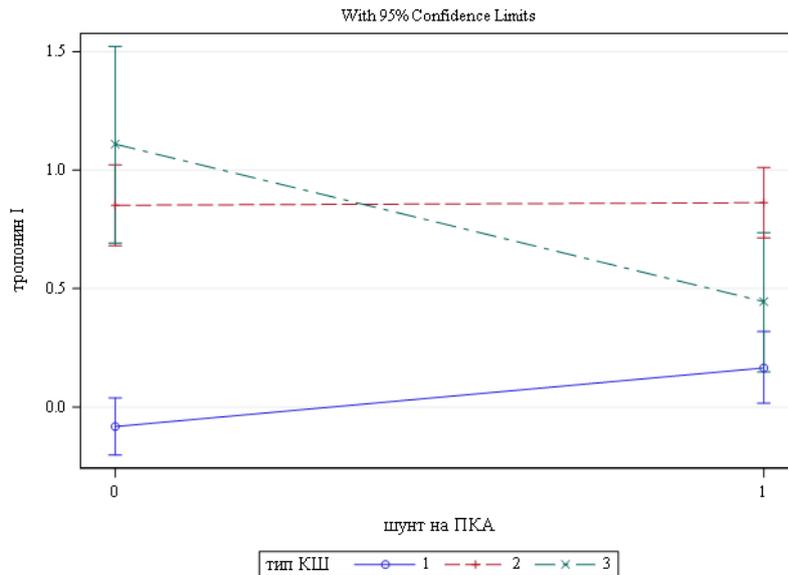
Продолжение таблицы 9

Переменная	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
RCAShunt*PDAShunt *CPBType	1	0,01	0,007	0,02	0,9
LCxShunt*RCAShunt *PDAShunt*CPBType	1	0,5	0,5	1,3	0,2
OMShunt*RCAShunt* PDAShunt*CPBType	1	0,3	0,3	0,8	0,4
LADShunt*LCxShunt	1	0,2	0,2	0,5	0,5
LADShunt*OMShunt	1	0,2	0,2	0,6	0,4
LADShunt*LCxShunt *OMShunt	1	0,5	0,5	1,4	0,2
LADShunt*RCAShunt	1	0,1	0,1	0,1	0,7
LADShunt*LCxShunt *RCAShunt	1	0,5	0,5	1,2	0,3
LADShunt*PDAShunt	1	0,3	0,3	0,8	0,4

Примечание: LADShunt – шунт на переднюю межжелудочковую ветвь (ПМЖВ), DiagShunt – шунт на диагональную ветвь (ДВ), InterShunt – шунт на промежуточную ветвь (ПВ), LCxShunt – шунт на огибающую ветвь (ОВ), OMShunt – шунт на ветвь тупого края (ВТК), RCAShunt – шунт на правую коронарную артерию (ПКА), PDAShunt – шунт на заднюю межжелудочковую ветвь (ЗМЖВ) от ПКА, CPBType – тип операции (без искусственного кровообращения (ИК), с ИК, на параллельном ИК, без пережатия аорты). Значимое влияние факторов имеет значения $p < 0,05$, совместное влияние факторов отмечено знаком *.

Выявлены следующие факторы, влияющие на уровень кардиального тропонина: шунт на ПКА, шунт на ОВ, тип операции, причем имело место перекрестное взаимодействие представленных выше факторов (таблица 9).

Выявлена связь между повышением уровня кардиального тропонина и наложением шунта на ПКА (рисунок 26).

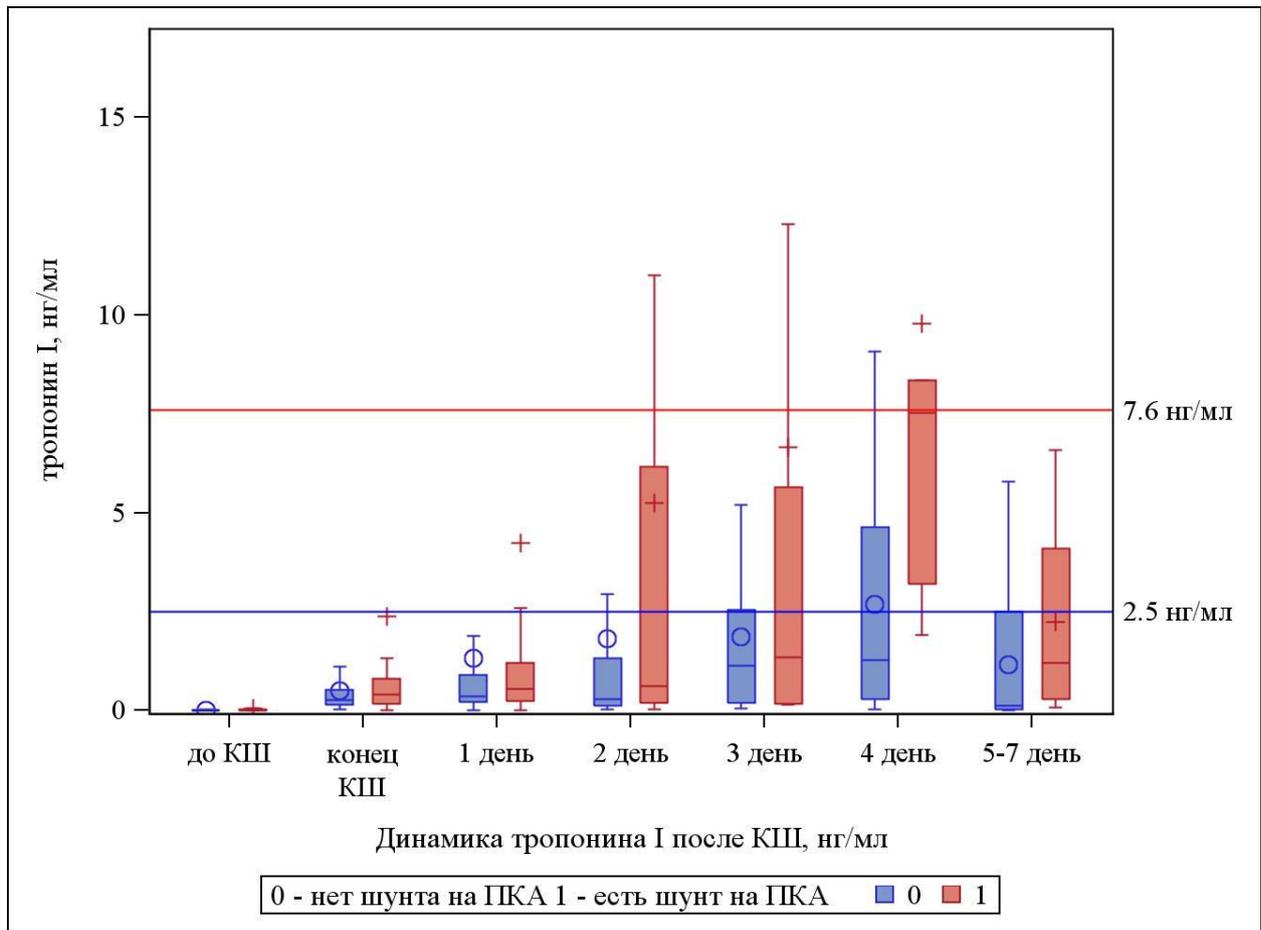


Примечание: ПКА - правая коронарная артерия. Линия 1 – коронарное шунтирование (КШ) без искусственного кровообращения (ИК), восходящий наклон отражает увеличение тропонина I. Линия 2 – КШ с ИК, горизонтальный ход линии отражает отсутствие влияния на уровень тропонина. Линия 3 – КШ на параллельном ИК, нисходящий наклон отражает снижение уровня тропонина I в случае наложения шунта на ПКА.

Рисунок 26 – Двухфакторный дисперсионный анализ: эффект шунта на правую коронарную артерию

Двухфакторный дисперсионный анализ показал, что нельзя исключить неблагоприятное воздействие позиционирования сердца для наложения коронарного анастомоза без ИК. Наложение коронарного шунта на ПКА в условиях ИК не влияло на уровень тропонина (рисунок 26).

Различия в степени повышения кардиального тропонина в группе КШ без ИК при наложении шунта на ПКА представлены на рисунке 27.



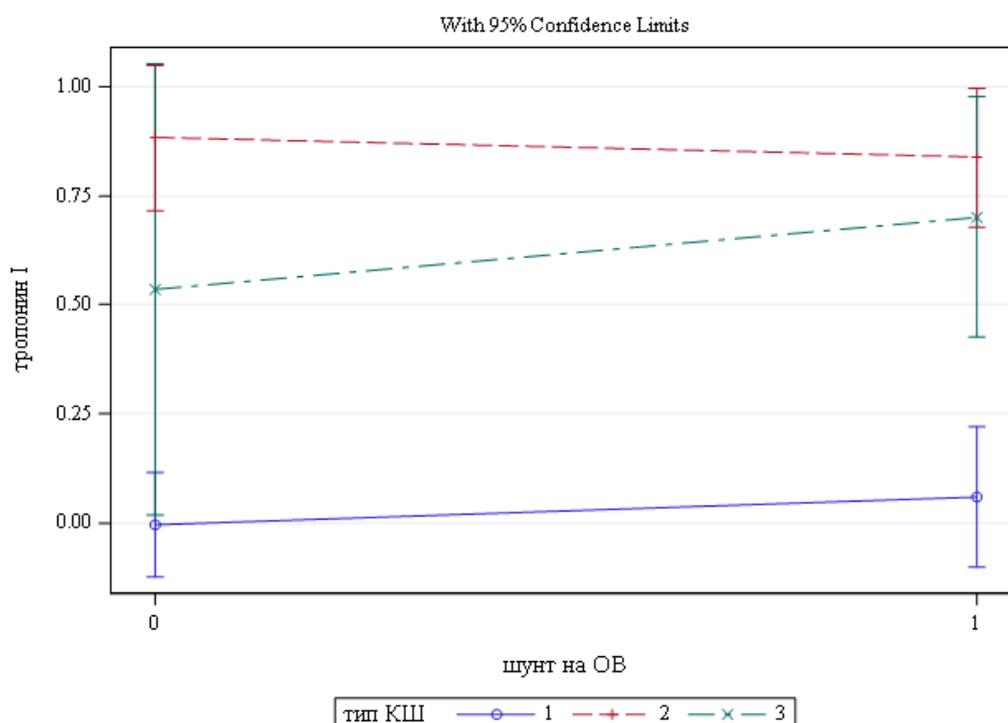
Примечание: ПКА - правая коронарная артерия, КШ - коронарное шунтирование, ИК - искусственное кровообращение.

Рисунок 27 – Уровень тропонина I по дням наблюдения в группе КШ без ИК в зависимости от фактора шунта на правую коронарную артерию

Отметим, что, хотя многофакторный и однофакторный дисперсионный анализ показали, что наложение шунта на ПКА связано с повышением тропонина I в послеоперационном периоде, однако тест Манна-Уитни показал различия, представленные на рисунке 27, как статистически незначимые по всем дням наблюдения. Вероятно, шунтирование ПКА требует более значительного позиционирования сердца, что приводит к большему растяжению миокарда и послеоперационному повышению тропонина I. В случае отсутствия шунтирования ПКА, анастомоз накладывался на ЗМЖВ от ПКА, что требовало меньших усилий

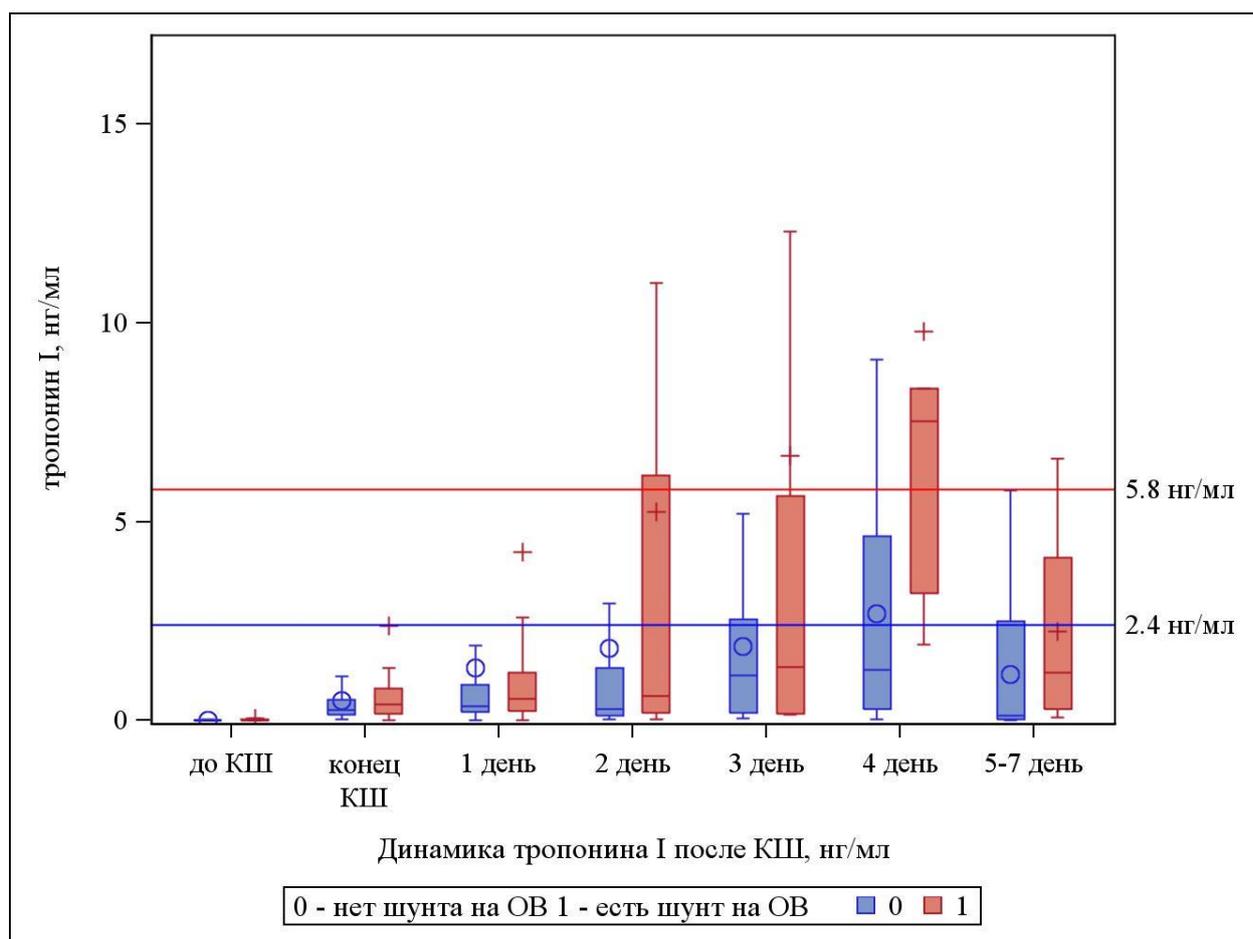
для позиционирования сердца. Вероятно, лучшая доступность ЗМЖВ и меньший, вследствие этого, риск нарушений гемодинамики, обуславливает тенденцию к меньшим значениям концентрации тропонина I в послеоперационном периоде.

Также отмечена связь между наложением шунта на ОВ и повышением уровня тропонина I в группе КШ без ИК и в условиях параллельного ИК, что также может говорить о неблагоприятном влиянии позиционирования сердца для наложения анастомозов в бассейне ОВ. В группе КШ с ИК не отмечалось влияния шунта на ОВ на повышение уровня тропонина I (рисунки 28-29).



Примечание: ОВ – огибающая ветвь. Линия 1 – коронарное шунтирование (КШ) без искусственного кровообращения (ИК), восходящий наклон отражает увеличение тропонина I. Линия 2 – КШ с ИК, почти горизонтальный ход линии отражает отсутствие влияния на уровень тропонина. Линия 3 – КШ на параллельном ИК, восходящий наклон отражает повышение уровня тропонина I в случае наложения шунта на ОВ.

Рисунок 28 – Двухфакторный дисперсионный анализ: эффект шунта на огибающую ветвь



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращения, ОВ – огибающая ветвь.

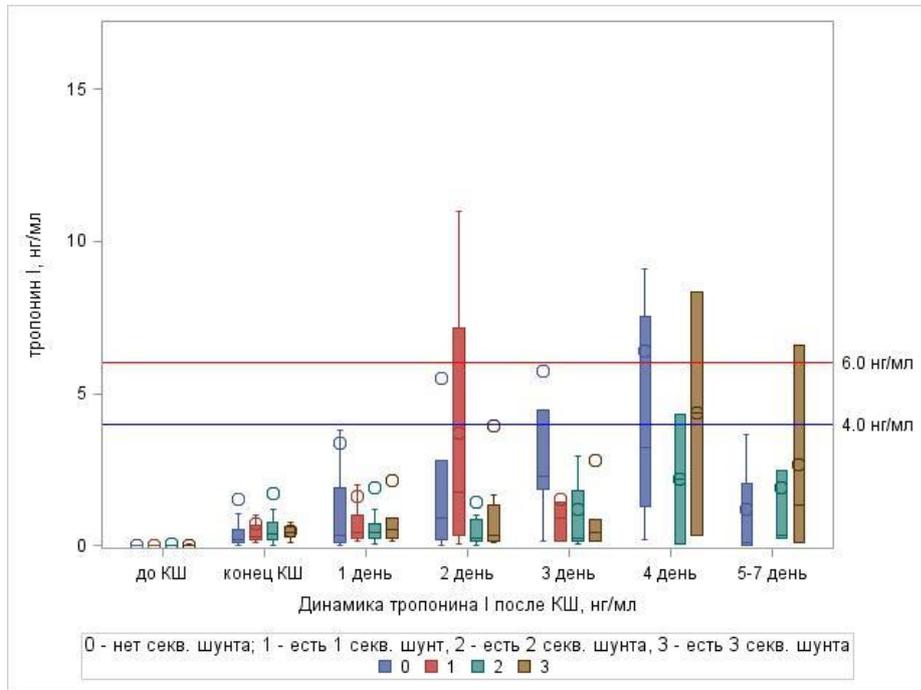
Рисунок 29 – Уровень тропонина I по дням наблюдения в группе коронарного шунтирования без искусственного кровообращения в зависимости от фактора шунта на огибающую ветвь

Многофакторный и однофакторный дисперсионный анализ показали, что наложение шунта на ОВ связано с повышением концентрации тропонина I в послеоперационном периоде, однако тест Манна-Уитни показал различия, представленные на рисунке 29, как статистически незначимые по всем дням наблюдения.

3.11 Безопасность секвенциального шунтирования

Секвенциальное шунтирование выполнялось в группе КШ без ИК. Единичные случаи применения секвенциального шунта в группе с ИК не

рассматриваются, так как количество случаев не позволяет применять методы статистики. Был выполнен анализ влияния секвенциального шунтирования на ИРП миокарда в группе КШ без ИК (рисунок 30).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращения, секв. шунт – секвенциальный шунт.

Рисунок 30 – Влияние секвенциального шунтирования на ишемически-реперфузионные повреждения миокарда после коронарного шунтирования

Различия ИРП миокарда между пациентами без секвенциального шунта и получившими от 1 до 3 секвенциальных шунтов оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (таблица 10), а также с помощью двухфакторного анализа (с учетом композитного шунта).

Таблица 10 – Влияние секвенциального шунтирования на ишемически-реперфузионные повреждения миокарда после коронарного шунтирования

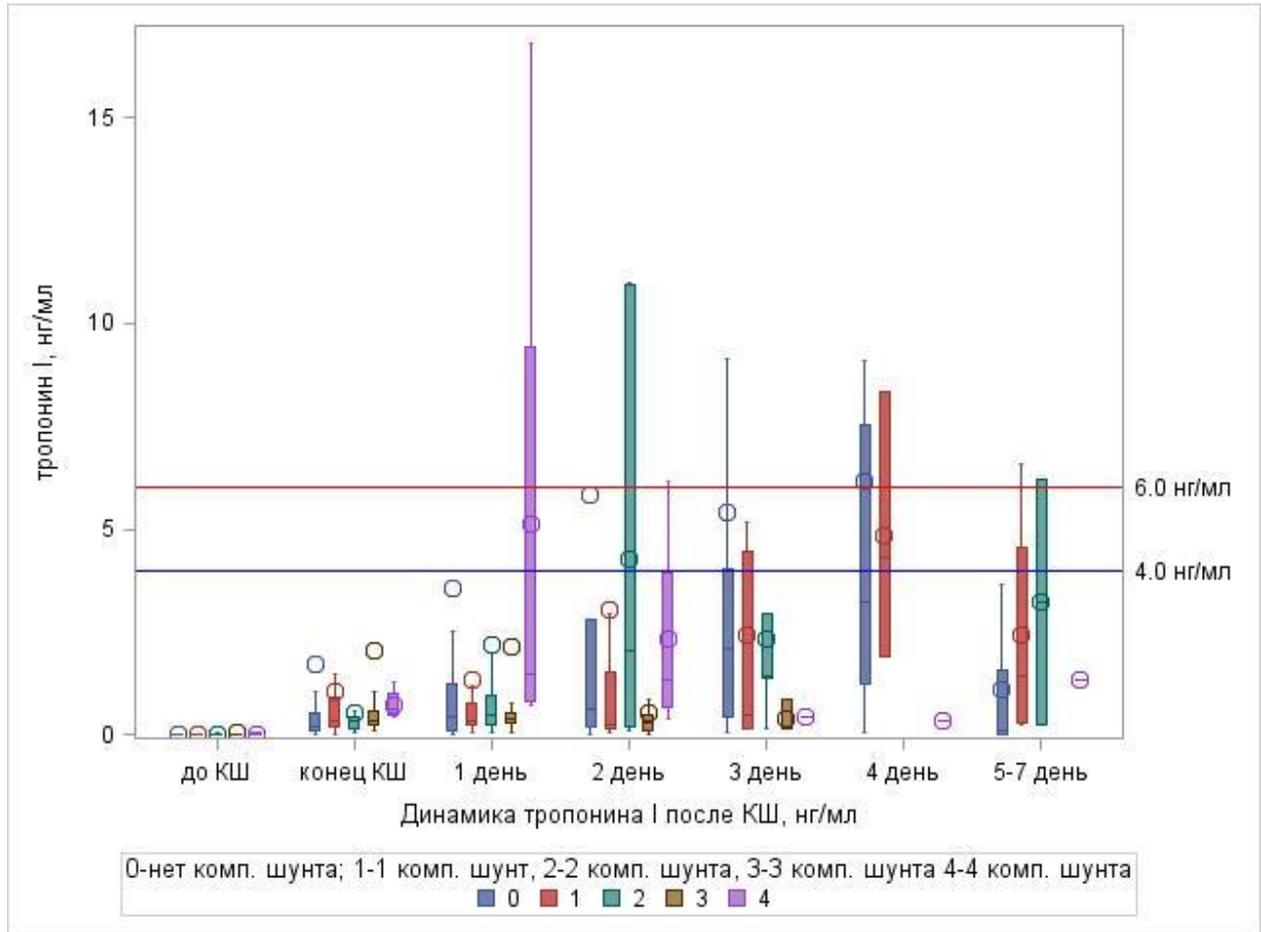
Временная точка	DF	F	p	Влияние секвенциального шунта на уровень тропонина I
Конец операции	123	2,17	0,1	нет
1-й день	163	0,47	0,7	нет
2-й день	76	1,02	0,4	нет
3-й день	31	2,19	0,1	нет
4-й день	12	1,08	0,4	нет
5-7-й день	21	1,20	0,3	нет

Не было выявлено влияния секвенциального шунтирования на повышение концентрации тропонина I в периоперационном периоде $F=0,22$, $p=0,88$, $DF=170$ (двухфакторный дисперсионный анализ). Так же не было связи между секвенциальным шунтированием и появлением новых зон гипо- и акинезии.

3.12 Влияние композитного шунта на ишемически-реперфузионное повреждение миокарда

Композитные шунты использовались в группе КШ без ИК. Единичные случаи применения композитного шунта в группе с ИК не рассматриваются, так как количество случаев не позволяет применять методы статистики.

Был выполнен анализ влияния композитного шунта на ИРП миокарда в группе КШ без ИК (рисунок 31).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, комп. - композитный.

Рисунок 31 – Влияние композитного шунта на ишемически-реперфузионное повреждение миокарда после коронарного шунтирования

Различия ИРП миокарда между пациентами без композитного шунта и получившими от 1 до 4 композитных шунтов оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (таблица 11), а также с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (учитывалось влияние секвенциального шунта).

Таблица 11 – Влияние композитного шунта на ишемически-реперфузионное повреждение миокарда после коронарного шунтирования

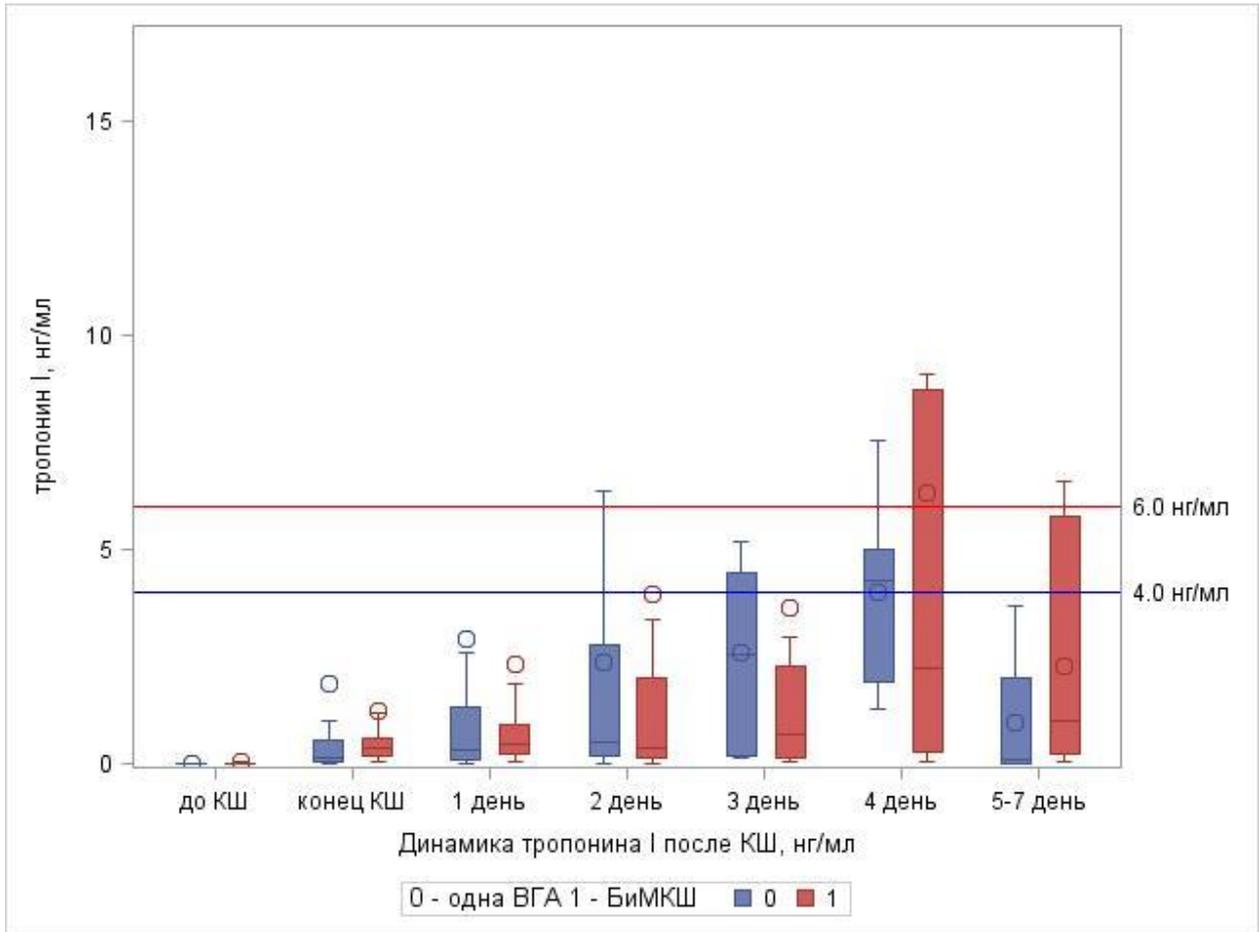
Временная точка	DF	F	p	Влияние композитного шунта на уровень тропонин I
Конец операции	123	1,6	0,2	нет
1-й день	163	0,9	0,4	нет
2-й день	76	1,9	0,1	нет
3-й день	31	0,9	0,5	нет
4-й день	12	0,7	0,5	нет
5-7-й день	21	1,2	0,3	нет

Не было выявлено влияния композитного шунта на повышение уровня тропонина I в периоперационном периоде $F=0,22$, $p=0,88$, $DF=170$. Также не было связи между композитным шунтированием и появлением новых зон гипо- и акинезии.

3.12 Влияние бимаммарного коронарного шунтирования на ишемически-реперфузионное повреждение миокарда после коронарного шунтирования

Бимаммарные шунты использовались в группе КШ без ИК. Единичные случаи применения бимаммарного шунта в группе с ИК не рассматриваются, т.к. количество случаев не позволяет применять методы статистики.

Был выполнен анализ влияния бимаммарного шунта на ИРП миокарда в группе КШ без ИК (рисунок 32).



Примечание: КШ-коронарное шунтирование, ВГА – внутренняя грудная артерия, БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование.

Рисунок 32 – Влияние бимаммарного шунтирования на ишемически-реперфузионное повреждение миокарда

Оценка влияния одной или двух ВГА на ИРП миокарда оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (таблица 12).

Таблица 12 – Влияние бимаммарного коронарного шунтирования на ишемически-реперфузионное повреждение миокарда

Временная точка	DF	F	p	Влияние БиМКШ шунта на уровень тропонина I
Конец операции	123	4,3	0,04	да
1-й день	163	1,0	0,3	нет
2-й день	76	0,01	0,9	нет
3-й день	31	0,4	0,5	нет
4-й день	12	0,6	0,5	нет
5-7-й день	21	2,9	0,1	нет

Примечание: БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование.

Однофакторный дисперсионный анализ выявил влияние БиМКШ на повышение уровня кардиального тропонина после операции. В случае использования одной ВГА медиана тропонина I составила 0,2 (0,07; 0,55) нг/мл против 0,4 (0,18; 0,61) нг/мл для двух ВГА.

3.14 Влияние коморбидной патологии на ишемически-реперфузионное повреждение

Не было выявлено зависимости между степенью ИРП миокарда и индексом коморбидности (таблица 13).

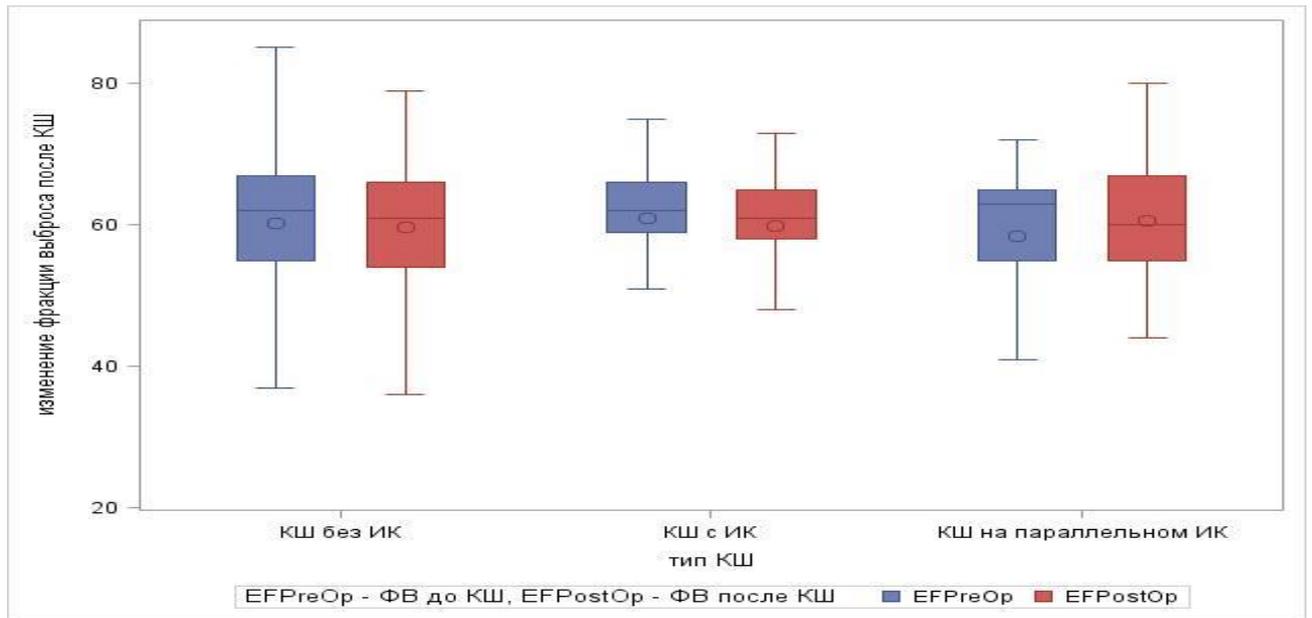
Таблица 13 – Влияние коморбидной патологии на повышение концентрации тропонина I в послеоперационном периоде

Уровень тропонина I по дням	Группа без ИК			Группа с ИК			Параллельный ИК		
	DF	F	p	DF	F	p	DF	F	p
Конец операции	12	0,3	0,9	22	1,4	0,3	22	1,4	0,3
1-й день	16	0,3	0,9	25	1,6	0,2	25	1,6	0,2
2-й день	76	0,7	0,7	17	1,7	0,2	17	1,7	0,2
3-й день	31	1,2	0,3	5	1,8	0,4	5	1,8	0,4
4-й день	12	2,6	0,1	4	0,01	0,9	4	0,01	0,9
5-7-й день	21	1,4	0,3	3	2,6	0,3	3	2,6	0,3

Примечание. ИК – искусственное кровообращение. Результаты однофакторного дисперсионного анализа.

3.15 Влияние типа коронарного шунтирования на изменение фракции выброса

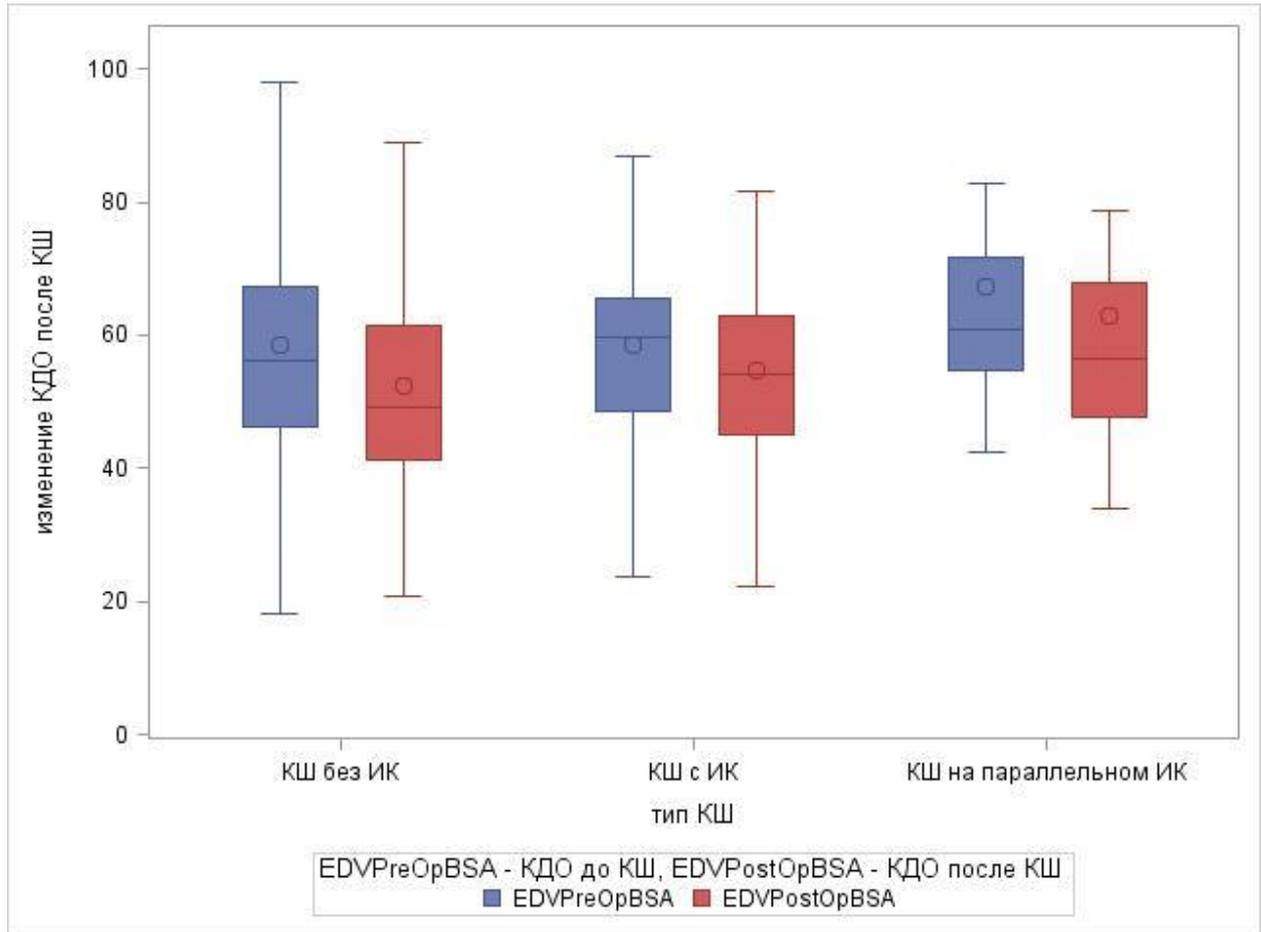
Не было отмечено влияния типа коронарного шунтирования на изменение фракции выброса $p=0,9$, тест Краскела-Уоллиса (рисунок 33).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ФВ – фракция выброса.

Рисунок 33 – Изменение фракции выброса при разных типах коронарного шунтирования

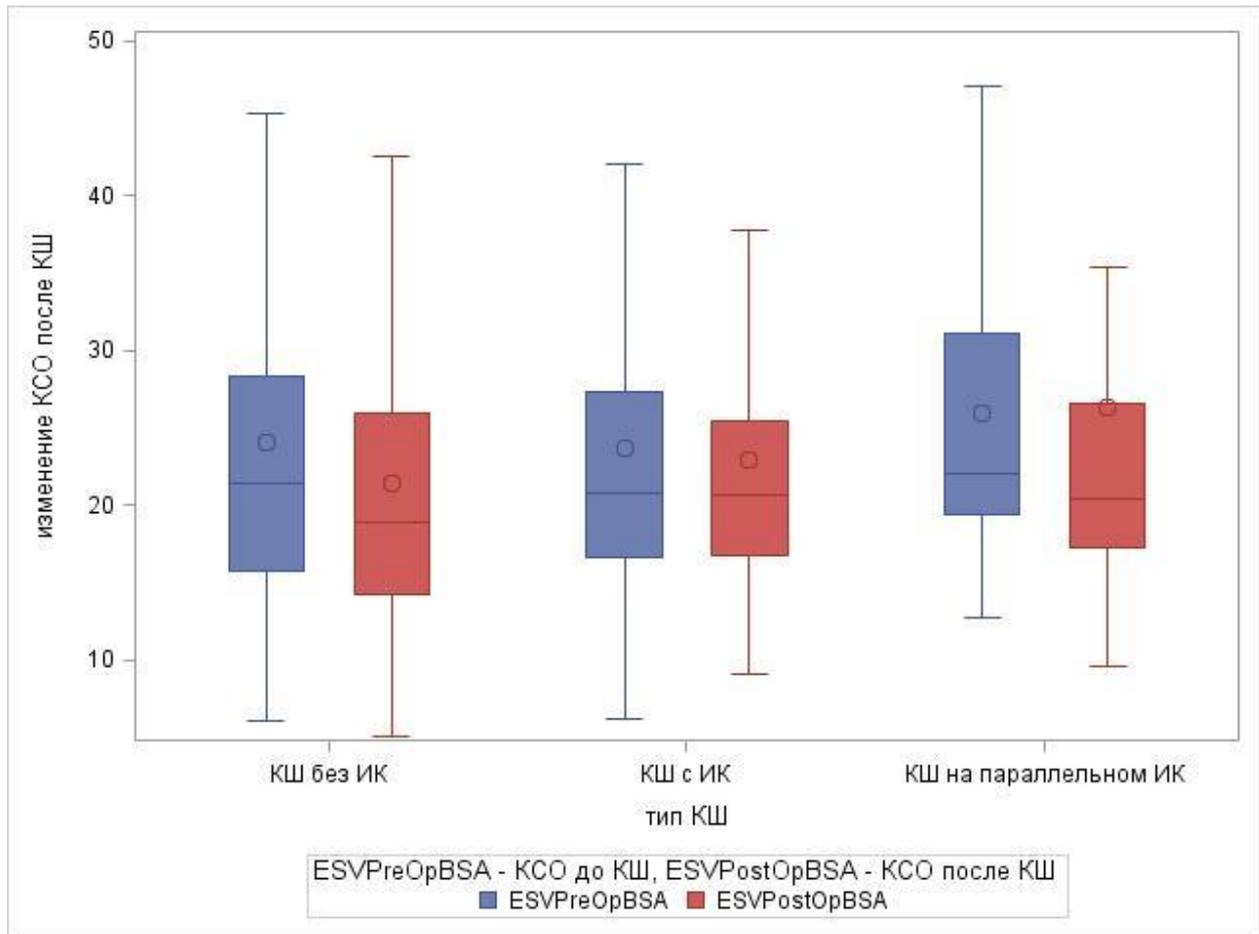
Так же не отмечалось влияния типа коронарного шунтирования на изменение конечно-диастолического объема после операции $p=0,17$, тест Краскела-Уоллиса (рисунок 34).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, КДО – конечно-диастолический объем, EDVPreOpBSA – КДО до операции, EDVPostOpBSA – КДО после операции.

Рисунок 34 – Конечно-диастолический объем после разных типов коронарного шунтирования

Не было отмечено влияния типа КШ на изменение конечно-систолического объема после операции $p=0,28$, тест Краскела-Уоллиса (рисунок 35).

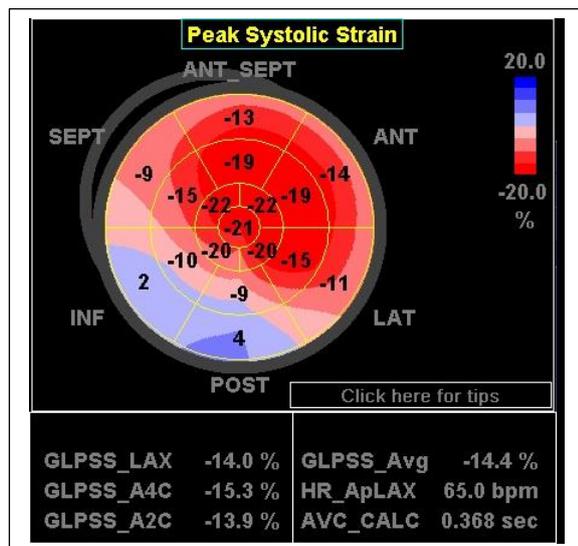


Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, КСО – конечно-систолический объем, ESVPreOpBSA – конечно-систолический объем до операции, ESVPostOpBSA – конечно-систолический объем после операции.

Рисунок 35 – Конечно-систолический объем после разных типов коронарного шунтирования

Speckl Tracking. Для более точной оценки сократимости миокарда дополнительно к стандартной эхокардиографии выполнялась оценка сократимости миокарда по технологии Speckl Tracking (стрейн). Обращает на себя внимание, что на 10-14-е сутки после КШ отмечалось стойкое снижение сократимости миокарда в бассейнах шунтируемых артерий, не определяемое при обычной эхокардиографии как гипо- или акинезия миокарда (рисунки 36 - 37).

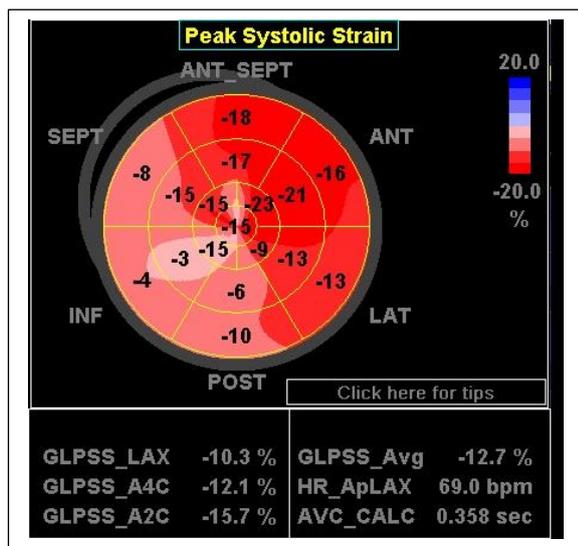
До операции



Данные коронарографии:

Правый тип.
 ПМЖВ – стеноз 75 %
 ДА – стеноз 95 %
 ОВ – стеноз 100 %
 ПКА – 75 %
 Syntax Score II 49,5
 Выполнена операция маммаро-коронарного шунтирования, аорто-коронарное шунтирование:
 ЗМЖВ ПКА –МКШ (прВГА+a. radialis)
 ОВ – венозный шунт
 Длительность пережатия аорты 0 минуты.
 Длительность искусственного кровообращения минуты 0.

Через 10 – 14 дней

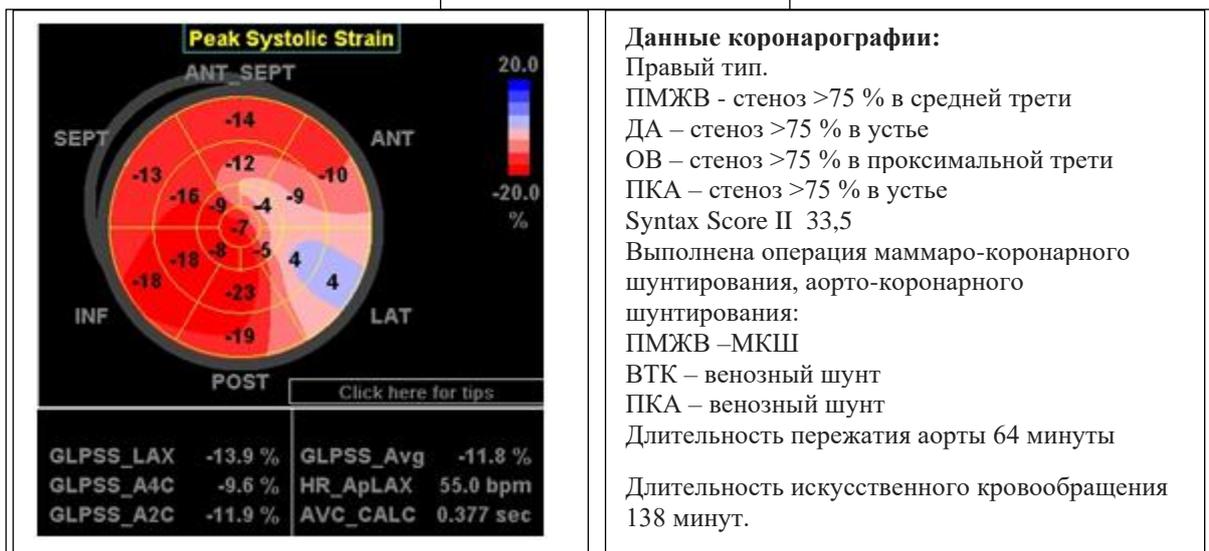


Примечание: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ДА – диагональная артерия, ОВ – огибающая ветвь, ПКА – правая коронарная артерия, ВТК – ветвь тупого края, МКШ – маммаро-коронарное шунтирование, прВГА – правая внутренняя грудная артерия.

Рисунок 36 – Speckle Tracking после операции коронарного шунтирования без искусственного кровообращения

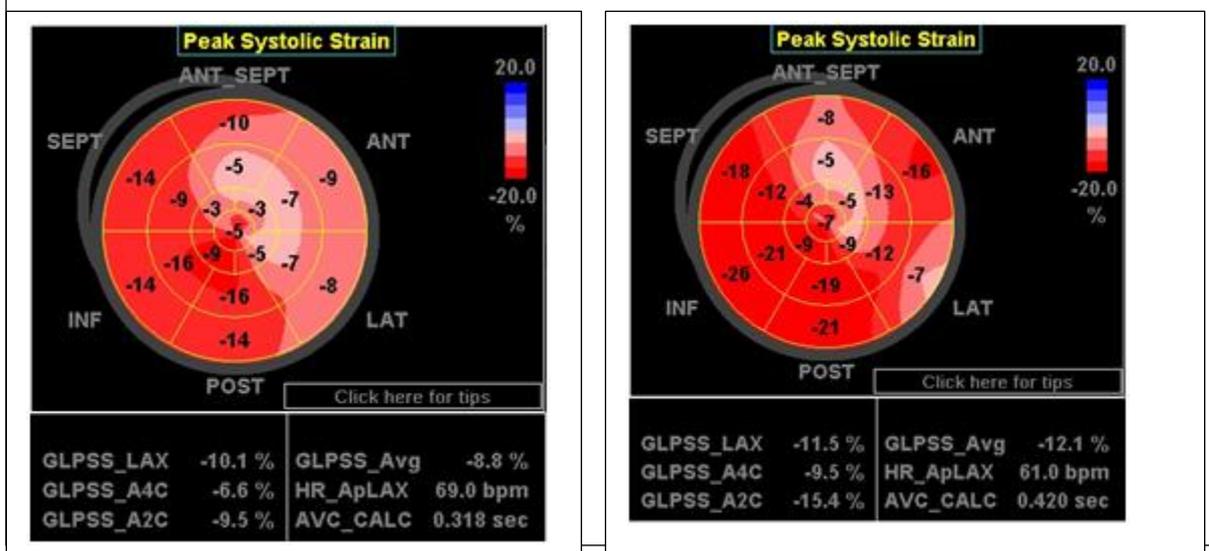
Обращает на себя внимание улучшение сократимости миокарда в бассейнах шунтированных артерий, однако полного восстановления сократимости не наблюдается.

До операции



10 - 14 суток после КИШ

Через 1 год



Примечание: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ДА – диагональная артерия, ОВ – огибающая ветвь, ПКА – правая коронарная артерия, ВТК – ветвь тупого края, МКШ – маммаро-коронарное шунтирование.

Рисунок 37 – Speckle Tracking после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением

Обращает на себя внимание улучшение сократимости миокарда в бассейнах шунтированных артерий, однако полного восстановления сократимости на 10-14-е сутки не наблюдается. Через 1 год после операции в бассейнах шунтированных артерий наблюдается почти полное восстановление сократимости миокарда.

Однако через 1 год после оперативного вмешательства выявленные участки сниженной сократимости миокарда в бассейнах шунтированных артерий разрешались, сократимость миокарда существенно улучшалась (рисунки 36 - 37).

Осложнения. Частота инфаркта миокарда (элевация ST более 2 мм в двух или более отведениях, новый зубец Q, новая блокада левой ножки пучка Гиса) в группе КШ без ИК составила 1,1 % (n=2), с ИК 0,78 % (n=1), в группе параллельного ИК – 0 %, различия были незначимы, точный тест Фишера p=1,0. У пациентов без признаков инфаркта миокарда в трех группах наблюдения отмечались неспецифические изменения ЭКГ. ЭКГ пришла к исходному виду на 1-е сутки после КШ без ИК у 37,22 % пациентов, в группе с ИК – у 65,63 %, в группе параллельного ИК – у 77,78 % пациентов (точный тест Фишера, p <0,05).

Операции КШ без ИК сопровождались большей частотой неспецифических ЭКГ-изменений чем КШ с ИК (косовосходящий, косонисходящие сегменты ST, инверсия T в одном отведении, отклонение ST менее чем на 2 мм) (таблица 14).

Таблица 14 – Частота осложнений в группах коронарного шунтирования без искусственного кровообращения и с искусственным кровообращением

Параметр	Без ИК, %	n	С ИК, %	n	p*
Неспецифические изменения ЭКГ	55,8	101	35,9	46	0,0008

Продолжение таблицы 14

Параметр	Без ИК, %	n	С ИК, %	n	p*
Новые зоны акинезии	3,9	7	8,6	11	0,09
Новые зоны гипокинезии	9,4	17	14,1	18	0,2
Гемодиализ	1,1	2	1,7	2	0,06
Фибрилляция предсердий	14,4	26	21,1	27	0,1
Инфекционные осложнения или длительная лихорадка	8,3	15	8,6	11	1,0
Кровотечение	1,7	3	10,9	14	0,001
Тромбоз шунта	3,4	6	4,6	6	0,8
Сердечная недостаточность	8,3	15	11,7	15	0,3
Дыхательные нарушения	5,5	10	8,6	11	0,4
Неврологические нарушения	3,3	6	2,4	3	0,7
ОНМК	0,0	0	0,8	1	0,4

Продолжение таблицы 14

Параметр	Без ИК, %	n	С ИК, %	n	p*
Интестинальные нарушения	0,6	1	0,8	1	1,0
Инфаркт миокарда	1,1	2	0,8	1	1,0
Летальные исходы (30 дней после операции)	2,2	4	2,4	7	0,2

Примечание: ИК – искусственное кровообращение, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. * – точный тест Фишера или Хи-квадрат.

Однако в группе КШ с ИК чаще наблюдались кровотечения (таблицы 14, 16). В группе КШ на параллельном ИК чаще наблюдались респираторные нарушения по сравнению с КШ без ИК (таблица 15).

Таблица 15 – Частота осложнений в группах коронарного шунтирования без искусственного кровообращения и параллельного искусственного кровообращения

Параметр	Без ИК, %	n	Параллельное ИК, %	n	p*
Неспецифические изменения ЭКГ	55,8	101	22,2	6	0,002
Новые зоны акинезии	3,9	7	0,00	0	0,6

Продолжение таблицы 15

Параметр	Без ИК, %	n	Параллельное ИК, %	n	p*
Новые зоны гипокинезии	9,4	17	7,41	2	1,0
Гемодиализ	1,1	2	1,1	1	0,07
Фибрилляция предсердий	14,4	26	29,6	8	0,05
Инфекционные осложнения или длительная лихорадка	8,3	15	3,7	1	0,7
Кровотечение	1,7	3	3,7	1	0,4
Тромбоз шунта	3,4	6	3,0	1	0,6
Сердечная недостаточность	8,3	15	3,7	1	0,7
Дыхательные нарушения	5,5	10	19,2	5	0,03
Неврологические нарушения	3,3	6	11,5	3	0,09
ОНМК	0,0	0	4,2	1	0,1
Интестинальные нарушения	0,6	1	3,7	1	0,3

Продолжение таблицы 15

Параметр	Без ИК, %	n	Параллельное ИК, %	n	p*
Инфаркт миокарда	1,1	2	0	0	1,0
Летальные исходы (30 дней после операции)	2,2	4	0,0	0	0,6

Примечание: ИК – искусственное кровообращение, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. * – точный тест Фишера или Хи-квадрат.

В группе КШ на параллельном ИК частота осложнений была сопоставима с группой КШ с ИК (таблица 16).

Таблица 16 – Частота осложнений в группах коронарного шунтирования с искусственным кровообращением и в условиях параллельного искусственного кровообращения

Параметр	С ИК, %	n	Параллельное ИК, %	n	p*
Неспецифические изменения ЭКГ	35,94	46	22,22	6	0,19
Новые зоны акинезии	8,59	11	0,00	0	0,21
Новые зоны гипокинезии	14,06	18	7,41	2	0,53

Продолжение таблицы 15

Параметр	С ИК, %	n	Параллельное ИК, %	n	p*
Гемодиализ	1,7	2	1,1	1	0,69
Фибрилляция предсердий	21,09	27	29,63	8	0,32
Инфекционные осложнения или длительная лихорадка	8,59	11	3,70	1	0,69
Кровотечение	10,94	14	3,70	1	0,47
Тромбоз шунта	4,6	6	3,0	1	1,00
Сердечная недостаточность	11,72	15	3,70	1	0,31
Дыхательные нарушения	8,59	11	19,23	5	0,15
Неврологические нарушения	2,36	3	11,54	3	0,06
ОНМК	0,80	1	4,17	1	0,30
Интестинальные нарушения	0,24	1	3,70	1	0,32
Инфаркт миокарда	0,78	1	0	0	1,0

Продолжение таблицы 15

Параметр	С ИК, %	n	Параллельное ИК, %	n	p*
Летальные исходы (30 дней после операции)	5,47	7	0,00	0	0,60

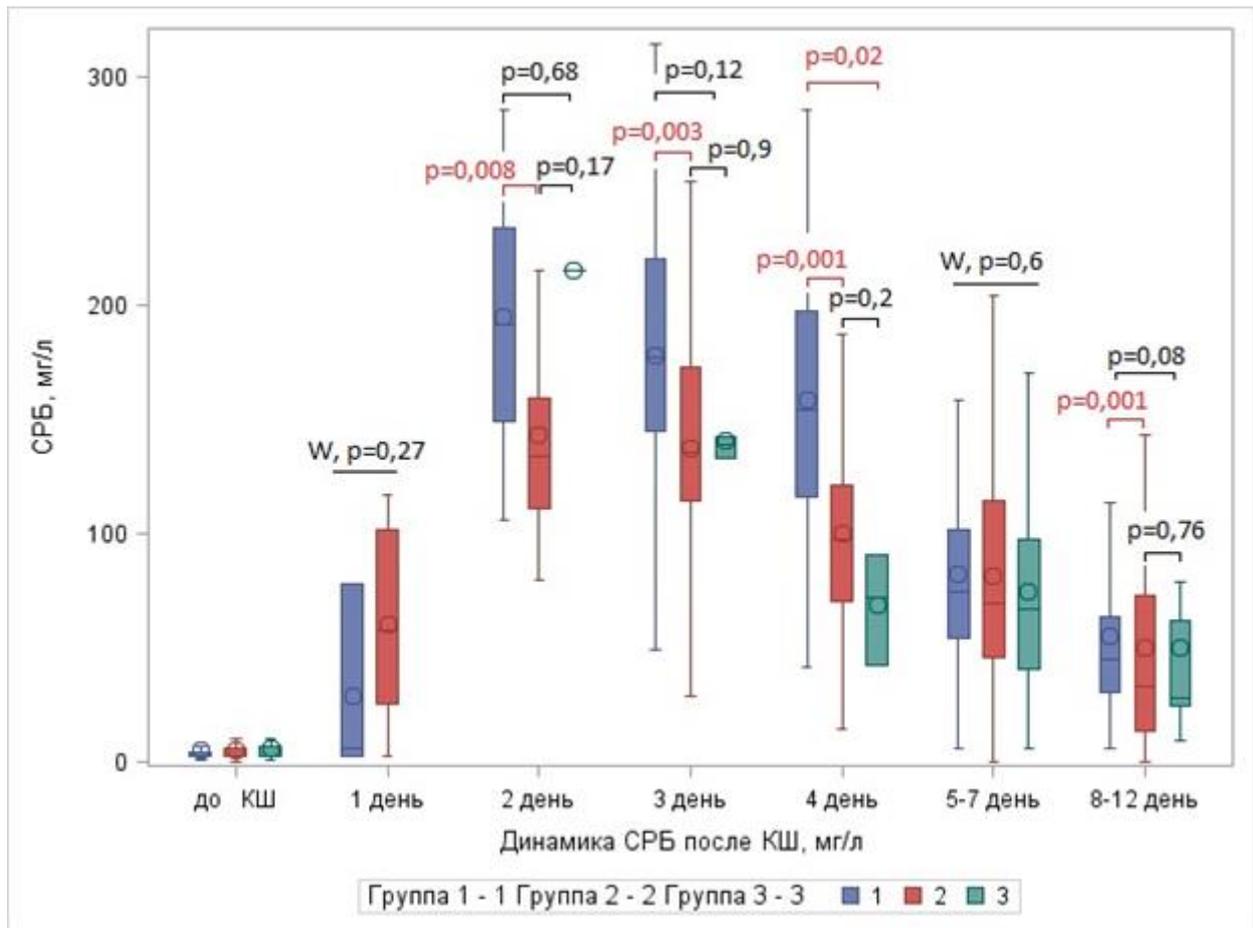
Примечание. ИК- искусственное кровообращение, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. * - точный тест Фишера или Хи-квадрат.

Таким образом, суммируя результаты диссертационного исследования, можно заключить, что операции КШ без ИК были ассоциированы с большей частотой неспецифических изменений ЭКГ (не связанных с инфарктом миокарда), что может объясняться позиционированием сердца. Операции КШ с ИК были связаны с большей частотой кровотечений.

3.16 Воспалительный ответ

Воспалительный ответ после операций КШ оценивался по уровню СРБ: на 1-е сутки после КШ без ИК – 5,8 (3,0; 78,3) мг/л, после КШ с ИК - 57,8 (25,5; 101,7) мг/л. На 2-е сутки после КШ без ИК – 191,8 (149,4; 233,8) мг/л, после КШ с ИК – 133,6 (111,0; 159,6) мг/л, после КШ на параллельном ИК – 215,3 (215,3; 215,3) мг/л. На 3-и сутки после КШ без ИК – 177,2 (145,0; 220,0) мг/л, после КШ с ИК – 136,0 (114,4; 172,6) мг/л, после КШ на параллельном ИК – 139,1 (133,5; 142,0) мг/л. На 4-е сутки после КШ без ИК – 153,9 (116,1; 197,9) мг/л, после КШ с ИК – 97,4 (70,3; 121,7) мг/л, после КШ на параллельном ИК – 72,4 (42,7; 90,4) мг/л. На 5-7-е сутки после КШ без ИК – 75,1 (54,7; 101,7) мг/л, после КШ с ИК – 69,5 (46,3; 114,4) мг/л, после КШ на параллельном ИК – 67,3 (40,6; 97,8) мг/л. На 8-12-е сутки после КШ без ИК – 45,3 (30,8; 64,1) мг/л, после КШ с ИК – 33,0 (13,8; 72,8) мг/л, после КШ на параллельном ИК – 27,9 (24,7; 61,6) мг/л.

Воспалительный ответ в первые сутки после операции был больше в группе КШ с ИК, чем в группе КШ без ИК, что согласуется с результатами других исследователей [2]. Однако начиная со 2-го дня и в последующие дни послеоперационного периода уровень СРБ в группе без ИК становится статистически значимо больше, чем в группе с ИК (рисунок 38).



Примечание: СРБ – С-реактивный белок, КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, W – тест Краскела-Уоллиса.

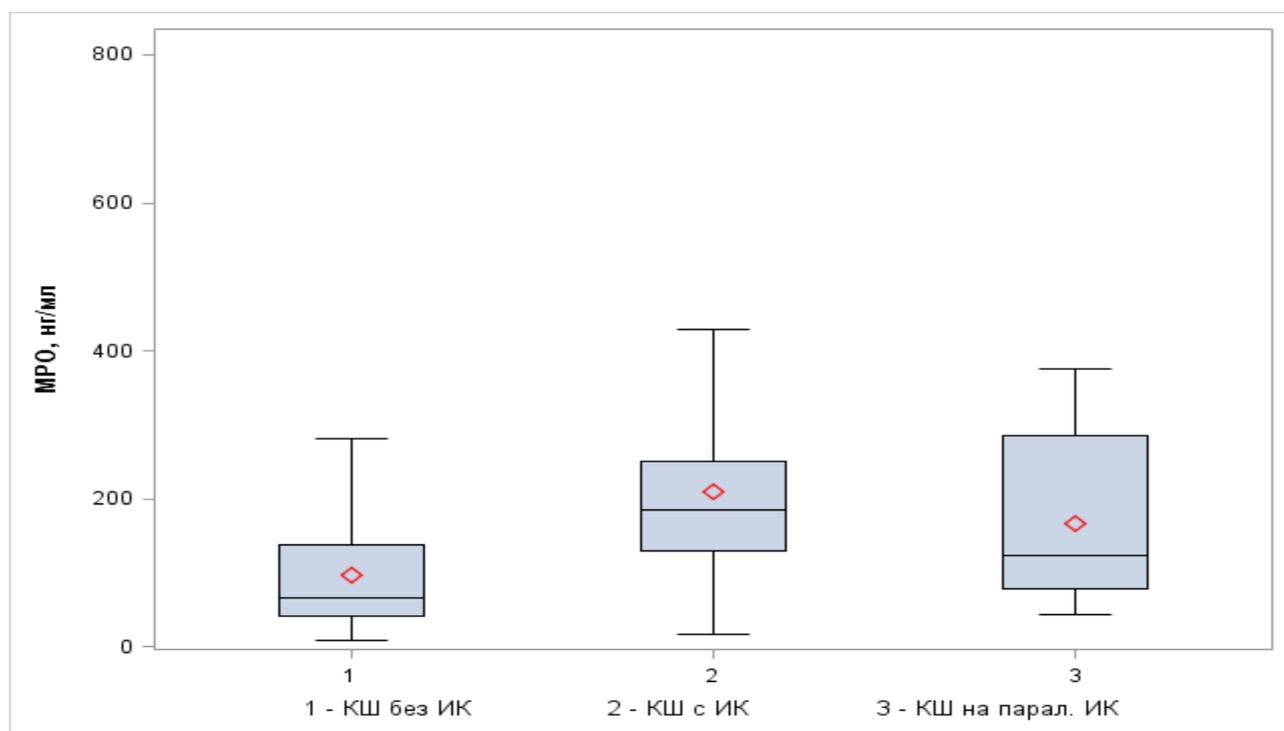
Рисунок 38 – Воспалительный ответ после операций коронарного шунтирования

3.17 Концентрация миелопероксидазы как показатель тяжести ишемически-реперфузионного повреждения после коронарного шунтирования

В ходе исследования дополнительно оценивалась интраоперационная концентрация маркера ишемически-реперфузионного повреждения МРО.

Исходные концентрации МРО до операции были сопоставимы по группам наблюдения: медиана, нижний и верхний квартили составили 27,96 (17,0; 41,0) нг/мл, 31,0 (19,0; 48,7) нг/мл и 29,0 (18,7; 34,0) нг/мл в группе КШ без ИК, с ИК, в условиях параллельного ИК соответственно.

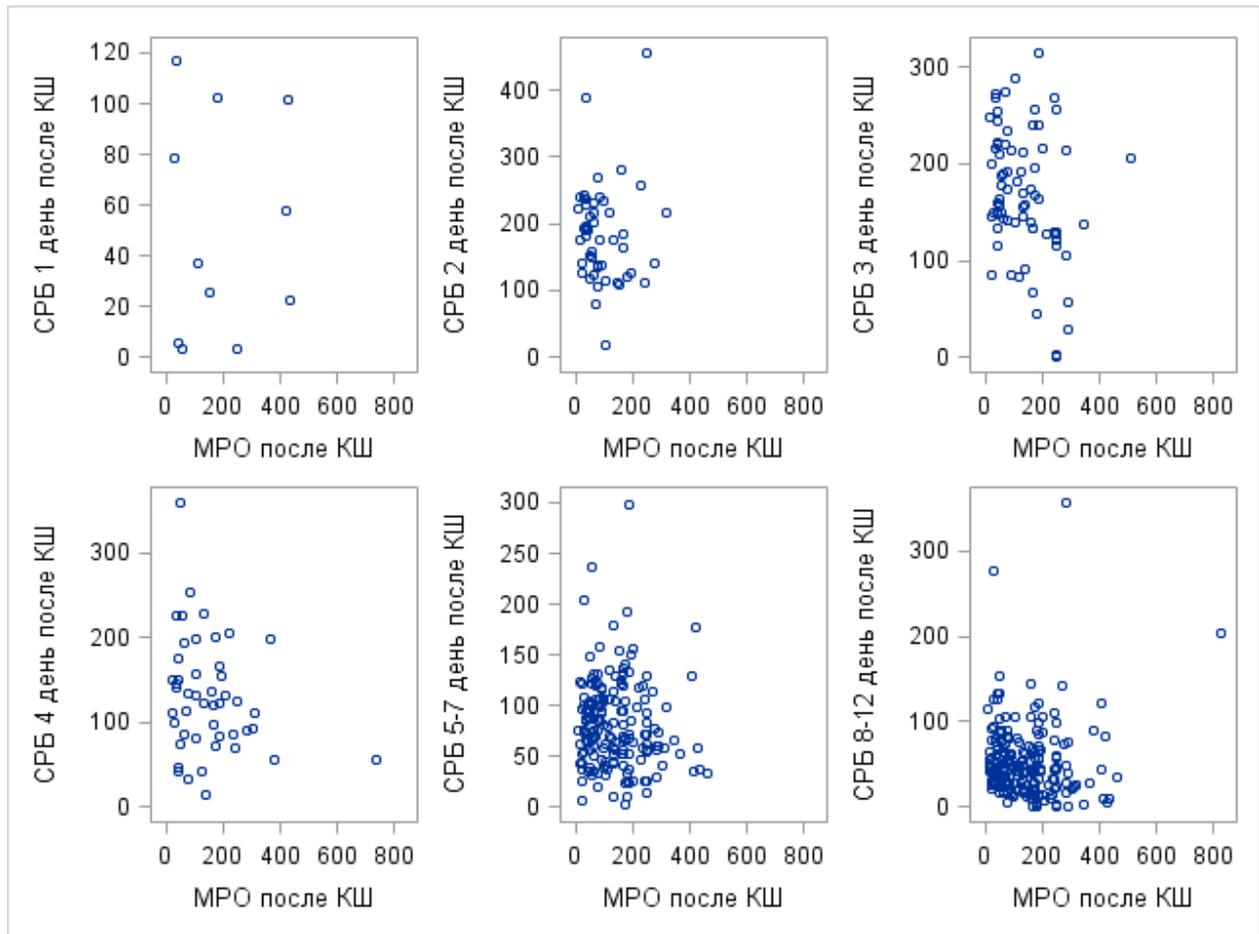
Значения МРО после КШ превысили норму (50 нг/мл) во всех трех группах. В группе КШ с ИК уровень МРО был выше и составил 198,9 нг/мл (с ИК) и 161,2 нг/мл (параллельный ИК), что было статистически значимо выше по сравнению с группой КШ без ИК, что может объясняться активацией лейкоцитов в условиях искусственного кровообращения (рисунок 39).



Примечание. КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение. 1 – КШ без ИК, 2 – КШ с ИК, 3 – КШ на парал. ИК – коронарное шунтирование на параллельном искусственном кровообращении, МРО – миелопероксидаза.

Рисунок 39 – Концентрация миелопероксидазы после коронарного шунтирования

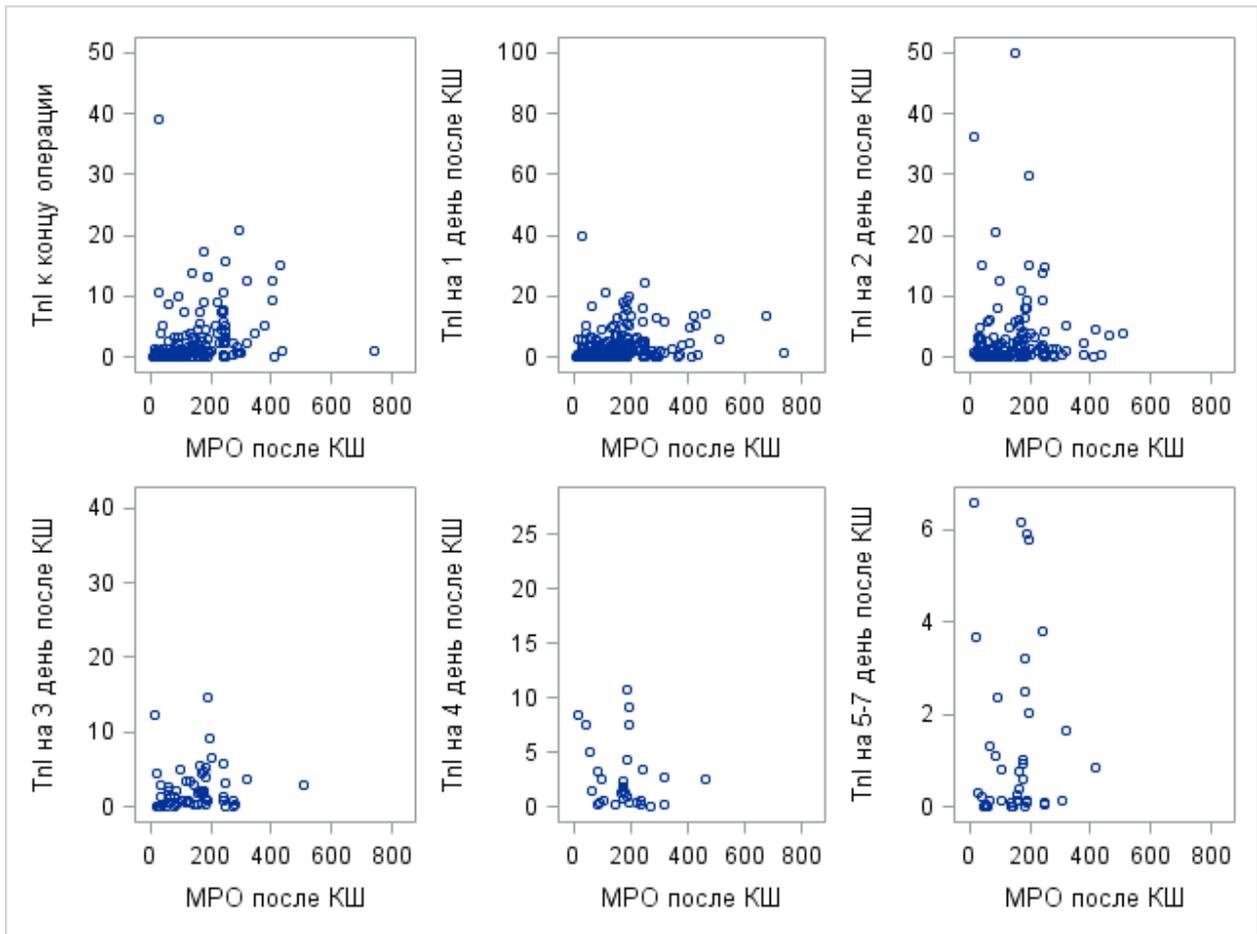
Не было отмечено связи между концентрациями МРО и СРБ (рисунок 40).



Примечание: СРБ – С-реактивный белок, МРО – миелопероксидаза, КШ – коронарное шунтирование.

Рисунок 40 – Скатерограммы МРО-СРБ после операций коронарного шунтирования

Не было выявлено связи между концентрацией МРО и тропонином I (рисунок 41).

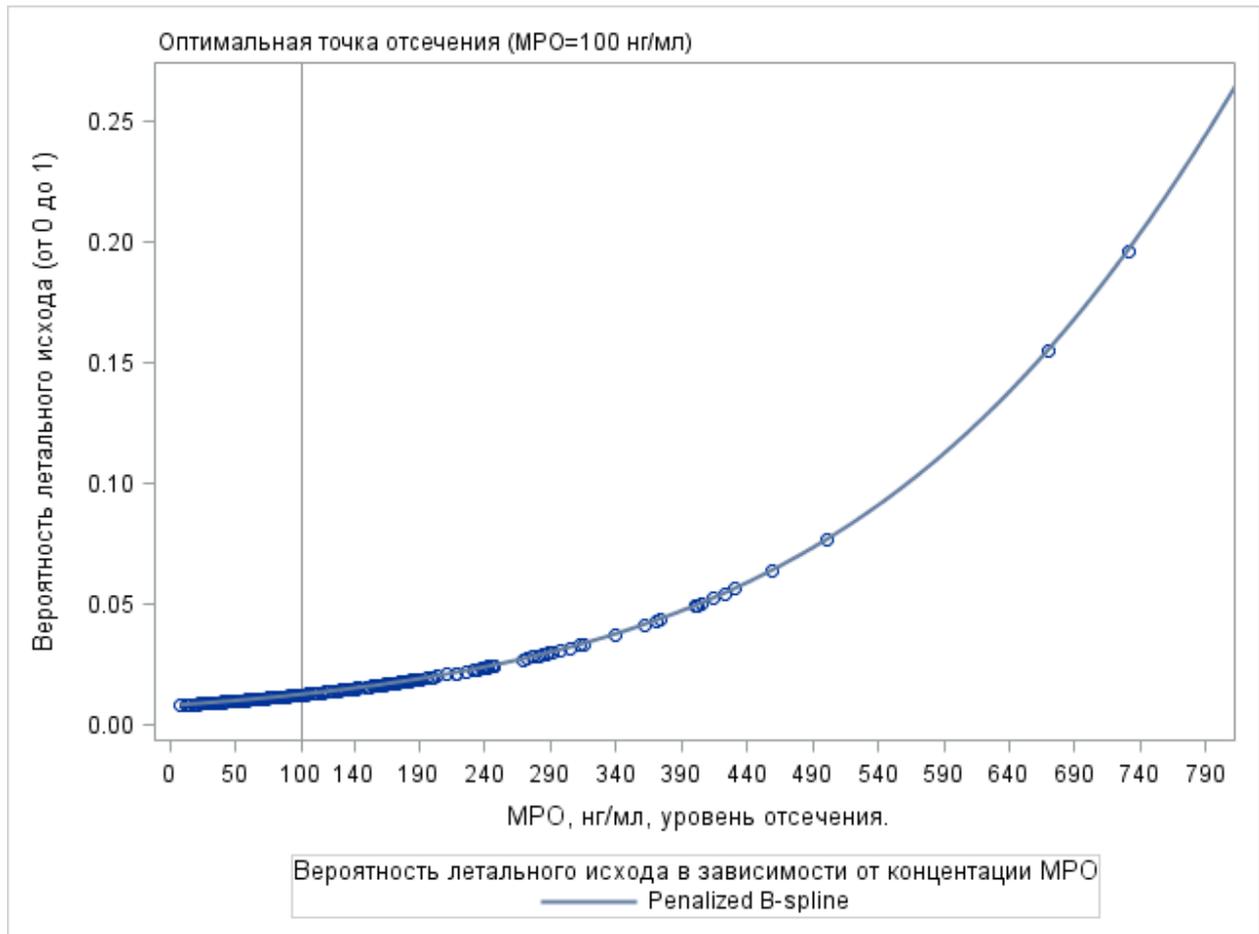


Примечание: TnI – тропонин I, MPO – миелопероксидаза, КШ – коронарное шунтирование.

Рисунок 41 – Скатерограммы MPO-TnI после операций коронарного шунтирования

3.18 Прогностическое значение миелопероксидазы в отношении летальных исходов

Прогностическое значение MPO в отношении летальных исходов было рассчитано с помощью логистической регрессии ($AUC = 0,72$), точка отсечения определена с помощью индекса Юдена и составила 100 нг/мл (чувствительность 1, специфичность 0,5) (рисунок 42).



Примечание: МРО – миелопероксидаза.

Рисунок 42 – Вероятность летального исхода в зависимости от концентрации МРО

Однофакторный дисперсионный анализ также показал связь между повышением МРО и летальными исходами после операций КШ ($F = 5,37$, $p=0,021$, $DF= 268$).

Логистическая регрессия МРО и исходов наблюдаемых пациентов позволила получить формулу

$$P = e^{-4,8498+0,0046 \times \text{МРО}} \times 100\% \quad (1)$$

где $-4,8498$ – свободный член;

$0,0046$ – коэффициент, полученный в результате построения логистической регрессии;

МРО – концентрация миелопероксидазы в нг/мл.

Чувствительность и специфичность рассчитаны с использованием индекса Юдена на основании ROC-анализа, выполненного по результатам построения логистической регрессии.

Прогностическая способность МРО была определена по площади под ROC-кривой, которая составила 0,72.

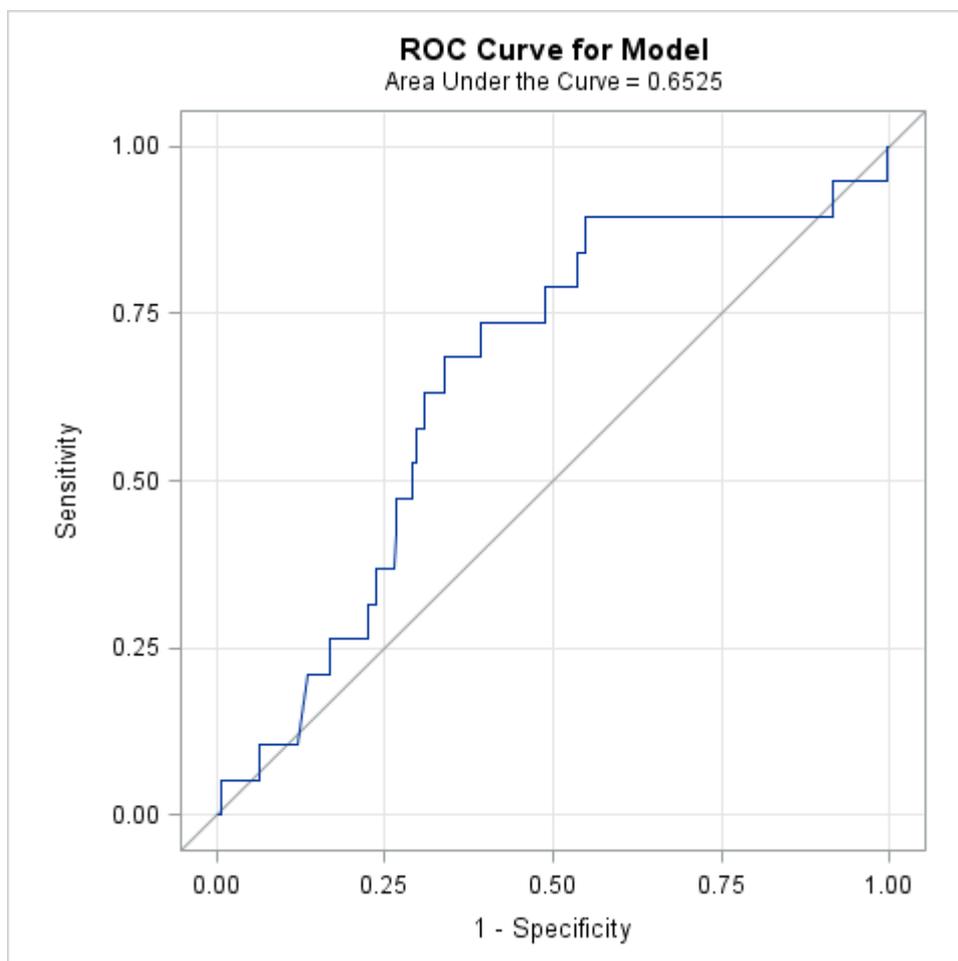
Чувствительность и специфичность способа прогнозирования для выбранного порогового значения расчетного показателя Р более 1,2 % составили 1,0 и 0,4 соответственно.

Следующий пример демонстрирует способ прогнозирования исходов КШ. Пациент В., 55 лет. Поступил с диагнозом ИБС. Стенокардия напряжения 3 ф.к. для оперативного лечения ИБС. Подтверждено многососудистое поражение коронарного русла, определены показания к операции КШ с ИК. Исходная тяжесть состояния пациента: Syntax Score II 27,9, Euroscore II 1,68, Index Charlson/Deyo 3. Выполнена операция «маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, аорто-коронарное шунтирование задней межжелудочковой и заднебоковой ветви от правой коронарной на работающем сердце». Интраоперационная концентрация активной МРО 180,0 нг/мл, расчетный показатель Р = 1,8 %, что говорит о прогнозе неблагоприятного исхода операции. После возвращения сердца в исходное положение отмечено нарушение гемодинамики, остановка сердечной деятельности – гипосистолия с переходом в фибрилляцию желудочков, начат прямой массаж сердца, многократная электроимпульсная терапия – без эффекта. Выполнена конверсия, наложены кистеты на восходящую аорту и правое предсердие. Начато параллельное ИК. Восстановлен самостоятельный ритм. Отмечены изменения на ЭКГ в отведениях, характеризующих переднюю стенку ЛЖ. Операция успешно завершена. Длительность ИК 182 минуты, длительность пережатия аорты 0 минут. Длительность нахождения в реанимации 4 дня, длительность послеоперационной госпитализации 23 дня. Послеоперационный период осложнился стерильной

инфекцией, на фоне консервативного лечения инфекция благополучно купирована. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

3.19 Миелопероксидаза и послеоперационная сердечная недостаточность

Логистическая регрессия показала связь между концентрацией МРО и вероятностью снижения сердечного индекса до 2,2 и менее, критерий Хосмера-Лемешева 0,15 (рисунок 43).



Примечание: Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность.

Рисунок 43 – Прогностическая точность концентрации МРО в отношении снижения сердечного индекса до 2,2 и менее

3.20 Миелопероксидаза и сократимость миокарда

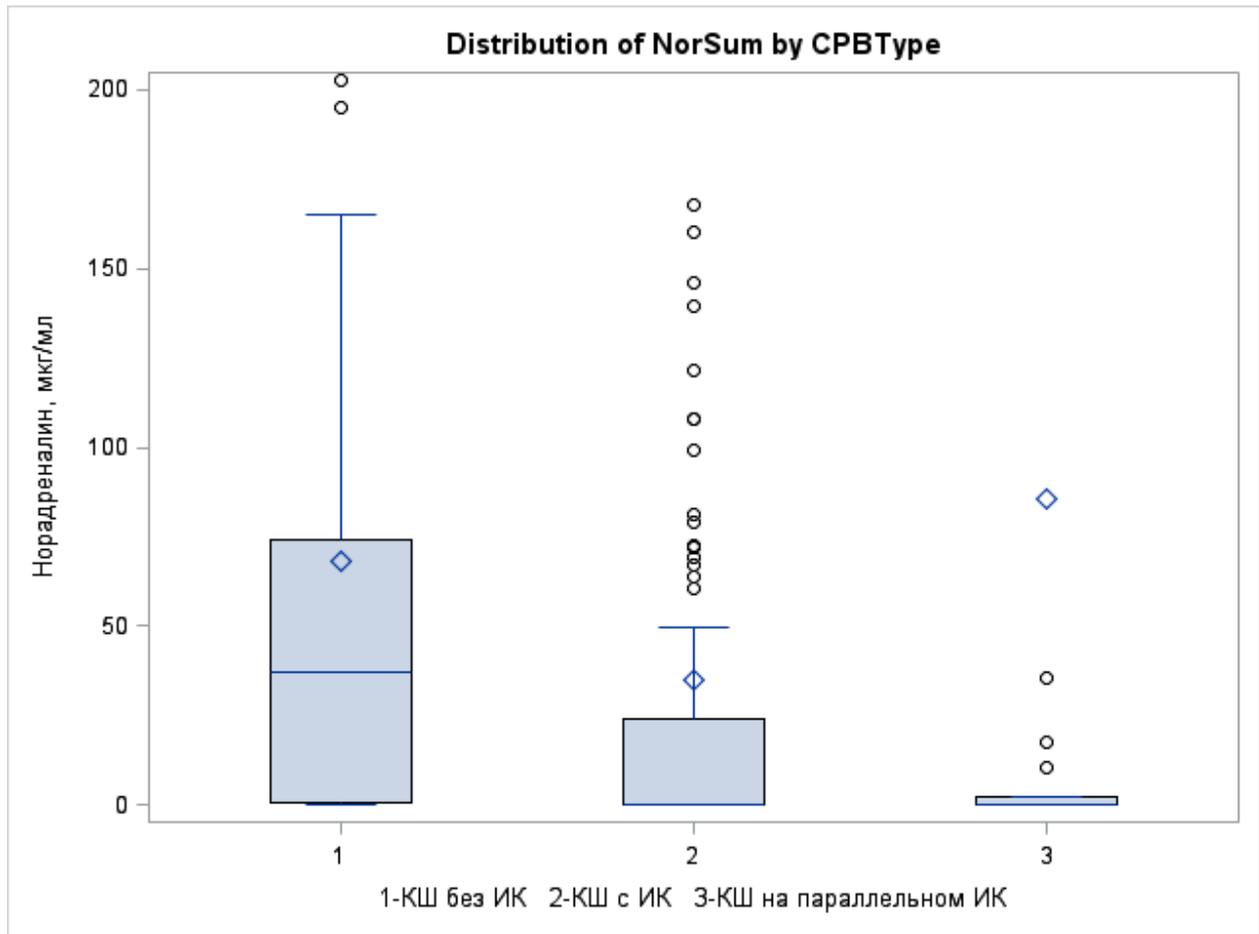
Не было выявлено связи между повышением МРО и нарушением сократимости миокарда (появление новых зон гипо-, AUC=0,5 и акинезии AUC=0,55).

3.21 Периоперационный период после разных типов коронарного шунтирования.

3.21.1 Вазопрессорная и инотропная поддержка при операциях коронарного шунтирования

С целью оценки влияния ИРП миокарда на системную гемодинамику была оценена потребность в вазопрессорных и инотропных препаратах как во время операции, так и после операции.

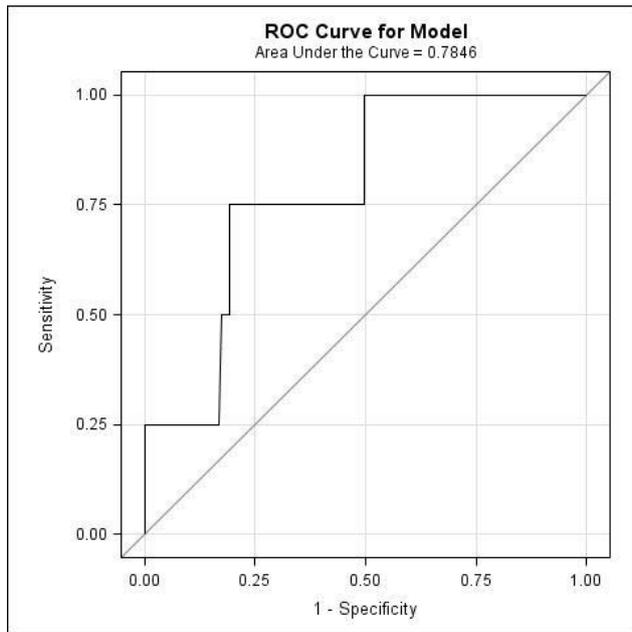
КШ с ИК требовали меньшие дозировки норадреналина во время операции (рисунок 44).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение. КШ без ИК – на работающем сердце. КШ с ИК – с пережатием аорты. КШ на параллельном ИК – КШ с вспомогательным ИК без пережатия аорты.

Рисунок 44 – Интраоперационная потребность в норадреналине при разных типах коронарного шунтирования

Логистическая регрессия показала связь между нарушениями интраоперационной гемодинамики, потребовавшей инфузии норадреналина, и летальными исходами в 30-дневный период после КШ без ИК (AUC=0,78), критерий Хосмера-Лемешева 0,079, $-2 \text{ LogL} = 30,56$ (рисунок 45).

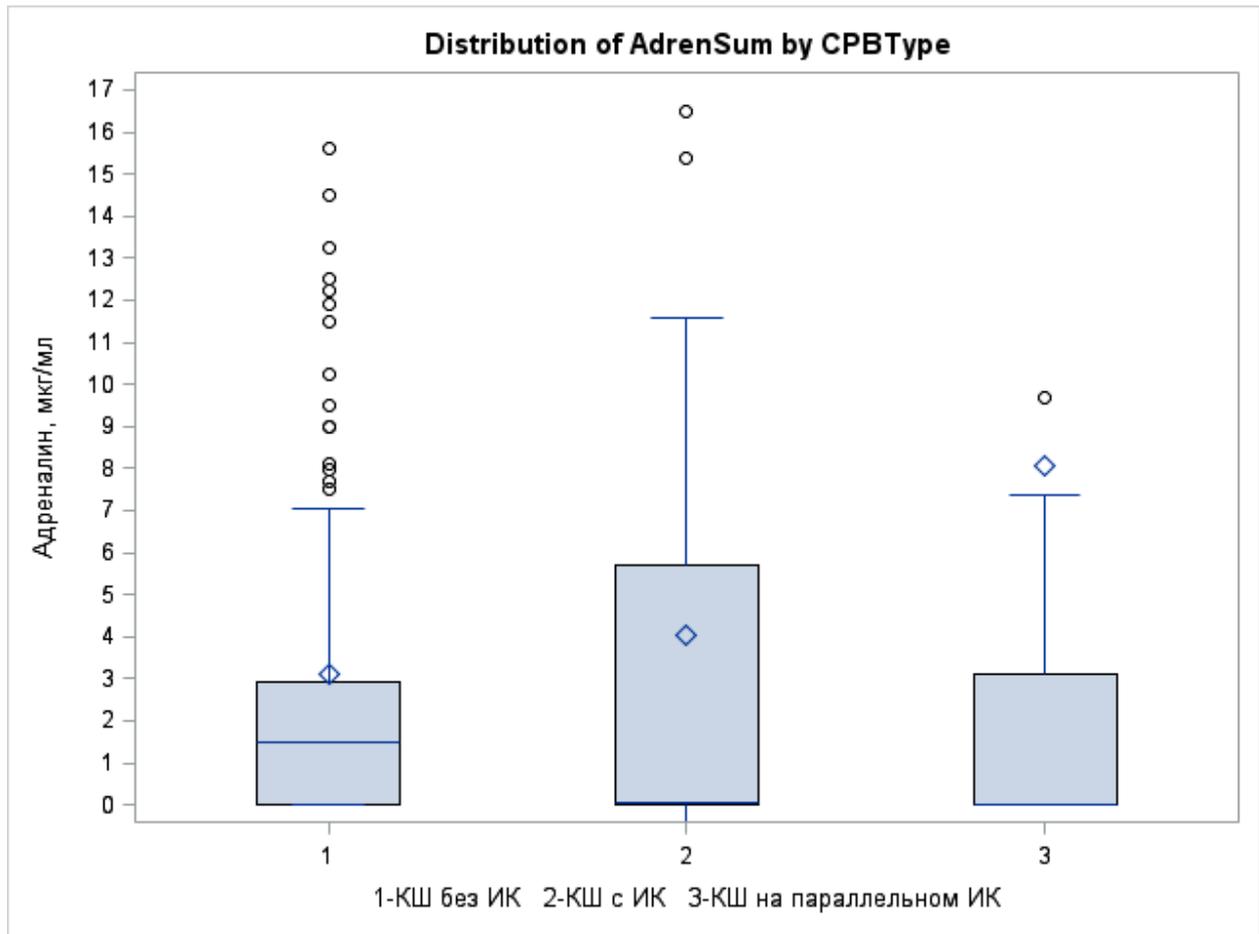


Примечание: Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность, ROC under the curve – площадь под кривой, рассчитана с помощью логистической регрессии. ROC curve for model – ROC-кривая для оценки связи норадреналин-летальные исходы.

Рисунок 45 – Зависимость 30-дневной летальности после коронарного шунтирования без искусственного кровообращения от суммарной дозировки норадреналина при операциях

Не было выявлено связи между нарушениями интраоперационной гемодинамики, потребовавшей инфузии норадреналина, и летальными исходами в 30-дневный период после операций КШ с ИК (с пережатием аорты или без пережатия аорты).

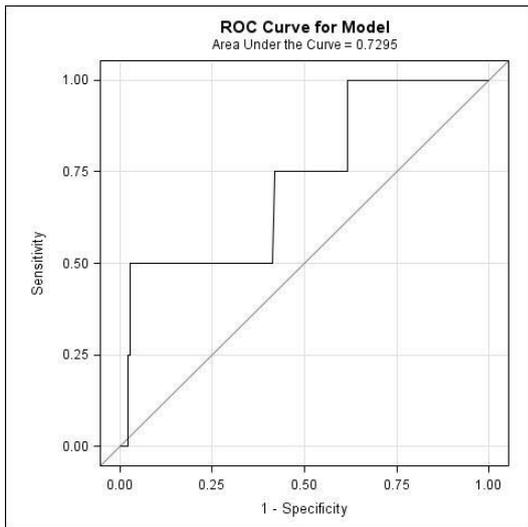
Интраоперационная потребность в инотропной поддержке была меньше в группе КШ без ИК (таблица 37, рисунок 46).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение.

Рисунок 46 – Интраоперационная потребность в адреналине при разных типах коронарного шунтирования

Логистическая регрессия показала связь между интраоперационными нарушениями гемодинамики, потребовавшими повышения дозировки адреналина, и летальными исходами в 30-дневный период после КШ без ИК, критерий Хосмера-Лемешева 0,48, $-2 \text{ LogL} = 34,78$ (рисунок 47).



Примечание. Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность, ROC under the curve – площадь под кривой, рассчитана с помощью логистической регрессии. ROC curve for model – ROC-кривая для оценки связи адреналин-летальные исходы.

Рисунок 47 – Зависимость летальности в 30-дневный период после коронарного шунтирования без искусственного кровообращения от суммарной интраоперационной дозировки адреналина

Не было выявлено связи между нарушениями гемодинамики, потребовавшей интраоперационной инфузии адреналина, и летальными исходами в 30-дневный период после операций КШ с ИК (с пережатием аорты или без пережатия аорты).

3.21.2 Длительность госпитализации и пребывания в реанимации

Несмотря на то, что различия в длительности пребывания в реанимации и стационаре после операций КШ были статистически значимы, клиническое значение данных различий вряд ли может быть существенным (таблицы 17-19).

Таблица 17 – Основные характеристики послеоперационного периода после КШ без ИК и КШ с ИК

Показатель	КШ без ИК	КШ с ИК	p
Длительность пребывания в РО	2,5 ± 2,2	3,05 ± 3,06	0,0001
Длительность госпитализации	12,6 ± 6,1	13,6 ± 5,5	0,002
Длительность инотропной поддержки	0,6 ± 1,37	1,1 ± 1,7	0,005
Длительность поддержки левосименданом	0,08 ± 0,4	0,32 ± 1,3	0,009

Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, РО – реанимационное отделение. Значение p получено с учетом поправки на множественное сравнение. После знака ± указано стандартное отклонение.

Таблица 18 – Основные характеристики послеоперационного периода после КШ без ИК и КШ на параллельном ИК

Показатель	КШ без ИК	КШ на параллельном ИК	p
Длительность пребывания в РО	2,5 ± 2,2	3,3 ± 1,9	0,002
Длительность госпитализации	12,6 ± 6,1	12,9 ± 4,14	0,2
Длительность инотропной поддержки	0,6 ± 1,37	0,7 ± 1,0	0,7

Продолжение таблицы 18

Показатель	КШ без ИК	КШ на параллельном ИК	p
Длительность поддержки левосименданом	0,08 ± 0,4	0,5 ± 1,9	0,02

Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, РО – реанимационное отделение. Значение p получено с учетом поправки на множественное сравнение. После знака ± указано стандартное отклонение.

Таблица 19 – Основные характеристики послеоперационного периода после КШ с ИК и КШ на параллельном ИК

Показатель	КШ с ИК	КШ на параллельном ИК	p
Длительность пребывания в РО	3,05 ± 3,06	3,3 ± 1,9	0,4
Длительность госпитализации	13,6 ± 5,5	12,9 ± 4,14	0,7
Длительность инотропной поддержки	1,1 ± 1,7	0,7 ± 1,0	0,2
Длительность поддержки левосименданом	0,32 ± 1,3	0,5 ± 1,9	0,7

Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, РО – реанимационное отделение. Значение p получено с учетом поправки на множественное сравнение. После знака ± указано стандартное отклонение.

3.21.3 Конверсия

Следует отметить, что в 6 случаях при КШ без ИК отмечалась неконтролируемая интраоперационная нестабильность гемодинамики, операции были продолжены в условиях параллельного ИК. Точный тест Фишера не показал увеличения частоты летальных исходов среди пациентов, которым была выполнена конверсия, по сравнению с группой без ИК, $p=0,13$. Однако пациенты после конверсии требовали больших дозировок вазопрессорных и инотропных препаратов и дольше находились в реанимации и на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) (таблица 20, рисунок 48).

Таблица 20 – Основные показатели послеоперационного периода в случае конверсии

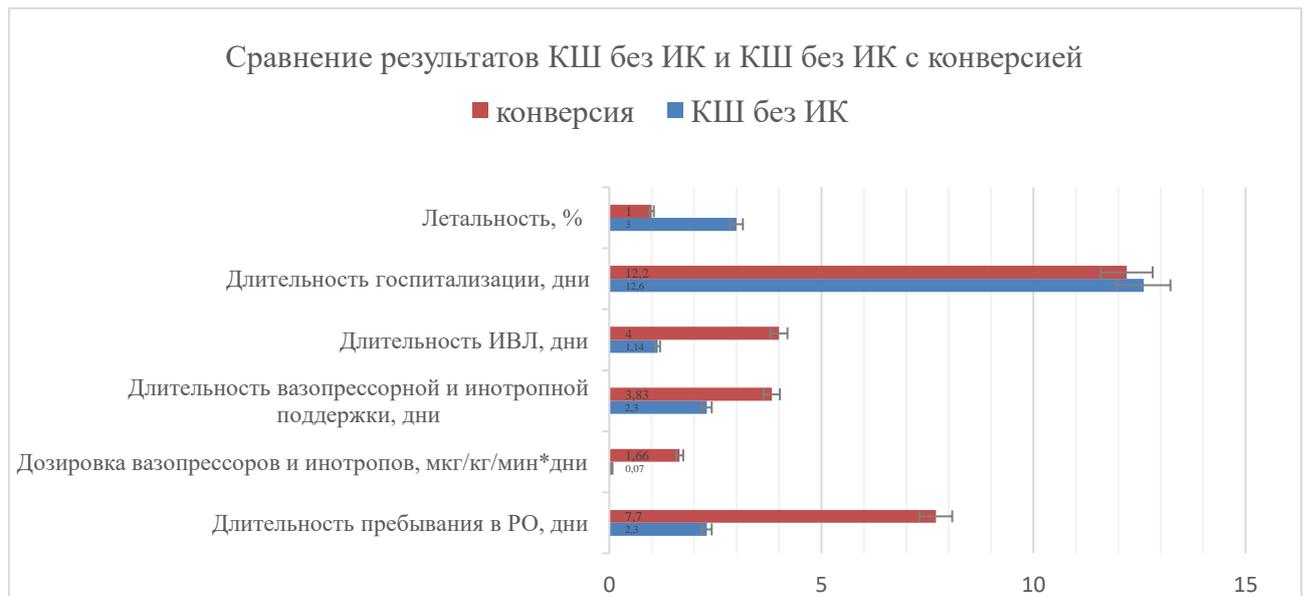
Показатель	Тип операции	Медиана	p^*
Количество дней в РО	КШ без ИК (n=175)	2,0 [1,0-2,0]	$p=0,047$
	Конверсия (n=6)	4,5 [2,0-14,0]	
Суммарная дозировка вазопрессоров и инотропов в РО, мкг/кг/мин*дни	КШ без ИК (n=175)	0 [0-0,04]	$p=0,0008$
	Конверсия (n=6)	0,93 [0,2-3,68]	
Длительность вазопрессорной и инотропной поддержки, дни	КШ без ИК (n=175)	0 [0-1]	$p=0,003$
	Конверсия (n=6)	3 [1-7]	
Длительность ИВЛ, дни	КШ без ИК (n=175)	1 [1-1]	$p=0,02$

Конверсия (n=6) 1,5 [1-5]

Продолжение таблицы 20

Показатель	Тип операции	Медиана	p*
Длительность госпитализации, дни	КШ без ИК (n=175)	12 [10-13]	p=0,66
	Конверсия (n=6)	11,5 [8-19]	

Примечание: РО – реанимационное отделение, КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ИВЛ – искусственная вентиляция легких. * – тест Краскела-Уоллиса. В скобках указаны нижний и верхний квартили.



Примечание: РО – реанимационное отделение, КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Рисунок 48 – Сравнение результатов КШ без ИК И КШ без ИК с конверсией

3.22 Качество жизни пациентов после разных типов коронарного шунтирования

Во всех группах наблюдения через один год после операций КШ качество жизни было сопоставимым, за исключением ролевого функционирования, обусловленного эмоциональной составляющей (рисунок 49).



Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение.

Рисунок 49 – Качество жизни через 1 год после разных типов КШ

Показатель ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, статистически значимо отличался в группах КШ с ИК и КШ на параллельном ИК в пользу КШ с ИК (таблица 21).

Таблица 21 – Качество жизни пациентов после коронарного шунтирования через
1 год после операции

	Тип КШ						p
	КШ без ИК		КШ с ИК		КШ на пар. ИК		
	N	Среднее	N	Среднее	N	Среднее	
Физическое функционирование	61	69,18	44	73,64	7	44,29	0,2
Ролевое функционирование (физическое функционирование)	62	69,35	44	84,66	7	28,57	0,1
Интенсивность боли	62	83,71	44	81,66	7	89,43	0,6
Общее состояние здоровья	60	63,20	43	69,49	7	44,57	0,1
Жизненная активность	62	63,39	42	67,38	7	47,86	0,3
Социальное функционирование	61	91,60	43	92,73	7	73,21	0,3
Ролевое функционирование (эмоции)	62	<u>67,74</u>	44	<u>76,52</u>	7	28,57	<u>0,03*</u> (0,6; 0,1)
Психическое здоровье	61	66,36	42	68,57	7	60,00	0,6

Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение. * – подчеркиванием выделены пары, имеющие статистически значимые различия (тест Краскела-Уоллиса, тест Манна-Уитни с поправкой на множественные сравнения).

Несмотря на различную динамику ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при разных типах КШ клинические исходы как в течение периода госпитализации, так и через 1 год были сопоставимы по группам наблюдения. Качество жизни в группе КШ на параллельном ИК по параметру «ролевое функционирование (эмоции)» было ниже по сравнению с группами КШ без ИК и с ИК, что может объясняться распространенным коронарным атеросклерозом.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно современным рекомендациям, КШ является оптимальным методом хирургического лечения ишемической болезни сердца в случае трехсосудистого поражения коронарных артерий [22; 37]. Считается, что отсутствие искусственного кровообращения (ИК) уменьшает воспалительный ответ и снижает частоту острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в периоперационном периоде. Однако, хотя у пациентов, оперированных без ИК, была ниже частота ОНМК, они чаще нуждались в повторной реваскуляризации [16]. По другим данным результаты КШ с ИК и без ИК были сопоставимы, единственное преимущество в группе пациентов, оперированных без ИК, выразалось в снижении частоты послеоперационной фибрилляции предсердий [16]. Несмотря на то, что были проведены исследования с целью оценки результатов разных типов КШ, до сих пор продолжается спор между сторонниками КШ без ИК и с ИК [25; 139].

Остановка сердца при выполнении КШ и последующее восстановление физиологического кровообращения по коронарным артериям, в том числе, в бассейне шунтированных артерий, ассоциирована с ИРП. ИК вызывает воспалительный ответ, обусловленный контактом крови с чужеродной поверхностью [80; 132]. Операции без ИК не сопровождаются остановкой сердца и контактом крови с чужеродной поверхностью, однако шунтирование артерий в бассейне правой коронарной и огибающей артерий связано с позиционированием сердца и дестабилизацией гемодинамики, что требует вазопрессорной поддержки и может создавать неоптимальные условия для наложения анастомоза [140; 171].

Сравнение разных типов коронарного шунтирования (с ИК без ИК) выполнялось ранее, однако преимущественный тип КШ так и не был определен окончательно [25]. Спор о предпочтительном типе коронарного шунтирования продолжается уже несколько десятилетий. Причинами разнородных результатов могут являться разное количество операций в год в исследовательских центрах, разные по тяжести сопутствующей патологии пациенты, различный тип шунтов

(артериальный, венозный, у-образный). Сообщается, что отдаленные результаты КШ без ИК уступают КШ с ИК, что связывают с неоптимальными условиями наложения шунтов. Однако в центрах, специализирующихся на операциях КШ без ИК, отдаленные результаты операций сопоставимы с КШ с ИК [17; 163]. В качестве конечных точек исследований, сравнивавших разные типы КШ, использовались клинические исходы, например, летальный исход, повторная реваскуляризация, а также инфаркт миокарда и ОНМК. Такой подход позволяет достаточно хорошо оценить клинический эффект оперативного лечения.

Однако существенным недостатком оценки эффективности оперативного лечения по указанным клиническим исходам является то, что на развитие инфаркта миокарда, ОНМК и летальные исходы в отдаленном послеоперационном периоде может влиять не только качество наложения шунтов, но и отсутствие приверженности терапии. Так, например, сообщается, что венозные шунты имеют меньшую частоту проходимости в отдаленном периоде по сравнению с артериальными, вследствие чего постоянный прием аспирина является чрезвычайно важным с целью долгосрочного сохранения положительных результатов операции коронарного шунтирования [17, 120, 146]. Также важным является прием статинов после КШ, что позволяет замедлить прогрессирование коронарного атеросклероза и сохранить эффект КШ в долгосрочной перспективе [110; 183]. Анализ исследований за период с 2005 по 2017 годы с общим количеством пациентов более 3000 человек показал, что приверженность антиагрегантной и гиполипидемической терапии после операций КШ неудовлетворительна и с каждым последующим годом ухудшается [58; 147]. Так, через год после коронарного шунтирования только 67 % пациентов принимали аспирин в сочетании с бета-блокатором, а к пятому году после КШ – только 53 % [58]. Сочетание аспирин + бета-блокатор + антигипертензивный препарат (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецептора ангиотензина) через год после КШ принимали только 40 % пациентов, через пять лет после операции – 35 % [58]. Прием аспирина и статинов существенно улучшает

исходы после операций КШ [47; 68; 171]. Показано, что несоблюдение пациентом приема аспирина после КШ в долгосрочном периоде существенно ухудшает исходы [18; 146]. Таким образом, возникает вопрос: в какой степени несколько худшие результаты КШ без ИК, которые сообщали некоторые авторы, следует связывать с более сложными условиями наложения шунта на работающем сердце, а не с недостаточной приверженностью к антиагрегантной терапии в отдаленном послеоперационном периоде, особенно в тех случаях, когда использовались венозные шунты?

В ходе диссертационной работы было выполнено сравнение ишемически-реперфузионного повреждения миокарда с учётом лабораторных маркеров, инструментальных исследований и клинических данных в течение первых 7 дней после операции и далее до 30 дней. При планировании диссертационной работы и анализе литературы возник ряд вопросов, которые пришлось изучить и проверить дополнительно в ходе выполнения диссертационного исследования. Один из первых вопросов, потребовавших изучения, касается определения ишемически-реперфузионного повреждения миокарда. С целью прояснения данной проблемы Европейское Общество Кардиологов сформировало рабочую группу ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart [71]. Рабочая группа Европейского Общества Кардиологов изучила подавляющее количество крупных исследований, посвященных проблеме ишемически-реперфузионного повреждения миокарда после КШ, и признала значительную разнородность результатов [71]. Такая разнородность обусловлена ограничениями диагностической точности инструментальных исследований, различными диагностическими наборами для лабораторных исследований разных производителей, а также клиническими особенностями течения ишемически-реперфузионного повреждения миокарда после КШ. Однако, учитывая чрезвычайную важность выработки единых критериев оценки послеоперационного повреждения миокарда для определения тактики ведения пациентов, на основе консенсуса был разработан рабочий документ “ESC JointWorking Groups on

Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery” [71].

Рабочая Группа Европейского Общества Кардиологов выделяет периоперационное повреждение миокарда и инфаркт 5-го типа [71]. Следует отметить, что четкой границы между периоперационным повреждением миокарда и инфарктом 5-го типа нет, однако предложены критерии диагностики инфаркта миокарда 5-го типа, которые включают уровень кардиального тропонина более чем в 10 раз выше 99 перцентиля верхнего референтного предела в течение первых 48 часов после коронарного шунтирования у пациентов с нормальным дооперационным уровнем кардиального тропонина в сочетании с: новым зубцом Q или впервые выявленной блокадой левой ножки пучка Гиса, или/и впервые выявленной окклюзией коронарной артерии и/или шунта, и/или впервые выявленными новыми участками погибшего миокарда по данным лучевых методов исследования, или/и новыми нарушениями сократимости миокарда [71]. Сообщается, что верхний референтный предел отличается в зависимости от производителя диагностического набора, и в каждой клинике следует определить свой пороговый уровень кардиального тропонина [71].

Согласно данным диссертационного исследования, изолированное повышение тропонина I не может использоваться в качестве единственного показателя тяжести ишемически-реперфузионного повреждения миокарда после операций КШ, что согласуется с данными других исследователей [71]. В тоже время существенным преимуществом тропонинового теста является его корреляция с площадью некроза миокарда, благодаря чему его можно рассматривать в качестве суррогатного показателя площади инфаркта миокарда [71]. Таким образом, тропониновый тест имеет такие преимущества в диагностике ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, которые не позволяют его не учитывать, в то же время, его недостатки не позволяют полностью полагаться только на него и определять показания к хирургическому вмешательству.

Ограничения тропонинового теста подталкивают производителей к разработке новых тест-систем, однако, несмотря на появление 5-го поколения тест-систем, проблема точности и своевременности ранней диагностики инфаркта миокарда 5-го типа требует дальнейшего изучения [71].

4.1 Биомаркеры для количественной оценки периоперационного повреждения миокарда

Согласно данным диссертационного исследования, выявлена зависимость между повышением концентрации тропонина I и летальными исходами после операции, что согласуется с результатами других исследователей [71]. По данным диссертационного исследования повышение тропонина I к концу операции было ассоциировано с послеоперационной сердечной недостаточностью.

На 1-е сутки после КШ с ИК уровень TnI больше, чем в группе без ИК, однако в последующем концентрация кардиального тропонина снижается, в группе КШ без ИК, наоборот, повышается. Представленные данные согласуются с исследованиями, показавшими более высокие концентрации кардиального тропонина после КШ с ИК по сравнению с КШ без ИК в первые дни после операции [44; 55]. В ходе поиска литературы не удалось найти точную динамику кардиального тропонина позже 2 суток после КШ в выбранных группах сравнения.

Согласно данным диссертационного исследования, вывод о более высоких значениях кардиального тропонина в группе КШ с ИК необходимо основывать на исследованиях с большим количеством временных точек наблюдения, которые включали бы 3-7-е сутки после КШ. Следует отметить, что, по данным литературы, любое повышение TnI выше нормы (в диссертационном исследовании норма менее 0,05 нг/мл) ассоциировано с увеличением вероятности летальных исходов, однако нет точных данных, указывающих на прямую зависимость между концентрацией TnI и вероятностью летальных исходов [7; 71]. Повышение концентрации TnI выше нормы происходит как в случае КШ с ИК, так и при КШ без ИК на работающем сердце.

Среди пациентов со снижением сердечного индекса до 2,2 и менее ($n=15$ в группе КШ без ИК, $n=15$ в группе КШ с ИК, $n=1$ в группе КШ в условиях параллельного ИК) уровень TnI в первые дни после операции был сопоставим. Пик повышения приходился на 1-е сутки, затем отмечался постепенный спад кардиального тропонина.

Согласно данным диссертационного исследования, частота снижения сердечного индекса менее 2,2 была сопоставима как при операциях КШ без ИК, так и с ИК. Низкая концентрация тропонина I сразу после КШ без ИК нивелируется ее увеличением с пиком на 4-й день. Нарастание концентрации тропонина I в таком временном интервале после операций КШ без ИК нельзя объяснить дисфункцией шунтов. В случае дисфункции шунта пик концентрации тропонина I приходится на первые сутки после осложнения.

Несмотря на более высокие концентрации тропонина I в первые сутки после КШ, клиническое значение такого повышения отличается. При одной и той же концентрации тропонина I после КШ в группе КШ без ИК вероятность летального исхода в течение 30 дней выше.

Следует отметить, что диссертационное исследование в первую очередь направлено на оценку ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, не связанного с инфарктом миокарда 5-го типа. Так, анализ Speckle Tracking показал, что, несмотря на отсутствие новых зон акинезии и гипокинезии, в течение 10-14 дней после операции не происходит полного восстановления сократительной способности миокарда в зоне реваскуляризации. В ходе диссертационного исследования обнаружено существенное улучшение сократительной способности миокарда через 1 год после операции. Таким образом, в течение достаточно длительного времени сохраняется субклиническое ишемически-реперфузионное повреждение миокарда после операций КШ как с ИК, так и без ИК. Обращает на себя внимание тот факт, что фракция выброса, КДО и КСО до и после операции не отличались в группах сравнения.

Наращение концентрации тропонина I после операций КШ без ИК происходило у пациентов с нормальной ЭКГ, отсутствием эхокардиографических данных на предмет инфаркта миокарда и стабильной гемодинамикой, что может предполагать реперфузионные изменения миокарда. В пользу этого говорит выявленная в ходе диссертационного исследования связь концентрации тропонина I с фактом наложения шунта на ПКА и ОВ. Возможно, позиционирование сердца при операциях КШ без ИК сопровождается субклинической ишемией с последующей реперфузией, что приводит к длительному (до 4 дней) росту тропонина I, после чего происходит некоторое улучшение состояния миокарда.

Сообщается, что при позиционировании сердца при операциях КШ без ИК уменьшается ударный объем, снижается артериальное давление, увеличивается центральное венозное давление и конечно-диастолическое давление в правом желудочке, а коронарный кровоток уменьшается на 25-50 % [31]. Кроме того, возникает деформация митрального и трикуспидального клапанов, результатом чего становится регургитация, а также перерастяжение миокарда и увеличение предсердия и легочных вен, что требует использования вазопрессорных препаратов (допамин, норадреналин) [31]. При наличии гипотензии, рефрактерной к вазопрессорной поддержке, следует исключить ишемию миокарда, однако интраоперационный мониторинг ЭКГ может быть неинформативным вследствие снижения вольтажа [31]. В таком случае чреспищеводная эхокардиография может выявить нарушения кинетики миокарда [31]. Следует отметить, что нарушение кинетики миокарда может вызывать устройство стабилизации, используемое при КШ без ИК [31].

Исследование показало, что шунтирование дистальных отделов ПКА (ЗМЖВ от ПКА) не было связано с ростом концентрации тропонина I. Таким образом, на основании проведенного диссертационного исследования можно сделать вывод, что в случае необходимости шунтирования проксимальных сегментов ветвей ОВ возможно предпочесть операцию с ИК. В то же время, если предполагается шунтирование в системе ПКА в дистальных отделах, операция без ИК может дать

преимущества тем пациентам, у которых использование ИК представляет риски. Несмотря на распространенность тропонинового теста в клинической практике, его ограничением является поздняя диагностика, когда необратимое ишемически-реперфузионное повреждение уже произошло. В связи с этим ряд исследователей отмечают необходимость поиска новых кардиальных биомаркеров с целью улучшения ранней диагностики повреждения миокарда после КШ, которые будут более чувствительными и позволят предложить фармакологическую поддержку или хирургическое вмешательство для спасения миокарда [71; 164]. На роль раннего маркера повреждения миокарда рассматривались миоглобин, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, копептин, микро-РНК, миозин-связывающий белок С, которые, согласно исследованиям, связаны с повреждением миокарда после КШ [71; 85; 111]. Некоторые из них неспецифичны в отношении некроза миокарда, однако в сочетании с признанными маркерами некроза миокарда могут улучшить точность диагностики повреждения миокарда после КШ [71; 110; 111].

Несмотря на то, что новые биомаркеры высокочувствительны к повреждению миокарда, требуется развитие технологий и большие выборки пациентов с целью их валидации для клинического применения. Следует отметить, что наблюдается хорошая корреляция между повышением кардиальных биомаркеров после операции и поздним накоплением гадолиния по данным МРТ [71; 128]. Однако у некоторых пациентов без позднего накопления гадолиния отмечалось значительное повышение кардиального тропонина. Вследствие чего следует полагать, что не всегда послеоперационное повышение кардиального тропонина отражает необратимое повреждение миокарда. Или же следует предположить, что объем некроза миокарда меньше разрешающей способности МРТ [110; 128].

Согласно данным литературы есть связь между повышением концентрации кардиального тропонина через 1 час после операции и объемом позднего накопления гадолиния по данным МРТ, что говорит о важности использования

биомаркеров в определении тактики ведения пациентов с целью уменьшения частоты осложнений [71]. Согласно данным диссертационного исследования, очевидные признаки инфаркта или ишемии миокарда после КШ по данным ЭКГ выявлялись редко. В то же время частота снижения сердечного индекса менее 2,2 после КШ была значительно выше, чем появление ишемических изменений по данным ЭКГ.

Исследование позволяет сделать вывод, что повышение TnI в группе КШ с ИК к концу операции менее 11 нг/мл и менее 17 нг/мл на 1 сутки после КШ с ИК следует считать приемлемым для такого типа операций. При анализе динамики TnI по группам возникает вопрос: насколько меньше происходит повреждение миокарда при операциях без ИК, если в этой группе к 4-м суткам уровень TnI такой же, как в группе с ИК на 1 сутки? Из результатов диссертационного исследования следует, что при выполнении операции КШ с ИК имеет место реакция ИРП миокарда с закономерной динамикой кардиоспецифических ферментов в восстановительном периоде после нее.

При операциях КШ без ИК на работающем сердце было выявлено нарастающее повреждение миокарда левого желудочка в послеоперационном периоде с пиком на 4-е сутки. Полученные результаты согласуются с результатами других авторов [53; 71; 183].

Следует отметить, что до сих пор нет единого мнения о точном пороговом уровне TnI, ассоциированного с инфарктом 5-го типа. Предлагаются различные уровни “нормального” TnI после операций КШ [23; 115]. В диссертационном исследовании у большинства пациентов после КШ с ИК уровень TnI в среднем повысился в 120 раз выше нормы. У пациентов со снижением сердечного индекса до 2,2 и менее концентрация тропонина I была в 220 раз выше нормы. В рандомизированном клиническом исследовании с участием 87 пациентов в госпитале Эдинбурга (Англия), посвященном изучению механизмов повреждения миокарда при операциях КШ с ИК, было показано, что пик повышения TnI (в среднем в 760 раз выше по сравнению с исходным значением) после КШ

происходит у большинства пациентов на 6-й час после хирургического вмешательства, причем уровень повышения TnI (в среднем в 82 раза выше по сравнению с исходным значением) был ниже у пациентов без новых участков накопления гадолиния по данным МРТ после КШ [4]. У меньшей части пациентов пик повышения уровня TnI был на 24-й час после КШ [4]. Динамика TnI в период до 2-3 суток после КШ по данным, полученным в ходе исследования, согласуется с большинством трудов, однако динамика уровня TnI после КШ с 3-4 суток после операции изучена недостаточно [6; 19].

По данным диссертационного исследования, среди пациентов со снижением сердечного индекса до 2,2 и менее в послеоперационном периоде (n=15 в группе КШ без ИК, n=15 в группе КШ с ИК, n=1 в группе КШ на параллельном ИК) уровень TnI в первые дни после операции был сопоставим. Пик повышения приходился на 1-е сутки, после чего отмечался постепенный спад. Уровень повышения не имел статистически значимых различий по группам, однако в группе КШ без ИК на работающем сердце на 3-4 сутки после операции отмечалось замедление снижения концентрации TnI (плато).

В группе КШ с ИК, напротив, на 3-и и 4-е сутки продолжалось устойчивое снижение TnI, причем заметно быстрее, чем в группе КШ без ИК. Согласно исследованию НЦССХ им. А.Н. Бакулева с участием 55 пациентов пик повышения концентрации TnI приходится на 1-е сутки после операции, затем происходит спад [152]. Несмотря на то, что в исследовании НЦССХ им. А.Н. Бакулева не выполнялся ежедневный детальный анализ динамики TnI, обращает на себя внимание тот факт, что на 3-й день после операции в группе КШ без ИК медиана концентрации TnI превышает значения в группе КШ с ИК, что согласуется с данными диссертационного исследования (таблица 22).

Таблица 22 – Динамика тропонина I после коронарного шунтирования по данным
НЦССХ им. А.Н. Бакулева и ПСПБГМУ им. И.П. Павлова

День после операции	Исследование НЦССХ им. А.Н. Бакулева (n=55)	Исследование ПСПБГМУ им. И.П. Павлова (n=336)	Исследование НЦССХ им. А.Н. Бакулева (n=55)	Исследование ПСПБГМУ им. И.П. Павлова (n=336)
	ТnI, нг/мл			
	КШ без ИК		КШ с ИК	
1	3 (1;5)	0,42 (0,2;1,0)	6 (2;15)	3,1 (1,8;6,3)
2	-	0,41 (0,2;2,1)	-	1,5 (0,7;3,4)
3	1,8 (0,4; 3)	1,12 (0,2;3,5)	1,5 (1; 4)	1,4 (0,6;3,5)
4	-	3,2 (1,3;7,5)	-	0,9 (0,4;2,6)
5-7	0,2 (0,2; 0,6)	0,3 (0,03;2,5)	0,3 (0,2; 0,6)	0,4 (0,12;0,8)
Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ТnI – тропонин I. Указаны медиана, верхний и нижний квартили.				

Таким образом, выявленная в диссертационном исследовании закономерность более высокой концентрации ТnI в группе КШ без ИК по сравнению КШ с ИК на 4-й день после операции требует дальнейшего исследования.

В случае снижения сердечного индекса до 2,2 и менее концентрация ТnI повышается в группах КШ без ИК и КШ с ИК до сопоставимых значений вне зависимости от типа КШ. По данным британского исследования, у пациентов с признаками инфаркта миокарда 5-го типа по данным ЭКГ максимальное повышение ТnI на 6-й час было 6,124 нг/мл (95 % ДИ 1,76- 10,490), а на 24-й час

составило 23,4 нг/мл (95 % ДИ 8,53-38,3) [3]. У пациентов без признаков ишемии или инфаркта миокарда по данным ЭКГ максимальное повышение TnI на 6-й час после КШ было 5,19 нг/мл (95 % ДИ 3,64 -6,74), пиковое значение TnI на 24-й час после КШ составило 1,91 нг/мл (95 % 1,35- 2,49) [4]. У пациентов с новыми участками накопления гадолиния по данным МРТ после КШ пик повышения TnI пришелся на 24-й час после операции. В диссертационном исследовании двух временных пиков повышения TnI не наблюдалось. Общепринятой точкой зрения считается, что уровень TnI после КШ с ИК больше, чем после КШ без ИК, однако следует отметить, что такое представление сложилось по результатам большого количества исследований, оценивающих уровень TnI только в первые сутки после операции, что согласуется с полученными данными. Однако точных данных о динамике TnI в последующие дни после разных типов КШ до сих пор нет.

Несмотря на различную динамику ИРП миокарда клинические исходы в группах наблюдения были сопоставимы.

В исследовании НЦССХ им. А.Н. Бакулева с участием 188 пациентов старше 65 лет было показано снижение относительного риска развития послеоперационного синдрома малого сердечного выброса в 1,69 раз в группе КШ без ИК по сравнению с группой КШ с ИК [100]. Также в группе КШ без ИК была ниже частота нелетальных осложнений [100].

Результаты диссертационного исследования показали отсутствие различий по частоте сердечно-сосудистых осложнений и летальности в группах КШ без ИК и КШ с ИК, в то время как в исследовании НЦССХ им. А.Н. Бакулева получены данные о преимуществах КШ без ИК.

Такое расхождение обусловлено тем, что в настоящем исследовании группы наблюдения были сопоставимы по тяжести поражения коронарного русла и сопутствующей патологии. В исследовании НЦССХ им. А.Н. Бакулева группы пациентов были сопоставимы не по всем клинически значимым параметрам. Так, в группе КШ с ИК была выше частота встречаемости сахарного диабета, перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда, распространенного атеросклероза

коронарных артерий, в группе КШ с ИК пациенты имели более тяжелое поражение коронарного русла и более высокий средний балл по EuroSCORE [100].

Данные диссертационного исследования согласуются с результатами НЦССХ им. А.Н. Бакулева по частоте кровотечений: операции КШ с ИК сопровождаются значительно большей частотой кровотечений, что объясняется гипокоагуляцией после перенесенного ИК.

Согласно данным ретроспективного анализа 2 221 пациента, прооперированных в Калининградском кардиохирургическом центре, результаты КШ без ИК и на параллельном ИК были сопоставимы [185]. Из 2 221 прооперированных пациентов 142 потребовали выполнения шунтографии в период наблюдения до 30 месяцев, по данным которой наблюдалась тенденция к большей частоте дисфункции шунтов в группе КШ на работающем сердце [185].

По данным исследования НЦССХ им. А.Н. Бакулева в группе КШ с ИК чаще наблюдалась энцефалопатия, которая включала нарушение концентрации внимания, памяти и обработки информации [156]. В другом исследовании НЦССХ им. А.Н. Бакулева с участием 282 пациентов было показано, что КШ без ИК дает сопоставимые результаты по выживаемости [153; 155]. Показано, что у пациентов с сахарным диабетом в группе КШ без ИК была ниже частота неврологических нарушений, а отдаленные результаты в сроки до 5 лет сопоставимы, в том числе не было выявлено различий по частоте повторной реваскуляризации или инфаркта миокарда [155].

Частота появления новых зон акинезии и гипокинезии после КШ согласно данным диссертационного исследования была существенно ниже, чем частота инфаркта миокарда по данным МРТ (литературные данные) [71]. В диссертационном исследовании МРТ сердца не выполнялась, однако, по данным литературы, позднее накопление гадолиния наблюдается в 20-30 % случаев после КШ. Частота появления новых зон акинезии и гипокинезии согласно полученным данным исследования не превышала 15 %, что может говорить об ограниченной диагностической точности оценки нарушения кинетики миокарда по данным

эхокардиографии. В то же время эхокардиография в режиме Speckle Tracking хотя и показала улучшение сократимости миокарда в бассейне шунтируемых артерий после КШ по сравнению с дооперационным состоянием, что говорит об успешной реваскуляризации, однако сократимость была нарушена у подавляющего количества пациентов после КШ, что может говорить о реперфузионном повреждении миокарда и высокой чувствительности метода.

Следует отметить, что оценка с помощью эхокардиографии в режиме Speckle Tracking в диссертационном исследовании проводилась в динамике: выполнялось сравнение полярных карт до и после операции. У небольшой части пациентов не удалось оценить полярные карты после операции в связи со значительной ротацией сердца, что наблюдалось гораздо чаще после КШ без ИК. Возможно, это связано с широкими разрезами перикарда и плевры с целью хорошего позиционирования боковой и задней стенок сердца. Ротация сердца после операций КШ приводила к тому, что через стандартные акустические окна получались проекции сердца, существенно отличавшиеся от дооперационных. В такой ситуации интерпретация полярных карт может привести к существенным ошибкам. Использование разных акустических окон до и после операции для построения полярных карт также могло бы привести к разнородности результатов и ошибкам интерпретации, поэтому в диссертационном исследовании полярные карты до и после операции были построены из одних и тех же акустических окон и при совпадении до- и послеоперационных акустических срезов сердца.

Таким образом, эхокардиография позволяет оценивать ишемически-реперфузионное повреждение миокарда после операций КШ, однако высокая частота ложноотрицательных результатов в отношении инфаркта миокарда 5-го типа и трудности визуализации у некоторых пациентов требуют дополнительных методов исследования, что согласуется с выводами рабочей группы Европейского Общества Кардиологов [71]. В то же время, интраоперационная чреспищеводная эхокардиография может существенно уточнить тактику ведения у пациентов, особенно в случае нестабильной гемодинамики [89].

По данным диссертационного исследования Speckle Tracking позволяет оценивать ИРП более точно, чем стандартная эхокардиография, и может быть рекомендована для более точной оценки ИРП миокарда после КШ. В цели диссертационного исследования не входило количественное сравнение точности стандартной эхокардиографии и в режиме Speckle Tracking, поэтому дополнительные исследования помогли бы прояснить роль Speckle Tracking в оценке ИРП миокарда и диагностике инфаркта миокарда 5-го типа.

Анализ полярных карт, полученных при выполнении эхокардиографии в режиме Speckle Tracking, показал, что ишемически-реперфузионное повреждение миокарда окончательно разрешается через 1 год как в группе КШ без ИК, так и в группе КШ с ИК. В исследовании, выполненном в Военно-медицинской академии с участием 45 человек, наблюдали максимальное уменьшение толщины стенки левого желудочка через 1 год после КШ [88].

По данным ряда исследований в группе КШ с ИК чаще отмечалось повреждение почек [96]. По данным исследования с участием 1339 пациентов после КШ без ИК и с ИК частота повреждения почек после операции может достигать 30 %, а потребность в гемодиализе до 3 %, летальность среди пациентов, требующих гемодиализ после КШ, может достигать 63 % [116].

Однако, несмотря на преимущества, операции КШ без ИК могут сопровождаться неконтролируемой нестабильностью гемодинамики, что может потребовать конверсии, связанной с повышенным риском неблагоприятных исходов [133; 150]. К предикторам конверсии относят низкую фракцию выброса, клиническую смерть в анамнезе, повторную операцию, недостаточность митрального клапана, стеноз ствола левой коронарной артерии, легочную гипертензию, многососудистое поражение коронарных артерий, кардиомегалию, кальциноз коронарных артерий, гипертрофическую кардиомиопатию и опыт хирурга [133]. Частота конверсии при КШ без ИК составляет около 3 % [133].

Сообщается о хороших результатах экстренного КШ без ИК в случае диссекции ПКА при стентировании инфаркт-связанной артерии при остром

коронарном синдроме [154]. По данным исследования НЦССХ им. А.Н. Бакулева с участием 22 пациентов операции КШ без ИК выполнялись в 15 случаях повторной открытой реваскуляризации, у 7 пациентов КШ выполнялись с периферическим ИК [98]. Доступ осуществлялся через левую или правую торакотомию. Сообщается, что операции без ИК могут давать преимущества у онкологических пациентов, у пациентов с низкой фракцией выброса, почечной и печеночной недостаточностью, а также распространенным атеросклерозом [130]. Учитывая результаты диссертационного исследования, а также данные литературы, можно предположить, что операции КШ без ИК могут дать преимущества пациентам высокого риска.

4.2 Воспалительный ответ

По данным диссертационного исследования воспалительный ответ был больше в группе КШ без ИК, чем в группе КШ с ИК, начиная со 2-го дня послеоперационного периода. Полученные данные не согласуются с результатами исследователей из Самары, показавших более выраженный воспалительный ответ в группе КШ с ИК [149]. Исследование НЦССХ им. А.Н. Бакулева с участием 55 пациентов показало отсутствие различий в степени воспалительного ответа после КШ без ИК и с ИК [152]. Тем не менее, сообщается, что воспалительный ответ зависит от длительности искусственного кровообращения [9; 82; 113]. Согласно результатам диссертационного исследования к 10-му дню воспалительный ответ в группе КШ без ИК остается больше, чем в группе КШ с ИК. Полученные данные не согласуются с результатами исследований, показавших более выраженный воспалительный ответ после операций КШ с ИК, однако следует отметить, что в большинстве исследований период наблюдения за уровнем маркеров воспаления зачастую ограничивался 2 днями после операции [36; 167]. Количество исследований, оценивающих динамику воспаления в период более 2-3 дней, ограничено. В исследовании итальянского центра воспалительный ответ оценивали через 4, 8 и 30 дней после КШ, не было обнаружено связи между ИК и воспалительным ответом [55]. В исследовании бразильского центра не было

выявлено разницы в повышении СРБ при операциях с ИК (n=69) и без ИК (n=67), мощность этого исследования в пределах от 0,4 до 0,6 [2]. По данным НЦССХ им. А.Н. Бакулева воспалительный ответ, обусловленный ИК, усиливается с понижением температуры кардиopleгии [90].

Сообщается о связи между ИРП и МРО лейкоцитов, концентрация которой повышается с первой минуты пост-ишемической реперфузии при КШ [33]. Предполагается, что МРО повреждает эндотелий и тем самым приводит к ИРП миокарда [40]. В диссертационном исследовании уровень МРО в плазме крови оценивали до операции и после наложения всех шунтов, когда уровень TnI не позволяет достаточно точно дифференцировать закономерные ишемически-реперфузионные изменения миокарда и клиническое значимое повреждение.

Контакт крови с поверхностью контура ИК вызывает активацию воспалительного и коагуляционного ответа, которые неблагоприятно воздействуют как на организм в целом, так и на миокард [6; 180; 181]. Сообщается о связи между СРБ и исходами КШ [14; 174; 177]. Поэтому в диссертационном исследовании СРБ выбран в качестве критерия для сравнения трех типов КШ. Ряд исследований ограничивались оценкой воспалительного ответа до 2 суток [4; 36; 55]. Поэтому в диссертационном исследовании временной интервал оценки динамики воспалительного ответа расширен: уровень СРБ определяли до операции и на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е, 5-7-е и 8-12-е сутки после операции.

По данным диссертационного исследования после операций КШ с ИК происходит повышение МРО, фермента, вовлеченного в ишемически-реперфузионное повреждение. Реперфузия ишемизированного миокарда ассоциирована с образованием активных форм кислорода, которые способны повреждать миокард [108]. Сообщается, что центральным звеном повреждения эндотелия являются активированные лейкоциты, по данным мета-анализа МРО является предиктором летальных исходов и может использоваться для оценки риска у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [40]. Активированные лейкоциты могут вносить вклад в повреждение миокарда при операциях КШ. Так,

есть сведения об улучшении исходов кардиохирургических вмешательств при лейкодеплеции кровяной кардиоплегии [81].

Удаление лейкоцитов во время перфузии показало хорошие результаты в детской кардиохирургии [81; 167]. МРО являясь ферментом активированных лейкоцитов, который отражает степень их активации, может использоваться для оценки степени повреждения эндотелия [10]. Было показано, что активация лейкоцитов вследствие ишемии сопровождается повышением МРО [4]. МРО вызывает дисфункцию эндотелия и дестабилизацию атеросклеротических бляшек, что может быть критически важным у пациентов с распространенным атеросклерозом коронарных артерий, а также у пациентов с мультифокальным атеросклерозом [1; 28].

Миелопероксидаза, выделяясь из активированных ишемией-реперфузией лейкоцитов, в качестве субстрата потребляет оксид азота.

Согласно данным диссертационного исследования в группе КШ с ИК уровень МРО был выше, чем в группе КШ без ИК.

Учитывая способность МРО вызывать дисфункцию эндотелия и дестабилизацию бляшек, можно предположить, что операции без ИК могут быть более предпочтительными у пациентов с распространённым атеросклерозом коронарных артерий, а также с выраженным атеросклерозом брахиоцефальных и сосудов нижних конечностей [173].

Изменение концентрации МРО при разных типах КШ изучено недостаточно, однако сообщается, что концентрацию МРО использовали для оценки неблагоприятного воздействия операции КШ [73]. Согласно данным мета-анализа МРО может рассматриваться в качестве предиктора летальных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом [19]. Сообщается, что снижение уровня МРО в плазме с 320 до 120 нг/мл является благоприятным признаком у пациентов с острым коронарным синдромом [112]. В диссертационном исследовании уровень МРО превысил норму (50 нг/мл) во всех трех группах наблюдения, однако повышение в группах КШ с ИК было больше, чем в группе

КШ без ИК, что может говорить о более выраженной активации лейкоцитов в условиях ИК. Насколько клинически значимо это различие, предстоит выяснить. Сообщается, что в исследовании с участием 48 пациентов повышение концентрации МРО было сопоставимо в группах КШ с ИК и без ИК [32]. Роль МРО в повреждении миокарда и эндотелиальной дисфункции требует дальнейших исследований.

Воспалительный ответ в первые сутки после операции был больше в группе КШ с ИК, чем в группе КШ без ИК, что согласуется с результатами других исследователей [2]. Однако, начиная со 2-го дня и в последующие дни послеоперационного периода, уровень СРБ в группе без ИК становится больше, чем в группе с ИК. Следует отметить, что в большинстве исследований период наблюдения за уровнем маркеров воспаления зачастую ограничивался 2 днями после операции [36; 56]. Кроме того, создаются новые материалы и покрытия, используемые в контуре ИК, минимизируется объем контура [6]. Поэтому, несмотря на то, что проблема воспаления при ИК изучается давно, точных современных данных о динамике маркеров воспаления недостаточно [55]. В исследовании итальянского центра воспалительный ответ оценивали через 4, 8 и 30 дней после КШ, не было обнаружено связи между ИК и воспалительным ответом [55; 151; 166; 168]. В одном из наиболее крупных из современных исследований с участием 136 пациентов не было выявлено разницы в повышении СРБ при операциях с ИК (n=69) и без ИК (n=67), однако отмечалась тенденция к большему уровню СРБ в группе КШ без ИК [2]. Более высокий уровень СРБ в группе КШ без ИК может быть объяснен высокими интраоперационными дозировками норадреналина. Норадреналин в данных условиях может являться триггером воспалительной реакции, вследствие чего с первых дней после операций КШ без ИК происходит возрастающее повреждение миокарда. Сообщается, что норадреналин оказывает воздействие на иммунные клетки, запуская каскад воспаления [8; 83; 88].

С целью оценки ИРП миокарда, обусловленного повреждением эндотелия, в диссертационном исследовании определяли концентрацию МРО (фермента активированных лейкоцитов) до операции и к концу операции. В диссертационной работе уровень МРО измеряли к концу операции, когда концентрация TnI еще не достигла уровня, позволяющего надежно дифференцировать клинически значимое повреждение миокарда и реперфузионные изменения миокарда. По данным литературы повышение концентрации МРО связано с повреждением миокарда и отмечается при ишемии-реперфузии [3].

Несмотря на то, что концентрация МРО в первый день после операции была выше в группе КШ с ИК, в последующие дни общепризнанный интегральный показатель воспалительного ответа СРБ был выше в группе КШ без ИК, что может говорить о том, что ИК вызывает значительный интраоперационный, но кратковременный воспалительный ответ, который в последующем стихает. Интраоперационный воспалительный ответ при КШ без ИК меньше, однако в последующем нарастает. Согласно данным диссертационного исследования воспалительный ответ, обусловленный ИК, развивается достаточно быстро, однако вклад ИК в общую воспалительную реакцию со 2-го дня после операции не является определяющим, что согласуется с выводами других исследователей [2].

Таким образом, несмотря на то, что КШ с ИК в первые сутки после операции сопровождается более выраженным воспалительным ответом по сравнению с КШ без ИК, в долгосрочной перспективе КШ с ИК ассоциировано с меньшим воспалительным ответом. Возможно, что более выраженная воспалительная реакция при операциях КШ без ИК обусловлена операционной травмой вследствие позиционирования боковой и задней стенок сердца, что требует высоких дозировок вазопрессорных препаратов, из-за чего в миокарде левого желудочка могут возникать участки нарушения перфузии (станнинг), которые разрешаются в послеоперационном периоде и также могут приводить к повышению маркеров повреждения. Предположительно, воспалительный ответ при операциях КШ без ИК может быть обусловлен широкой перикардиотомией [106; 117]. Вероятно, эти

интраоперационные факторы могут способствовать повышению СРБ и нарастающей концентрации ТnI в позднем послеоперационном периоде. Данные диссертационного исследования согласуются с результатами исследований, проведенных как в России, так и за рубежом, утверждающих, что воспалительный ответ обусловлен преимущественно не искусственным кровообращением, а операционной травмой [66; 97; 151; 152].

Возможно, характер воспалительного ответа после разных типов КШ влияет на структуру и частоту осложнений. Так, частота неспецифических изменений ЭКГ была выше в группе КШ без ИК. Частота кровотечений и дыхательных нарушений выше в группе КШ с ИК. Такие различия между КШ без ИК и КШ с ИК могут объясняться негативным влиянием искусственного кровообращения на организм в целом и на систему гемостаза и функцию легких. По остальным показателям осложнений группы сравнения были сопоставимы. Возможно, операции КШ без ИК следует предпочесть для пациентов с нарушениями почек, анемией в анамнезе или высоким риском кровотечения, тяжелой хронической обструктивной болезнью легких.

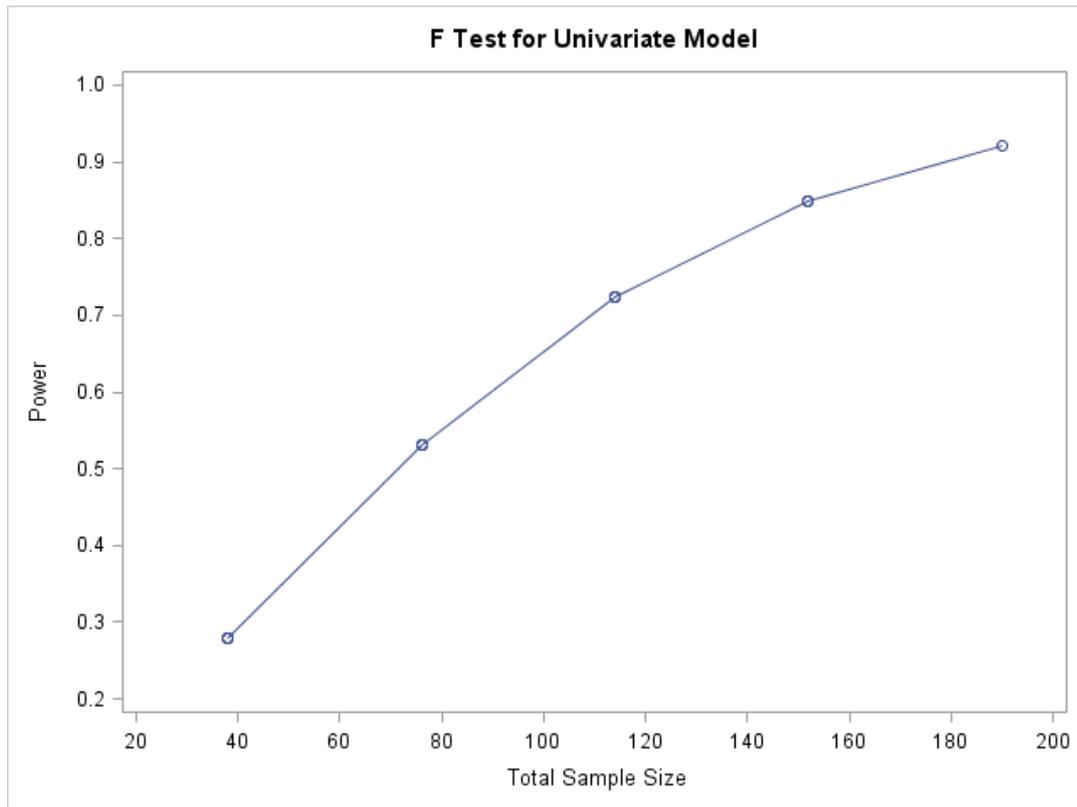
4.3 Оценка достоверности и точности полученных результатов. Расчет мощности исследования

Исходя из формулы, позволяющей рассчитать мощность исследования

$$d = |\mu - \mu_0| / \sigma \quad (2),$$

где $\mu - \mu_0$ – разница средних двух сравниваемых выборок;

σ – стандартное отклонение, для точной оценки ИРП миокарда и воспалительного ответа после разных типов КШ необходимы исследования с количеством пациентов не менее 100-150 в каждой группе (рисунок 50) [11].



Примечание: Power – мощность исследования, Total Sample Size – количество пациентов в группе наблюдения.

Рисунок 50 – Мощность исследования в зависимости от количества пациентов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронарное шунтирование является признанным и эффективным методом лечения ишемической болезни сердца. Однако, несмотря на успехи в развитии кардиохирургии, остается нерешенной проблема ишемически-реперфузионного повреждения миокарда [139; 165]. Клинически значимое ишемически-реперфузионное повреждение миокарда может приводить к неблагоприятным исходам оперативного лечения, снижать качество жизни, увеличивать сроки госпитализации. Так, сообщается, что летальность в течение 30 дней после коронарного шунтирования колеблется от 1 до 3 % несмотря на развитие медицинских технологий [103]. Существующие методы кардиопротекции, например, кардиopleгия, не всегда обеспечивают достаточную защиту миокарда [139]. Поиск решения обозначенной проблемы ведется по разным направлениям, например, разрабатываются более совершенные кардиopleгические растворы [93; 107; 109; 136; 137; 138; 159]. Другим возможным подходом может быть отказ от искусственного кровообращения при выполнении коронарного шунтирования [99]. Однако сообщается о риске неполной реваскуляризации при операциях коронарного шунтирования без искусственного кровообращения [25].

Рассматривается возможность стимуляции регенерации миокарда с помощью клеточной терапии, что может нивелировать закономерное ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, вызванное хирургическим вмешательством [114; 118; 119; 122]. Изучалась возможность ишемического preconditionирования миокарда, что должно уменьшить площадь повреждения миокарда [148]. Еще один подход может заключаться в своевременной диагностике степени тяжести ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования [71].

Целью диссертационного исследования было оценить ишемически-реперфузионное повреждение миокарда и воспалительный ответ при операциях коронарного шунтирования в трех группах наблюдения: без искусственного

кровообращения, с искусственным кровообращением, в условиях параллельного искусственного кровообращения.

Несмотря на то, что коронарное шунтирование используется в клинической практике десятки лет, критерии диагностики клинически значимого ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования менялись, появлялись новые тест-системы [52; 71; 168]. Рабочая группа Европейского Общества Кардиологов в 2017 году разработала документ, согласно которому выделяют периоперационное повреждение миокарда и инфаркт 5-го типа [71].

Предложенные критерии диагностики инфаркта миокарда 5-го типа включают: концентрацию кардиального тропонина более чем в 10 раз выше 99 перцентиля верхнего референтного предела в течение первых 48 часов после коронарного шунтирования у пациентов с нормальным дооперационным уровнем кардиального тропонина в сочетании с: новым зубцом Q и/или впервые выявленной блокадой левой ножки пучка Гиса по данным электрокардиограммы (ЭКГ), или/и впервые выявленной окклюзией коронарной артерии и/или шунта, и/или впервые выявленными новыми участками погибшего миокарда по данным лучевых методов исследований, или/и новыми участками нарушения кинетики миокарда [71]. Сообщается, что верхний референтный предел повышения кардиального тропонина отличается в зависимости от производителя диагностического набора и в каждой клинике следует определить свой пороговый уровень кардиального тропонина [71]. Оценка тяжести ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования включает учет динамики концентрации динамики кардиального тропонина.

В настоящее время в клинической практике используется 5-е поколение тропонинового теста. С появлением новых поколений тропонинового теста, а также обновлением критериев диагностики инфаркта миокарда 5-го типа, сравнение ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях

коронарного шунтирования без искусственного кровообращения, с искусственным кровообращением и в условиях параллельного искусственного кровообращения может внести существенный вклад в прояснение вопроса о выборе типа коронарного шунтирования. Анализ литературы показал, что этот вопрос недостаточно изучен [71; 82].

Следует отметить, что пик повышения концентрации кардиального тропонина приходится на 24-48 часов после коронарного шунтирования. В ранние часы после операции оценка концентрации кардиального тропонина может быть малоинформативной, в связи с чем в диссертационном исследовании помимо концентрации тропонина I определяли интраоперационный уровень миелопероксидазы, которая, по данным исследователей, вовлечена в каскад повреждения эндотелия сосудов, что вносит вклад в повреждение миокарда [40; 60; 75]. Сообщается, что ишемия активирует лейкоциты, вследствие чего лейкоциты дегранулируют миелопероксидазу, которая вызывает дисфункцию эндотелия, что в свою очередь приводит к повреждению миокарда. Важным фактором, влияющим на ишемически-реперфузионное повреждение миокарда при операциях коронарного шунтирования, является воспалительный ответ, оцениваемый в диссертационном исследовании с помощью определения концентрации С-реактивного белка.

Таким образом, в ходе диссертационного исследования оценка ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования включала учет концентрации высокоспецифичного маркера некроза миокарда тропонина I, учет концентрации фермента, вносящего опосредованный вклад в повреждение миокарда через дисфункцию эндотелия – МРО, а также учет воспалительного ответа – СРБ, который также способен усилить ишемически-реперфузионное повреждение миокарда. Помимо маркеров повреждения миокарда и воспаления, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда оценивалось с помощью эхокардиографии, в том числе с помощью технологии strain, а также с помощью электрокардиографии. В случае клинической ситуации, характерной для

инфаркта миокарда 5-го типа, выполнялась коронарография. Основываясь на вышеприведенных условиях, были сформулированы цели и задачи диссертационного исследования.

Целями представленной работы были оценка степени ИРП по уровням тропонина I, МРО и С-реактивного белка в плазме крови до и после разных типов операций КШ, оценка связи ИРП и воспалительного ответа при разных типах КШ с исходами хирургического лечения ИБС, оценка связи ИРП и воспалительного ответа с инструментальными и клиническими данными после разных типов КШ.

Особенностью работы является оценка повреждения миокарда на этапе, предшествующем инфаркту миокарда 5-го типа. Оценена связь ИРП миокарда и воспалительного ответа при разных типах КШ с инструментальными и клиническими данными после разных типов КШ и исходами хирургического лечения ИБС. Для оценки ИРП миокарда выбран маркер тропонин I, так он как является высокоспецифичным кардиальным ферментом, сообщается о корреляции между концентрацией тропонина I и площадью отсроченного контрастирования МРТ. Поэтому с практической точки зрения применение тропонинового теста представляется целесообразным.

Фермент МРО использован для оценки ишемически-реперфузионного повреждения, так как по данным мета-анализов и клинических исследований он вовлечен в ферментативный каскад, связанный с дисфункцией эндотелия, повреждением миокарда и воспалением. С-реактивный белок использовался для оценки воспалительного ответа в связи с тем, что он является интегральным показателем воспалительного ответа. Существует широкий спектр биологически активных веществ и ферментов, вовлеченных в процесс воспаления, концентрация которых имеет разнонаправленную динамику на разных этапах воспалительного процесса, однако большинство из них коррелируют с концентрацией С-реактивного белка, таким образом, с практической точки зрения использование интегрального маркера воспаления СРБ представляется наиболее целесообразным.

С целью оценки сократимости миокарда выполнялась эхокардиография. Анализ литературы показал, что эхокардиография позволяет выявить нарушения сократимости миокарда, его акинезию и гипокинезию, тяжелое повреждение миокарда, сопровождающееся значительным снижением фракции выброса. Однако менее грубые нарушения сократимости миокарда требуют более точных методов исследования, в связи с чем использовалась эхокардиография в режиме Speckle Tracking (strain). Электрокардиография использовалась с целью диагностики повреждения миокарда после коронарного шунтирования с учетом ее специфичности и чувствительности.

Следует отметить, что дизайн диссертационного исследования предполагает сравнение разных типов коронарного шунтирования, основанное на результатах как лабораторных, так и инструментальных исследований, с учетом клинических данных на госпитальном этапе, с целью объективизации вклада оперативного вмешательства в повреждение миокарда. Анализ проведенных исследований и литературы показал, что после выписки на амбулаторное лечение приверженность пациентов назначенной терапии значительно меньше, чем предполагалось, что влияет на исходы в ближайшем и отдаленном периоде и может вносить разнородность в результаты оценки эффективности разных типов коронарного шунтирования.

В ходе исследования уточнена динамика ИРП миокарда с учетом новых действующих критериев диагностики периоперационного повреждения миокарда, предложенных Европейским Обществом Кардиологов в 2017 году. В ходе исследования установлено, что в период до суток после коронарного шунтирования повышение концентрации тропонина I может быть малоинформативным в диагностике клинически значимого повреждения миокарда. Согласно данным диссертационного исследования в таких условиях наиболее точным показателем тяжести ИРП является сердечный индекс, измеренный инвазивным методом, а также состояние гемодинамики (потребность в вазопрессорных препаратах). На первый день после операции повышение

концентрации тропонина I становится более информативным, позволяя более точно диагностировать клинически значимое повреждение миокарда в сочетании с инструментальными методами исследований.

В группе КШ с ИК повышение концентрации тропонина I было больше, чем в группе без ИК, затем концентрация тропонина I быстро снижалась. В группе КШ без ИК концентрация тропонина I на первый день после операции была ниже по сравнению с группой КШ с ИК, однако к четвертому дню концентрация тропонина I нарастала, достигая сопоставимого уровня с группой КШ с ИК на первый день после операции. Анализ литературы показал, что сходная тенденция наблюдалась в исследовании НЦССХ им. А.Н. Бакулева, однако размер выборки в этом исследовании был ограничен 55 пациентами, и авторы не акцентировали внимание на полученной динамике кардиального тропонина. Анализ зарубежной литературы показал, что при сравнении динамики концентрации тропонина I после разных типов КШ количество временных точек было ограниченным. Исследования, оценивающие концентрацию тропонина I после разных типов КШ, в том числе, на четвертый день после операции, представлены в очень ограниченном количестве и были проведены до появления новых критериев диагностики периперационного повреждения миокарда, предложенных Европейским Обществом Кардиологов. Кроме того, в проведенных исследованиях динамика тропонина I у пациентов без инфаркта миокарда 5-го типа не была проанализирована отдельно. По данным представленной работы воспалительный ответ был сопоставимым в группах КШ без ИК и с ИК и был обусловлен преимущественно операционной травмой.

В современной литературе указывают на активацию воспалительного ответа в результате ИК, однако сообщается, что, хотя ИК вызывает воспалительный ответ, тем не менее, его вклад в общую воспалительную реакцию, обусловленную оперативным вмешательством, не является определяющим. Результаты диссертационного исследования подтверждают эту точку зрения. Однако в исследованиях с применением глюкокортикоидов во время КШ не удалось уменьшить воспалительный ответ. Складывается впечатление, что патофизиология

воспалительного ответа при КШ остается по-прежнему недостаточно изученной, несмотря на развитие технологий.

Одним из ферментов, малоизученных в условиях КШ, является МРО. МРО вовлечена в процессы повреждения миокарда и воспаления. Сообщается, что повышение концентрации МРО ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. Однако ее роль в прогнозировании исходов разных типов КШ не исследовалась [85; 182]. В ходе диссертационной работы впервые определено прогностическое значение МРО при операциях КШ без ИК и с ИК, показана связь концентрации МРО с увеличением вероятности летальных исходов после КШ, получен патент на способ прогнозирования исходов КШ. В какой мере МРО можно использовать для интраоперационной оценки ИРП миокарда и прогнозирования исходов КШ, требуется определить [111; 178; 179]. Ряд зарубежных исследований предполагает потенциал клинического применения маркера МРО в случае ОКС.

Суммируя представленную в ходе диссертационного исследования информацию, можно заключить, что ишемически-реперфузионное повреждение миокарда при КШ без ИК, КШ с ИК и КШ на параллельном ИК было сопоставимым. Однако у пациентов высокого риска КШ без ИК могут быть предпочтительными [99]. В случае необходимости шунтирования коронарных артерий на боковой и задней стенке сердца КШ с ИК может обеспечить более удобные условия шунтирования. КШ на параллельном ИК может быть выбрано в случае необходимости шунтирования коронарных артерий с распространенным атеросклеротическим поражением.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на достижения в развитии кардиохирургии, анестезиологии и реаниматологии, многие проблемы в коронарной хирургии до сих пор не решены. Проблема ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования остается в фокусе внимания Европейского Общества Кардиологов. Операции коронарного шунтирования все ещё имеют некоторый процент летальности и осложнений, в развитии которых значительную роль играет ишемически-реперфузионное повреждение миокарда [84; 113]. Рабочая группа Европейского Общества Кардиологов от 2017 года наметила подходы к диагностике периоперационного повреждения миокарда и ведению пациентов после коронарного шунтирования. Однако до сих пор не решен вопрос о точном пороговом уровне кардиального тропонина, ассоциированном с инфарктом миокарда 5-го типа. Концентрация кардиального тропонина превышает норму у всех пациентов после операций с искусственным кровообращением. Среди пациентов, умерших после коронарного шунтирования без искусственного кровообращения, концентрация тропонина I была в норме, либо незначительно повышена. Таким образом, требует дальнейшего исследования проблема ранней и точной диагностики периоперационного повреждения миокарда.

Попытки перейти к коронарному шунтированию без искусственного кровообращения с целью уменьшения повреждающего действия искусственного кровообращения не привели к кардинальному улучшению исходов. Наряду с очевидными преимуществами, такие операции имеют и ограничения, вследствие чего в кардиохирургическом сообществе имеются сторонники операций как без искусственного кровообращения, так и с искусственным кровообращением. В то же время, несмотря на дискуссии, операции коронарного шунтирования без искусственного кровообращения прочно вошли в практику российских кардиохирургических центров. Проблема развития воспалительного ответа при

операциях с искусственным кровообращением и без искусственного кровообращения по-прежнему остается нерешенной.

Представляется, что значительный вклад в воспалительный ответ вносит операционная травма, вследствие чего разработка мини-инвазивных вмешательств как без искусственного кровообращения, так и с искусственным кровообращением требует исследований. Возможно, разработка новых кардиоплегических растворов позволит улучшить защиту миокарда при операциях коронарного шунтирования. Изучение молекулярно-биологических механизмов защиты и повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования может заложить фундамент для понимания путей улучшения исходов после коронарного шунтирования.

Операции коронарного шунтирования как в условиях искусственного кровообращения, так и без искусственного кровообращения являются признанными методами лечения ишемической болезни сердца во всем мире. Однако сохраняющаяся летальность, связанная с интраоперационным ишемически-реперфузионным повреждением миокарда, по-видимому, будет в фокусе внимания научных исследований в ближайшей перспективе.

Выполненное диссертационное исследование является проспективным, одноцентровым, имеет второй уровень доказательности. Многоцентровые и рандомизированные исследования могут уточнить характер ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования.

ВЫВОДЫ

1. Ишемически-реперфузионное повреждение миокарда имеет место при любом типе коронарного шунтирования: без искусственного кровообращения (ИК), с ИК и в условиях вспомогательного ИК и имеет сопоставимую степень по группам сравнения. Динамика воспалительного ответа отличается в течение первых двух суток (максимальная – в группе с ИК, минимальная – без ИК), затем нивелируется к 5-7 суткам.

2. Выраженность ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и воспалительный ответ при операциях коронарного шунтирования имеют прямую корреляционную связь с неблагоприятными исходами оперативного лечения.

3. Пороговая концентрация тропонина I, связанная с клинически значимой вероятностью послеоперационной сердечной недостаточности после коронарного шунтирования, не зависит от типа операции и составляет 13-14 нг/мл.

4. Пороговая концентрация тропонина I, связанная с существенной вероятностью тромбоза шунта, различается в группах сравнения и составляет: для коронарного шунтирования без ИК – 3,3 нг/мл, для коронарного шунтирования с ИК – 11,6 нг/мл, для коронарного шунтирования с вспомогательным ИК – 17,6 нг/мл.

5. Миелопероксидаза отражает степень ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и имеет вспомогательное прогностическое значение в отношении неблагоприятных исходов коронарного шунтирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке результатов коронарного шунтирования по тропониновому тесту (тропонин I) и подозрении на тромбоз шунта следует учитывать тип выполненной операции (с ИК, без ИК, с вспомогательным ИК).
2. Разработанная модель прогнозирования неблагоприятных исходов коронарного шунтирования может быть использована для анализа сложных ситуаций в периоперационном периоде.
3. Миелопероксидаза может быть использована в качестве маркера выраженности ишемически-реперфузионного повреждения миокарда
4. При повышении уровня тропонина I после коронарного шунтирования без ИК – более 3,3 нг/мл, для коронарного шунтирования с ИК – более 11,6 нг/мл, для коронарного шунтирования с вспомогательным более ИК – 17,6 нг/мл следует рассмотреть возможность дообследования и выполнения коронарографии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АКШ	–	аорто-коронарное шунтирование
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
БиМКШ	–	бимаммарное коронарное шунтирование
ВТК	–	ветвь тупого края
ДВ	–	диагональная ветвь
ДИ	–	доверительный интервал
ЗМЖВ	–	задняя межжелудочковая ветвь
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	–	искусственная вентиляция лёгких
ИК	–	искусственное кровообращение
ИЛ-1	–	интерлейкин-1
ИЛ-10	–	интерлейкин-10
ИЛ-6	–	интерлейкин-6
ИЛ-8	–	интерлейкин-8
ИРП	–	ишемически-реперфузионное повреждение миокарда
КДИ	–	конечно-диастолический индекс
КДО	–	конечно-диастолический объем
КСИ	–	конечно-систолический индекс
КСО	–	конечно-систолический объем
КТ	–	компьютерная томография
КШ	–	коронарное шунтирование
ЛКА	–	левая коронарная артерия

ЛМИ	–	Ленинградский медицинский институт
ЛПВП	–	липопротеины низкой плотности
ЛПНП	–	липопротеины низкой плотности
МКШ	–	маммаро-коронарное шунтирование
МНО	–	международное нормализованное отношение
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НИИ	–	научно-исследовательский институт
НЦССХ	–	научный центр сердечно-сосудистой хирургии
ОВ	–	оггибающая ветвь
ОКС	–	острый коронарный синдром
ОНМК	–	острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	–	относительный риск
откл.	–	отклонение
ОШ	–	отношение шансов
ПКА	–	правая коронарная артерия
ПМЖА	–	передняя межжелудочковая артерия
прВГА	–	правая внутренняя грудная артерия
ПСПбГМУ	–	Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
ПТИ	–	протромбиновый индекс
РО	–	реанимационное отделение
секв.	–	секвенциальный
ср.	–	среднее
СРБ	–	С-реактивный белок
стд.	–	стандартное
ТТГ	–	тиреотропный гормон
УЗДГ	–	ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование

ф. к.	–	функциональный класс
ФВ	–	фракция выброса
ФГДС	–	фиброгастродуоденоскопия
ФНО	–	фактор некроза опухоли
ЧКВ	–	чрескожное коронарное вмешательство
ЭДТА	–	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ	–	электрокардиография
AMIRI-CABG	–	assessment myocardial ischemic reperfusion injury after coronary artery bypass grafting
AUC	–	area under curve
cTn	–	кардиальный тропонин
ESC	–	European Society of Cardiology (европейское общество кардиологов)
МРО	–	миелопероксидаза
ROC	–	receiver operating characteristic
TnI	–	тропонин I
TnT	–	тропонин T

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абышев Р.А., Сорока В.В. Влияние системного воспалительного синдрома (SIRS) на течение ишемической болезни сердца у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2009. – Т. 4. – С. 169-175.
2. Абышев Р.А., Сорока В.В. Регистрация эктопической желудочковой активности в отдаленном периоде у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования // Вестник аритмологии. – 2008. – Т. 54. С. 25-29.
3. Аверина Т.Б. Искусственное кровообращение. // Анналы хирургии. – 2013. – Т. 2. – С. 2-15.
4. Аверина Т.Б., Самуилова Д.Ш. Что необходимо знать кардиологу об искусственном кровообращении? // Креативная кардиология. – 2007. – Т. 1-2. – С. 107.
5. Алугишвили М.З., Козулин В.Ю., Усова Е.А., Геворкова Л.В., Митрофанова Л.Б., Гордеев М.Л., Панов А.В. Оценка антипролиферативной эффективности валсартана у больных ишемической болезнью сердца при реваскуляризации миокарда (исследование ПРОЛИВ) // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 334-343.
6. Андриевских С.И., Хубулава Г.Г. Микроваскулярная дисфункция миокарда у больных с ишемической болезнью сердца и способы ее коррекции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 3 (71). – С. 5-8.
7. Баутин А.Е., Кашерининов И.Ю., Лалетин Д.А., Мазурок В.А., Рубинчик В.Е., Наймушин А.В., Маричев А.О., Гордеев М.Л. Распространенность и структура острой дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – Т. 4. – С. 19-26.

8. Баутин А.Е., Ксендикова А.В., Белолипецкий С.С., Абуталимова Н.Р., Маричев А.О., Наймушин А.В., Этин В.Л., Радовский А.М., Карпова Л.И., Гребенник В.К., Гордеев М.Л. О возможности использования фармакологических индексов для прогнозирования течения послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – С. 66-74.

9. Белый С.А., Комок В.В. Клеточная терапия хронической сердечной недостаточности – современное состояние и проблемы // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S4. – С. 46-54.

10. Белый С.А., Немков А.С., Комок В.В., Буненков Н. С., Лукашенко В.И., Бабенко Е.В., Городнова М.А., Овчаренко Д.В., Хубулава Г.Г. Клеточная терапия в комплексном лечении пациентов с дилатационной кардиомиопатией (дкмп) // Вестник аритмологии. Приложение к материалам конгресса. – 2020. – С. 143-143.

11. Бобров А.Л., Кравчук В.Н., Манченко И.В., Хышова Н.А., Яценко И.А., Хубулава Г.Г., Бобров Л.Л. Динамика функционального состояния сердечно-сосудистой системы в течение 2 лет после аортокоронарного шунтирования // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – Т. 171, № 6. – С. 13-18.

12. Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Мерзляков В.Ю., Сокольская Н.О., Копылова Н.С., Скрипник Е.В. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография у больных с различными формами ишемической болезни сердца // Клиническая физиология кровообращения. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 139-147.

13. Бокерия Л.А., Самуилова Д.Ш., Апполонова М.В., Вольгушев В.Е., Алшибая М.М., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., Мовсесян Р.Р. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции в ответ на разные температурные режимы при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце без

искусственного кровообращения // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2007. – Т. 8, № S6. – С. 248.

14. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю. Малоинвазивная коронарная хирургия // Анналы хирургии. – 1998. – Т. 2. – С. 21-38.

15. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Кудзоева З.Ф. Мета-анализ риска осложнений в зависимости от метода коррекции многососудистого поражения коронарного русла и периода наблюдения // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 58, № 6. – С. 336-347.

16. Бокерия Л.А., Вольгушев В.Е., Мовсесян Р.Р., Айбазов Р.У., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю. Использование нормотермического кардиopleгического раствора при операции реваскуляризации миокарда // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 3. – С. 1-9.

17. Бокерия Л.А., Кацян Г.В., Сигаев И.Ю., Беришвили И.И., Бузиашвили Ю.И., Амбатьелло С.Г., Мерзляков В.Ю., Алекян Б.Г., Пискун А.В. Результаты полной артериальной реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с мультифокальным атеросклерозом // Анналы хирургии. – 2002. – Т. 6. – С. 19-22.

18. Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Юсифов А.С., Карсанов В.Н., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю., Салибегашвили Н.В., Сукоян Г.В. Механизм восстановления пула адениловых нуклеотидов и кислородтранспортной функции эритроцитов при реваскуляризации миокарда под воздействием энергостима // Клиническая физиология кровообращения. – 2004. – Т. 1. – С. 55-59.

19. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Селимян Л.С., Сигаев И.Ю., Дарвиш Н.А., Скопин А.И. Плазменный протеин А: имеет ли диагностическую и прогностическую ценность при коронарном шунтировании? // Клиническая физиология кровообращения. – 2013. – Т. 4. – С. 39-47.

20. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Самуилова Д.Ж., Ключников И.В., Селимян Л.С., Абаджян М.Ф., Рахимов А.А., Казарян А.В. Системный воспалительный ответ и повреждение миокарда при коронарном шунтировании на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска. // Клиническая физиология кровообращения. – 2014. – Т. 1. – С. 52-59.

21. Бокерия Л.А., Сигаев И.Ю., Казарян А.В., Старостин М.В., Керен М.А., Морчадзе Б.Д., Пилипенко И.В., Гусев П.В., Кудашев И.Ф. Непосредственные результаты повторного коронарного шунтирования через альтернативные доступы // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 61, № 1. – С. 27-37.

22. Бокерия Л.А., Гордеев М.Л., Авалиани В.М. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце: современный взгляд на проблему // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 4. – С. 4-15.

23. Бокерия Л.А., Керен М.А., Еномян Л.Г., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Вольгушев В.Е., Ярахмедов Т.Ф. Результаты аортокоронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения и на работающем сердце у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 6. – С. 9-14.

24. Боткин Д.А., Наймушин А.В., Гордеев М.Л., Баутин А.Е., Михайлов А.П., Курапеев Д.И., Котин А.Н., Гневашев А.С. Оптимизация защиты миокарда методом изотермической прерывистой кровяной кардиopleгии // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 138-141.

25. Бузиашвили Ю. И., Асымбекова Э.У., Серов Р.А., Сигаев И.Ю., Можина А.А., Егорова И.Ф., Третьякова Н., Мацкеплишвили С.Т. Клинико-морфологические особенности обратимой дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца // Анналы хирургии. – 1999. – Т. 6. – С. 59-62.

26. Буненков Н.С., Комок В.В., Соколов А.В., Немков А.С. Новые возможности оценки интраоперационного ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях реваскуляризации в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского. – 2017. – Т. 16(2). – С. 40-48.
27. Буненков Н.С., Буненкова Г.Ф., Белый С.А., Комок В.В., Гриненко О.А., Немков А.С. SAS Enterprise Guide 6.1 для врачей: начало работы // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 3. – С. 27-36.
28. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Ещенко Е.В., Кравченко И.Н. Реперфузионное повреждение миокарда. // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 15-20.
29. Волков А.М., Хубулава Г.Г., Пайвин А.А., Юрченко Д.Л., Кравчук В.Н., Любимов А.И. Особенности техники выполнения коронарного шунтирования на работающем сердце // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – Т. 171, № 2. – С. 11-16.
30. Вольгушев В.Е., Пискун А.В., Мовсесян Р.Р., Сигаев И.Ю. Применение нормотермического кардиоплегического раствора при реваскуляризации миокарда у больного с низкой фракцией выброса левого желудочка // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2006. – Т. 7, № 5. – С. 90-92.
31. Галагудза М.М. Роль активных форм кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического прекондиционирования миокарда. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 4, № 4 (18). – С. 72-78.
32. Галагудза М.М., Минасян С.М., Дмитриев Ю.В., Полещенко Я.И., Шубина П.Ю., Процак Е.С., Усков И.С., Сонин Д.Л., Кутенков А.А., Власов Т.Д. Сравнение гемодинамических и инфаркт-лимитирующих

эффектов консервирующего раствора на основе буфера Кребса-Хенселейта и раствора кустодиол на модели гетеротопической трансплантации сердца крысы // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 84-89.

33. Гордеев М.Л., Дьяченко Я.А., Гребенник В.К., Исмаилзаде И.К. Современные тенденции выбора материала для шунтирования при многососудистом поражении коронарных артерий // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 60, № 3. – С. 194-200.

34. Гребенник В.К., Кучеренко В.С., Фань Х., Гордеев М.Л. Прогнозирование рецидива стенокардии у больных после аортокоронарного шунтирования // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 11-15.

35. Григорьева Д.В., Горудко И.В., Костевич В.А., Соколов А.В., Буко И.В., Васильев В.Б., Полонецкий Л.З., Панасенко О.М., Черенкевич С.Н. Активность миелопероксидазы в плазме крови как критерий эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62, № 3. – С. 318-324.

36. Даценко С.В., Баутин А.Е., Ташханов Д.М., Маричев А.О., Баканов А.Ю., Малая Е.Я., Науменко В.С., Гордеев М.Л. Особенности развития системной воспалительной реакции в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, выполненных с использованием дистантного ишемического прекондиционирования // Вестник СПбГУ. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 73-81.

37. Докшин П.М., Карпов А.А., Эйвазова Ш.Д., Пузанов М.В., Костарева А.А., Галагудза М.М., Малашичева А.Б. Активация стволовых клеток сердца при инфаркте миокарда // Цитология. – 2018. – Т. 60, № 2. – С. 81-88.

38. Дорофейков В.В., Шешурина Т.А., Курапеев Д.И., Кабанов В.О., Паскарь Н.С., Сухова И.В., Воробьева А.В., Вавилова Т.В., В.К. Э. Динамика тропонина I при различных видах кардиохирургических вмешательств и

применение рекомендаций esc/accf/aha/whf 2012 года в диагностике послеоперационного повреждения миокарда. // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 5.

39. Жалилов А.К., Вищипанов С.А., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., Скопин А.И., Меликулов А.А. Оценка функции почек после мини-инвазивной реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца из группы высокого риска // Клиническая нефрология. – 2018. – Т. 3. – С. 21-24.

40. Загатин М.М., Пайвин А.А., Волков А.М., Сплендер Е.И., Иващенко А.И., Хубулава Г.Г. Оценка эффективности внедрения малоинвазивных технологий в систему кардиохирургической помощи контингенту больных, обслуживаемых лечебно-профилактическими учреждениями Федерального медико-биологического агентства России // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 1 (41). – С. 11-15.

41. Карпов А.А., Драчева А.В., Буслова Д.В., Ивкин Д.Ю., Моисеева О.М., Галагудза М.М. Модификация мезенхимальных стволовых клеток как способ повышения эффективности клеточной терапии ишемического повреждения миокарда // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 9. – С. 985-998.

42. Карпов А.А., Пузанов М.В., Ф.Р. А., Укин А.А., Ломакина А.М., Черепанов Д.Е., Ивкин Д.Ю., Ваулина Д.Д., Эйвазова Ш.Д., Моисеева О.М., Галагудза М.М. Микроинкапсулирование мезенхимных стволовых клеток как инструмент для изучения механизмов клеточной терапии при инфаркте миокарда // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 2 (62). – С. 75-82.

43. Карташев Д.И., Лютынский С.В., Наймушин А.В., Гордеев М.Л. Шунтирование коронарных артерий на работающем сердце с

использованием аутоартериальных графтов // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 166-169.

44. Комок В.В., Белый С.А., Гриненко О.А., С.Н.А. Клеточные технологии в комбинированном лечении ишемической болезни сердца. // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 3 (88). – С. 10-16.

45. Комок В.В., Буненков Н.С., Белый С.А., Пизин В.М., Кондратьев В.М., Дулаев А.В., Кобак А.Е., Максимова Т.С., Сергиенко И.П., Парусова Е.В., Смирнова Л.А., Бабенко Е.В., Афанасьев Б.В., Немков А.С., Хубулава Г.Г. Оценка эффективности комбинированного лечения ишемической болезни сердца – аортокоронарное шунтирование, трансплантация аутологичных моноклеаров костного мозга: результаты рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 54-66.

46. Комок В.В., Немков А.С., Белый С.А., Буненков Н.С. Аутологичные моноклеары костного мозга в комбинированном лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью (предварительные результаты рандомизированного, слепого, плацебо контролируемого исследования) // Гены и клетки. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 126-126.

47. Комок В.В., Белый С.А., Гриненко О.А., Немков А.С. Клеточные технологии в комбинированном лечении ишемической болезни сердца // Практическая медицина. – 2015. – Т. 3-2, № 88. – С. 10-16.

48. Комок В.В., Буненков Н.С., Белый С.А., Пизин В.М., Кондратьев В.М., Дулаев А.В., Лукашенко В.И., Кобак А.Е., Максимова Т.С., Сергиенко И.П., Парусова Е.В., Смирнова Л.А., Бабенко Е.В., Афанасьев Б.В., Немков А.С., Хубулава Г.Г. Оценка безопасности трансплантации аутологичных моноклеаров костного мозга в комбинированном лечении ишемической болезни сердца: результаты рандомизированного, слепого, плацебо

контролируемого исследования (TAMIS). // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 112-120.

49. Королева Л.Ю., Голицына Н.А., Носов В.П., Злобин М.В., Соболев Ю.Н., Гурвич Е.В. Высокочувствительный тропонин в диагностике инфаркта миокарда: реальная диагностическая ценность или переоцененные возможности? // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 3. – С. 165-168.

50. Кривенцов А.В., Хубулава Г.Г., Александров В.Н., Сухов В.Ю., Калюжная Л.И. Клеточная терапия диффузного поражения миокарда в эксперименте // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 2 (34). – С. 57.

51. Крюков Н.А., Рыжков А.В., Сухова И.В., Ананьевская П.В., Фокин В.А., Гордеев М. Л. Возможности магнитно-резонансной томографии в прогнозировании восстановления критического снижения сократительной функции левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца после прямой реваскуляризации миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 69-75.

52. Лукьянов Н.Г., Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Пайвин А.А., Олексюк И.Б., Карпов Н.С. Восстановление коронарного кровотока у больных пожилого и старческого возраста с многососудистым поражением венечного русла. // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Т. 11, № 1. – С. 96-104.

53. Лысенко А.В., Белов Ю.В., Стоногин А.В. Непосредственные результаты коронарного шунтирования без искусственного кровообращения // Хирургия. – 2015. – Т. 11. – С. 4-10.

54. М.А.М. Результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца и ее осложнений за 2018 год и основная тематика научных исследований // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 91-96.

55. Марченко С.П., Хубулава Г.Г., Наумов А.Б., Селивестрова А.А., Цыпурдеева Н.Д., Суворов В.В., Невмержицкая О.В., Александрович Ю.С., Кулемин Е.С. Патолофизиологические принципы и подходы к оценке гемодинамики // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 4. – С. 110-117.
56. Меликулов А.А., Мерзляков В.Ю., Ахмедова М.Ф. Конверсия на искусственное кровообращение при коронарном шунтировании на работающем сердце: причины, предикторы и ее роль при интерпретации опубликованных исследований // Клиническая физиология кровообращения. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 193-201.
57. Меликулов А.А., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., Ахмедова М.Ф. Коронарное шунтирование у пациентов с высоким хирургическим риском // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № 6. – С. 572-580.
58. Мерзляков В.Ю., Скопин А.И., Мамедова С.К., Тетвадзе И.В., Абаджян М.Ф. Малоинвазивная реваскуляризация миокарда у больного с атеросклерозом восходящего отдела аорты. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 59, № 3. – С. 215-218.
59. Минасян С.М., Бадриханова Л.Р., Галагудза М.М., Курапеев Д.И. Сравнительное исследование защитного эффекта гипотермии, ишемического preconditionирования и модифицированных кардиоплегических растворов при ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7, № 2 (26). – С. 72-78.
60. Минасян С.М., Галагудза М.М., Королев Д.В., Курапеев Д.И., Дмитриев Ю.В., Васильева М.С., Боброва Е.А., Власов Т.Д. Исследование кардиопротективных свойств кардиоплегических растворов госпиталя св. Томаса № 2 и "кустодиол", а также изолированной гипотермии при тотальной ишемии миокарда // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 4 (40). – С. 73-77.

61. Минасян С.М., Галагудза М.М., Курапеев Д.И., Снегирёв М.А., Васильева М.С., Боброва Е.А., Александров И.В., Власов Т.Д. Механизмы защиты миокарда под действием кристаллоидной кардиopleгии – ключ к оптимизации интраоперационной кардиопротекции // . – 2011. – Т. 1. – С. 24-30.
62. Молчан Н.С., Полушин Ю.С., Жлоба А.А., Кобак А.Е., Хряпа С.С. Возможно ли усилить защиту миокарда во время искусственного кровообращения введением ингаляционных анестетиков? // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 2. – С. 221-227.
63. Наумов А.Б., Баутин А.Е., Кутин А.М., Поваренков А.С., Козырев И.М., Шихвердиев Н.Н., Марченко С.П., Хубулава Г.Г. Применение левосимендана для лечения кардиогенного шока, связанного с развитием острой правожелудочковой недостаточности после аортокоронарного шунтирования // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 79-81.
64. Немков А.С., Белый С.А., Комок В.В., Ахмадзас К.А., Филатов В.И., Рыжкова Д.В. Имплантация аутологичных моноклеаров костного мозга как первый этап комплексного хирургического лечения ишемической болезни сердца в сочетании с аортокоронарным шунтированием // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 6. – С. 85-88.
65. Немков А.С., Яковлев А.Н., Юдина О.В., Белый С.А., Борисов А.И., Гриненко О.А. Гибернация и станнинг – особые формы существования миокарда при ишемической болезни сердца. Часть 3. Изменения в миокарде левого желудочка в отдаленные сроки после операции аортокоронарного шунтирования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 41-49.
66. Нестерук Ю.А., Немков А.С., Белый С.А., Рыжкова Д.В., Калиниченко А.В., Комок В.В. Оценка динамики кровоснабжения и метаболизма миокарда после интракоронарного введения аутологичных

мононуклеаров костного мозга // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 3, № 51. – С. 23-30.

67. Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В., Соколов А.В. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах. // Успехи биологической химии. – 2013. – Т. 53. – С. 195-244.

68. Панасенко О.М., Михальчик Е.В., Горудко И.В., Григорьева Д.В., Соколов А.В., Костевич В.А., Васильев В.Б., С.Н. Ч. Влияние антиоксидантов и скавенджеров гипогалоидных кислот на активацию нейтрофилов липопротеинами низкой плотности, модифицированными гипохлоритом. // Биофизика. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 500-509.

69. Панов А.В., Гордеев М.Л., Козулин В.Ю., Корженевская К.В., Тянь Н.А. Антиагрегантная терапия у больных ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 256-261.

70. Панов А.В., Гордеев М.Л., Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Сухова И.В., Бутхашвили М.И., Абесадзе И.Т., Алугишвили М.З., Лоховинина Н.З., Корженевская К.В., Соловьева М.В., Михайлова Л.В., Алексеевская Е.С. Рескалационная терапия аторвастатином при коронарном шунтировании // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 301-308.

71. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., Галагудза М.М. Ишемическое посткондиционирование миокарда – новый способ защиты сердца от реперфузного повреждения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – Т. 3, № 3 (13). – С. 68-71.

72. Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М., Лимарева Л.В. Динамика показателей воспаления, антиоксидантной защиты и миокардиальной ишемии при коронарном шунтировании с использованием искусственного кровообращения и на работающем сердце. // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 116-119.

73. Рубинчик В.Е., Курапеев И.С., Наймушин А.В., Михайлов А.П., Олехнович А.С., Гордеев М.Л., Карташев Д.И. Особенности гемодинамики при операциях коронарного шунтирования на работающем сердце. // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – Т. 2. – С. 44-49.
74. Рыжман Н.Н., Кравчук В.Н., Князев Е.А., А.Н. Ш., Пелешок А.С., Кусай А.С., Порембская И.А., Сухарев А.Е., Любимов А.И., Бирюков А.В., Романовский Д.Ю., Михайлов С.С., Железняк И.С., Меньков И.А., Хубулава Г.Г. Опыт применения минимально инвазивной прямой реваскуляризации миокарда при коронарном шунтировании // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – Т. 1 (45). – С. 7-12.
75. Селимян С.Д., Самуилова Д.Ш., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., Сигаев И.Ю. Динамика лабораторных маркеров повреждения миокарда и системного воспалительного ответа при коронарном шунтировании на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска // Клиническая физиология сердца. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 21-30.
76. Сигаев И.Ю. Отчет о лечебной и научной деятельности отделения хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий за 2015 год // Бюллетень НЦСХХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 42-47.
77. Сигаев И.Ю., Абаджян М.Ф., Казарян А.В., Старостин М.В. Малоинвазивная реваскуляризация миокарда в остром периоде инфаркта миокарда после осложненного стентирования правой коронарной артерии // Бюллетень НЦСХХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 289-293.
78. Сигаев И.Ю., Керен М.А., Ярбеков Р.Р., Мерзляков В.Ю., Казарян А.В., Старостин М.В. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце у больных сахарным диабетом: ближайшие и

отдаленные результаты // *Анналы хирургии.* – 2016. – Т. 21, № 1-2. – С. 99-105.

79. Сигаев И.Ю., Кудашев И.Ф., Керен М.А., В.К.А., Старостин М.В., Морчадзе Б.Д. Выбор оптимальной тактики хирургического лечения при выполнении сочетанных операций каротидной эндартерэктомии и коронарного шунтирования в аспекте снижения частоты неврологических осложнений // *Клиническая физиология кровообращения.* – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 31-38.

80. Сигаев И.Ю., Морозов К.М., Вольгушев В.Е., Пузенко Д.В., Гирина М.Б. Первый опыт применения ультразвуковой высокочастотной доплеровской флоурометрии для оценки эффективности защиты миокарда при операциях по поводу ишемической болезни сердца. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2006. – Т. 5, № 3 (21).

81. Сигаев И.Ю., Алшибая М.М., Бокерия О.Л., Бузиашвили Ю.И., Голухова Е.З., Мерзляков В.Ю., Бокерия Л.А. Современные тенденции развития коронарной хирургии в НЦССХ им. А.Н. Бакулева. // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.* – 2016. – Т. 17 №3. – С. 67-76.

82. Снегирев М.А., Васильева М.С., Павлов А.Г., Минасян С.М., Галагудза М.М., Курапеев Д.И. Ишемическое посткондиционирование как способ увеличения эффективности кардиopleгии // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 216.

83. Соколов А.В., Костевич В.А., Горбунов Н.П., Григорьева Д.В., Горудко И.В., Васильев В.Б., Панасенко О.М. Связь между активной миелопероксидазой и хлорированным церулоплазмином в плазме крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. // *Медицинская иммунология.* – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 699-710.

84. Луценко В.Е., Григорьева Д.В., Горудко И.В., и др. Целестиновый синий В — зонд для регистрации продукции хлорноватистой

кислоты и НОСL-модифицированных белков // Медицинский академический журнал. - 2019. - Т. 19. - №2. - С. 63-71.

85. Соколов А.В., Пулина М.О., Агеева К.В., Агеева К.В. Идентификация комплексов церулоплазмينا с матриксными металлопротеиназами 2 и 12. // Биохимия. – 2009. – Т. 74. – С. 1703-1708.

86. Старчик Д.А., Диденко А.В., Марченко С.П., Хубулава Г.Г., Покушалов Е.А. Анатомия в кардиоваскулярной медицине: современные технологии в науке и образовании // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 139-143.

87. Федоров А.В., Костарева А.А., Галагудза М.М., Минасян С.М., И.К.Д. Перспективы использования микроРНК в качестве биомаркера ишемического повреждения миокарда. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 3 (43). – С. 69-75.

88. Хубулава Г.Г., Авалиани В.М. Защита миокарда при аортокоронарном шунтировании: современное состояние проблемы. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 5. – С. 42-47.

89. Хубулава Г.Г., Кравчук В.Н., Князев Е.А., Шишкевич А.Н., Пелешок А.С., Кусай А.С., Сухарев А.Е., Любимов А.И. Прямая реваскуляризация миокарда из левосторонней мини-тораотомии – современное исполнение операции В.И. Колесова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 2. – С. 20-24.

90. Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Дубова Е.В., Суворов В.В. Роль модифицированной ультрафильтрации в уменьшении системных проявлений воспаления в кардиохирургии // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 1. – С. 106-110.

91. Хубулава Г.Г., Немков А.С., Комок В.В., Чжан И. Выбор трансплантата для реваскуляризации миокарда // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 5. – С. 96-99.

92. Хубулава Г.Г., Репина А.В., Кабушка Я.С., Любимов А.И., Введенский М.И. Оказание высокотехнологичной помощи по профилю "сердечно-сосудистая хирургия" в Северо-Западном федеральном округе в 2017 году // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 60, № 6. – С. 430-436.

93. Хубулава Г.Г., Романовский Д.Ю., Волков А. М., Бирюков А.В., Скибро И.Р., Бутузов А.Г., Любимов А.И., Сизенко В.В., Диденко А.В. Влияние искусственного кровообращения на морфологические характеристики эритроцитов и газотранспортную функцию крови // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 2 (66). – С. 7-12.

94. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Наумов А.Б., Суворов В.В., Марченко С.П., Аверкин И.И. Патологические механизмы и факторы риска развития стеральной инфекции в кардиохирургии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 1, № 41. – С. 174-179.

95. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Сизенко В.В. П.А. Куприянов и его школа в развитии хирургии открытого сердца в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова // 15-я научная конференция по истории отечественной хирургии «60 лет хирургии открытого сердца в России». – 2017.

96. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Фогт П.Р., Марченко С.П., Наумов А.Б., Суворов В.В., Аверкин И.И. Результаты применения методики элиминации стеральной инфекции у кардиохирургических пациентов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 5. – С. 57-60.

97. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Фогт П.Р., Марченко С.П., Суворов В.В. Прогнозирование вероятности развития стеральной инфекции у кардиохирургических пациентов // Вопросы общей и частной хирургии. – 2018. – Т. 177, № 1. – С. 11-15.

98. Хубулава Г.Г., Шишкевич А.Н., Михайлов С.С., Бессонов Е.Ю. Синдром реперфузии миокарда: патогенез, клиника, диагностика // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 1 (69). – С. 196-200.
99. Хуторная М.В., Понасенко А.В., Цепокина А.В., Радивилко А.С., Жидкова И.И., Кутихин А.Г., Крутицкий С.С., Головкин А.С., Григорьев Е.В. Растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток-1 (sTREM-1) и полиморфные варианты TREM-1 при развитии полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования // General reanimatology. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 48.
100. Цыган Н.В., Гайкова О.Н., Одинак М.М., Трашков А.П., Марченко С.П., Наумов А.Б., Хубулава Г.Г. Состояние головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения в эксперименте // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 3, № 43. – С. 81-88.
101. Шихвердиев Н.Н., Пелешок А.С., Ушаков Д.И., Кривопапов В.А., Самедов Я.С., Сизенко В.В. Влияние старческой дряхлости на исходы лечения кардиохирургических пациентов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2017. – Т. 3, № 59. – С. 18-21.
102. Шихвердиев Н.Н., Ушаков Д.И., Пелешок А.С., Кривопапов В.А., Сизенко В.В. Биологический возраст и его роль в стратификации кардиохирургического риска // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 1. – С. 17-20.
103. Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Суворов В.В. Интраоперационное местное применение антибиотиков для профилактики стерильной инфекции в кардиохирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 69-72.
104. Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Суворов В.В., Зайцев В.В., Аверкин И.И., Бадуров Р.Б. Выбор антибактериального

препарата для местного применения при профилактике стеральной инфекции // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 89-93.

105. Шляхто Е.В., Панов А.В., Гордеев М.Л., Татарский Б.А., Тотолян А.А. Возможности улучшения прогноза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 94-98.

106. Шляхто Е.В., Карпенко М.А., Гордеев М.Л., Зверев Д.А., Яковлев А.Н., Панов А.В., Нифонтов Е.М. Современная стратегия лечения больных с ишемической болезнью сердца: соотношение консервативных и хирургических технологий // Клиническая медицина. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 66-70.

107. Шляхто Е.В., Панов А.В., Гордеев М.Л., Нильк Р.Я. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании // Сердце: Журнал для практикующих врачей. – 2007. – Т. 6, № 5 (37). – С. 255-258.

108. Шнейдер Ю.А., Исаян М.В., Антипов Г.Н., Акобян Т.Л., Богук Р.Н., Созинова Е.С., Михеев А.А., Калашникова Ю.С. Анализ результатов шунтографии после операций аортокоронарного шунтирования // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 44-50.

109. Abdo A. I., Rayner B. S., van Reyk D. M., Hawkins C. L. Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase oxidants induces endothelial dysfunction // Redox Biol. – 2017. – Oct. – Т. 13. – С. 623-632.

110. Abrantes R.D., Hueb A. C., Hueb W., Jatene F.B. Behavior of Ultrasensitive C-Reactive Protein in Myocardial Revascularization with and without Cardiopulmonary Bypass // Braz J Cardiovasc Surg. – 2018. – Nov-Dec. – Т. 33, № 6. – С. 535-541.

111. Alam S.R., Lewis S.C., Zamvar V., Pessotto R., Dweck M. R., Krishan A., Goodman K., Oatey K., Harkess R., Milne L., Thomas S., Mills N. M., Moore C., Semple S., Wiedow O., Stirrat C., Mirsadraee S., Newby D. E., Henriksen P.

A. Perioperative elafin for ischaemia-reperfusion injury during coronary artery bypass graft surgery: a randomised-controlled trial // Heart. – 2015. – Oct. – T. 101, № 20. – C. 1639-45.

112. Alam S.R., Stirrat C., Spath N., Zamvar V., Pessotto R., Dweck M.R., Moore C., Semple S., El-Medany A., Manoharan D., Mills N. L., Shah A., Mirsadraee S., Newby D.E., Henriksen P.A. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery // J Cardiothorac Surg. – 2017. – Dec 16. – T. 12, № 1. – C. 115.

113. Alkhouli M., Alqahtani F., Kalra A., Gafoor S., Alhajji M., Alreshidan M., Holmes D.R., Lerman A. Trends in Characteristics and Outcomes of Patients Undergoing Coronary Revascularization in the United States, 2003-2016 // JAMA Netw Open. – 2020. – Feb 5. – T. 3, № 2. – C. e1921326.

114. Averina T.B., Samuilova D.S. [Clinical benefits of using the phosphorylcholine coating of an extracorporeal circuit in babies weighing less than 5 kg] // Anesteziologiya i reanimatologiya. – 2010. № 5. – C. 28-33.

115. Beller J., Mehaffey J.H., Hawkins R.B., Lapar D.J., Kron I., Yarboro L., Ghanta R.K. Does Preoperative Troponin Level Impact Outcomes after Coronary Artery Bypass Grafting? // Journal of the American College of Surgeons. – 2017. – Oct. – T. 225, № 4. – C. S28-S29.

116. Bennett J.M., Reeves G., Billman G.E., Sturmborg J.P. Inflammation-Nature's Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing "the Epidemic" of Chronic Diseases // Front Med (Lausanne). – 2018. – T. 5. – C. 316.

117. Bokeriya L.A., Samuilova D., Averina T.B., Samsonova N.N., Neshkova E.A., Fokina N.S., Gurova M.M. [Inflammatory response mediators in newborns and infants with congenital heart diseases during surgical treatment under extracorporeal circulation] // Anesteziol Reanimatol. – 2006. – May-Jun. № 3. – C. 34-8.

118. Bunenkov N.S., Komok V.V., Sokolov A.V., Nemkov A.S. New methods of intraoperative evaluation of myocardial ischemic-reperfusion injury during on and off-pump coronary artery bypass grafting // *Clinical and Experimental Surgery*. – 2017. № 2. – С. 40-48.
119. Campelo F., Takahashi F. Sample size estimation for power and accuracy in the experimental comparison of algorithms // *Journal of Heuristics*. – 2019. – Apr. – Т. 25, № 2. – С. 305-338.
120. Collard C.D., Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury // *Anesthesiology*. – 2001. – Jun. – Т. 94, № 6. – С. 1133-8.
121. Cowled P., Fitridge R. Pathophysiology of Reperfusion Injury // *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists* / Fitridge R., Thompson M. – Adelaide (AU), 2011.
122. De Lorenzo A., Pittella F., Rocha A. Increased preoperative C-reactive protein levels are associated with inhospital death after coronary artery bypass surgery // *Inflammation*. - 2012. – Jun. – Т. 35, № 3. – С. 1179-83.
123. Deppe A.C., Arbash W., Kuhn E.W., Slottosch I., Scherner M., Liakopoulos O.J., Choi Y. H., Wahlers T. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2016. – Apr. – Т. 49, № 4. – С. 1031-41; discussion 1041.
124. Dieberg G., Smart N.A., King N. On- vs. off-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis // *Int J Cardiol*. – 2016. – Nov 15. – Т. 223. – С. 201-211.
125. Diegeler A., Borgermann J., Kappert U., Hilker M., Doenst T., Boning A., Albert M., Farber G., Holzhey D., Conradi L., Riess F. C., Veeckmann P., Minorics C., Zacher M., Reents W. Five-Year Outcome After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients // *Circulation*. – 2019. – Apr 16. – Т. 139, № 16. – С. 1865-1871.

126. Ding Q., Liu H., Zhang Z., Goldhammer J., Yuen E., Li Z., Yao L., Young N., Boyd D., Weintraub W., Morris R., Sun J. Perioperative aspirin and long-term survival in patients undergoing coronary artery bypass graft // *Sci Rep.* – 2018. – Nov 19. – T. 8, № 1. – C. 17051.
127. Elci M.E., Kahraman A., Mutlu E., Ispir C.S. Effects of Minimal Extracorporeal Circulation on the Systemic Inflammatory Response and the Need for Transfusion after Coronary Bypass Grafting Surgery // *Cardiol Res Pract.* – 2019. – T. 2019. – C. 1726150.
128. Ferrante G., Nakano M., Prati F., Niccoli G., Mallus M.T., Ramazzotti V., Montone R.A., Kolodgie F.D., Virmani R., Crea F. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study // *Circulation.* – 2010. – Dec 14. – T. 122, № 24. – C. 2505-13.
129. Ferreira-Gonzalez I. The epidemiology of coronary heart disease // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2014. – Feb. – T. 67, № 2. – C. 139-44.
130. Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P., Bittl J.A., Byrne J.G., Fletcher B.J., Fonarow G.C., Lange R.A., Levine G.N., Maddox T.M., Naidu S.S., Ohman E.M., Smith P.K. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *Circulation.* – 2014. – Nov 04. – T. 130, № 19. – C. 1749-67.
131. Gahl B., Gober V., Odutayo A., Tevaearai Stahel H. T., da Costa B. R., Jakob S.M., Fiedler G.M., Chan O., Carrel T.P., Juni P. Prognostic Value of Early Postoperative Troponin T in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Feb 27. – T. 7, № 5.

132. Garg P., Morris P., Fazlanie A.L., Vijayan S., Dancso B., Dastidar A. G., Plein S., Mueller C., Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin // *Intern Emerg Med.* – 2017. – Mar. – T. 12, № 2. – C. 147-155.
133. Gaudino M., Angelini G.D., Antoniades C., Bakaeen F., Benedetto U., Calafiore A.M., Di Franco A., Di Mauro M., Fremes S.E., Girardi L.N., Glineur D., Grau J., He G.W., Patrono C., Puskas J.D., Ruel M., Schwann T.A., Tam D. Y., Tatoulis J., Tranbaugh R., Vallely M., Zenati M. A., Mack M., Taggart D.P., Arterial Grafting International Consortium A. Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: 30 Years of Debate // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Aug 21. – T. 7, № 16. – C. e009934.
134. Ghorbel M.T., Cherif M., Mokhtari A., Bruno V.D., Caputo M., Angelini G.D. Off-pump coronary artery bypass surgery is associated with fewer gene expression changes in the human myocardium in comparison with on-pump surgery // *Physiol Genomics.* – 2010. – Jun. – T. 42, № 1. – C. 67-75.
135. Gopaldas R.R., Chu D., Cornwell L.D., Dao T.K., LeMaire S.A., Coselli J.S., Bakaeen F.G. Cirrhosis as a moderator of outcomes in coronary artery bypass grafting and off-pump coronary artery bypass operations: a 12-year population-based study // *Ann Thorac Surg.* – 2013. – Oct. – T. 96, № 4. – C. 1310-1315.
136. Hafiane A. Vulnerable Plaque, Characteristics, Detection, and Potential Therapies // *J Cardiovasc Dev Dis.* – 2019. – Jul 27. – T. 6, № 3.
137. Hartman C.L., Ford D.A. MPO (Myeloperoxidase) Caused Endothelial Dysfunction // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2018. – Aug. – T. 38, № 8. – C. 1676-1677.
138. Hattler B., Messenger J.C., Shroyer A.L., Collins J.F., Haugen S.J., Garcia J.A., Baltz J.H., Cleveland J.C., Jr., Novitzky D., Grover F.L., Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Study G. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less

effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial // *Circulation*. – 2012. – Jun 12. – T. 125, № 23. – C. 2827-35.

139. Hemmerling T.M., Romano G., Terrasini N., Noiseux N. Anesthesia for off-pump coronary artery bypass surgery // *Ann Card Anaesth*. – 2013. – Jan-Mar. – T. 16, № 1. – C. 28-39.

140. Hoel T N., Videm V., Mollnes T.E., Saatvedt K., Brosstad F., Fiane A.E., Fosse E., Svennevig J. L. Off-pump cardiac surgery abolishes complement activation // *Perfusion*. – 2007. – Jul. – T. 22, № 4. – C. 251-6.

141. Huang W.H., Lee J.F., Wang D., Gou W.H., Chang C.Y., Wei J. Postischemia myocardial injury in coronary artery bypass patients (PP6) // *Transplant Proc*. – 2010. – Apr. – T. 42, № 3. – C. 725-8.

142. Januzzi J.L., Jr. Troponin testing after cardiac surgery // *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. – 2009. – T. 1, № 3. – C. 22-32.

143. Jones D.P., Patel J. Therapeutic Approaches Targeting Inflammation in Cardiovascular Disorders // *Biology (Basel)*. – 2018. – Nov 16. – T. 7, № 4.

144. Jongman R.M., Zijlstra J. G., Kok W. F., van Harten A.E., Mariani M.A., Moser J., Struys M.M., Absalom AR., Molema G., Scheeren T.W., van Meurs M. Off-pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study // *Shock*. – 2014. – Aug. – T. 42, № 2. – C. 121-8.

145. King N. On vs. off pump coronary artery bypass grafting: the next chapter // *Ann Transl Med*. – 2017. – Mar. – T. 5, № 5. – C. 116.

146. Kobayashi J., Tashiro T., Ochi M., Yaku H., Watanabe G., Satoh T., Tagusari O., Nakajima H., Kitamura S., Japanese Off-Pump Coronary Revascularization Investigation Study G. Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization // *Circulation*. – 2005. – Aug 30. – T. 112, № 9 Suppl. – C. I338-43.

147. Koch C., Henrich M., Heidt M. C. Sequential analysis of myeloperoxidase for prediction of adverse events after suspected acute coronary ischemia // *Clin Cardiol.* – 2014. – Dec. – T. 37, № 12. – C. 744-9.
148. Kolodziej A.R., Abo-Aly M., Elsawalhy E., Campbell C., Ziada K. M., Abdel-Latif A. Prognostic Role of Elevated Myeloperoxidase in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systemic Review and Meta-Analysis // *Mediators Inflamm.* – 2019. – T. 2019. – C. 2872607.
149. Lim J.Y., Deo S.V., Jung S.H., Altarabsheh S.E., Erwin P J., Dillon J.J., Park S.J. Does off-pump coronary artery bypass confer any advantage in patients with end-stage renal failure? A systematic review and meta-analysis // *Heart Lung Circ.* – 2015. – Jan. – T. 24, № 1. – C. 55-61.
150. Lorenzen U.S., Buggeskov K.B., Nielsen E.E., Sethi N J., Carranza C. L., Gluud C., Jakobsen J. C. Coronary artery bypass surgery plus medical therapy versus medical therapy alone for ischaemic heart disease: a protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis // *Syst Rev.* – 2019. – Oct 28. – T. 8, № 1. – C. 246.
151. Magee M.J., Alexander J.H., Hafley G., Ferguson T.B., Jr., Gibson C.M., Harrington R.A., Peterson E.D., Califf R.M., Kouchoukos N.T., Herbert M.A., Mack M.J., Investigators P.I. Coronary artery bypass graft failure after on-pump and off-pump coronary artery bypass: findings from PREVENT IV // *Ann Thorac Surg.* – 2008. – Feb. – T. 85, № 2. – C. 494-9; discussion 499-500.
152. Markman P.L., Tantiogco J.P., Bennetts J.S., Baker R.A. High-Sensitivity Troponin Release Profile After Cardiac Surgery // *Heart Lung Circ.* – 2017. – Aug. – T. 26, № 8. – C. 833-839.
153. Marsche G., Furtmuller P.G., Obinger C., Sattler W., Malle E. Hypochlorite-modified high-density lipoprotein acts as a sink for myeloperoxidase in vitro // *Cardiovasc Res.* – 2008. – Jul 01. – T. 79, № 1. – C. 187-94.
154. Matkovic M., Tutus V., Bilbija I., Milin Lazovic J., Savic M., Cubrilo M., Aleksic N., Atanasijevic I., Andrijasevic V., Putnik S. Long Term Outcomes

of The Off-Pump and On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting In A High-Volume Center // *Sci Rep.* – 2019. – Jun 12. – T. 9, № 1. – C. 8567.

155. McKavanagh P., Yanagawa B., Zawadowski G., Cheema A. Management and Prevention of Saphenous Vein Graft Failure: A Review // *Cardiol Ther.* – 2017. – Dec. – T. 6, № 2. – C. 203-223.

156. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation // *Nature.* – 2008. – 2008/07/01. – T. 454, № 7203. – C. 428-435.

157. Meng F., Ma J., Wang W., Lin B. Meta-analysis of interleukin 6, 8, and 10 between off-pump and on-pump coronary artery bypass groups // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2017. – May 20. – T. 17, № 2. – C. 85-94.

158. Mol K., Hoeks S.E., Liem V.G. B., Stolker R.J., van Lier F. Postoperative troponin release is associated with major adverse cardiovascular events in the first year after noncardiac surgery // *Int J Cardiol.* – 2019. – Apr 1. – T. 280. – C. 8-13.

159. Moss E., Puskas J.D., Thourani V.H., Kilgo P., Chen E.P., Leshnower B.G., Lattouf O.M., Guyton R.A., Glas K.E., Halkos M.E. Avoiding aortic clamping during coronary artery bypass grafting reduces postoperative stroke // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2015. – Jan. – T. 149, № 1. – C. 175-80.

160. Mueller T., Egger M., Peer E., Dieplinger B. 5th generation cardiac troponin I and T assays in clinical routine – A head-to-head comparison with data from the Linz troponin (LITROP) study // *Clin Chim Acta.* – 2018. – Oct. – T. 48585, № 4. – C. 1348-54.

161. Neshar N., Alghamdi A.A., Singh S.K., Sever J.Y., Christakis G.T., Goldman B.S., Cohen G.N., Moussa F., Femes S.E. Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? // *Ann Thorac Surg.* - 2008. - Apr. - T. 86, № 4, C. 485-490.
операцию аортокоронарного шунтирования. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2009. – Т. 4. – С. 169-175.

162. Neshar N., Frolkis I., Vardi M., Sheinberg N., Bakir I., Caselman F., Pevni D., Ben-Gal Y., Sharony R., Bolotin G., Loberman D., Uretzky G.,

Weinbroum A. A. Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery // *J Card Surg.* – 2006. – Jul-Aug. – T. 21, № 4. – C. 395-402.

163. Parolari A., Camera M., Alamanni F., Naliato M., Polvani G. L., Agrifoglio M., Brambilla M., Biancardi C., Mussoni L., Biglioli P., Tremoli E. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up // *Ann Thorac Surg.* – 2007. – Sep. – T. 84, № 3. – C. 823-8.

164. Parolari A., Poggio P., Myasoedova V., Songia P., Bonalumi G., Piloizzi A., Pacini D., Alamanni F., Tremoli E. Biomarkers in Coronary Artery Bypass Surgery: Ready for Prime Time and Outcome Prediction? // *Front Cardiovasc Med.* – 2015. – T. 2. – C. 39.

165. Pathak A., Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein // *Front Immunol.* – 2019. – T. 10. – C. 943.

166. Pinho-Gomes A.C., Azevedo L., Ahn J.M., Park S.J., Hamza T.H., Farkouh M.E., Serruys P.W., Milojevic M., Kappetein A.P., Stone G.W., Lamy A., Fuster V., Taggart D.P. Compliance With Guideline-Directed Medical Therapy in Contemporary Coronary Revascularization Trials // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Feb 13. – T. 71, № 6. – C. 591-602.

167. Puskas J.D., Williams W.H., O'Donnell R., Patterson R. E., Sigman S.R., Smith A.S., Baio K.T., Kilgo P.D., Guyton R.A. Off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting are associated with similar graft patency, myocardial ischemia, and freedom from reintervention: long-term follow-up of a randomized trial // *Ann Thorac Surg.* – 2011. – Jun. – T. 91, № 6. – C. 1836-42; discussion 1842-3.

168. Ramachandra C.J.A., Myu Mai Ja K. P., Chua J., Cong S., Shim W., Hausenloy D. J. Myeloperoxidase As a Multifaceted Target for Cardiovascular Protection // *Antioxid Redox Signal.* – 2020. – Mar 6.

169. Ranucci M., Baryshnikova E. Inflammation and coagulation following minimally invasive extracorporeal circulation technologies // *J Thorac Dis.* – 2019. – Jun. – T. 11, № Suppl 10. – C. S1480-S1488.
170. Rogers C.A., Pike K., Angelini G.D., Reeves B.C., Glauber M., Ferrarini M., Murphy G.J. An open randomized controlled trial of median sternotomy versus anterolateral left thoracotomy on morbidity and health care resource use in patients having off-pump coronary artery bypass surgery: the Sternotomy Versus Thoracotomy (STET) trial // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – Aug. – T. 146, № 2. – C. 306-16 e1-9.
171. Ruparelia N., Chai J.T., Fisher E.A., Choudhury R P. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies // *Nat Rev Cardiol.* – 2017. – Mar. – T. 14, № 3. – C. 133-144.
172. Schaub N., Reichlin T., Meune C., Twerenbold R., Haaf P., Hochholzer W., Niederhauser N., Bosshard P., Stelzig C., Freese M., Reiter M., Gea J., Buser A., Mebazaa A., Osswald S., Mueller C. Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction // *Clin Chem.* – 2012. – Jan. – T. 58, № 1. – C. 246-56.
173. Sedov V.M., Nemkov A.S. Vasilii Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2014. – Feb. – T. 45, № 2. – C. 220-4.
174. Shaefi S., Mittel A., Loberman D., Ramakrishna H. Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting-A Systematic Review and Analysis of Clinical Outcomes // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2019. – Jan. – T. 33, № 1. – C. 232-244.
175. Shamseer L., Moher D., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L. A., Group P.-P. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation // *BMJ.* – 2015. – Jan 2. – T. 350. – C. g7647.

176. Solo K., Lavi S., Kabali C., Levine G.N., Kulik A., John-Baptiste A. A., Fremes S.E., Martin J., Eikelboom J. W., Ruel M., Huitema A.A., Choudhury T., Bhatt D L., Tzemos N., Mamas M.A., Bagur R. Antithrombotic treatment after coronary artery bypass graft surgery: systematic review and network meta-analysis // *BMJ*. – 2019. – Oct 10. – T. 367. – C. 15476.

177. Sutherland L., Hittesdorf E., Yoh N., Lai T., Mechling A., Wagener G. Acute kidney injury after cardiac surgery: A comparison of different definitions // *Nephrology (Carlton)*. – 2020. – Mar. – T. 25, № 3. – C. 212-218.

178. Taggart D.P. Off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG)-a 'personal' European perspective // *J Thorac Dis*. – 2016. – Nov. – T. 8, № Suppl 10. – C. S829-S831.

179. Thielmann M., Sharma V., Al-Attar N., Bulluck H., Bisleri G., Bunge J.J. H., Czerny M., Ferdinandy P., Frey U. H., Heusch G., Holfeld J., Kleinbongard P., Kunst G., Lang I., Lentini S., Madonna R., Meybohm P., Muneretto C., Obadia J. F., Perrino C., Prunier F., Sluijter J.P.G., Van Laake L.W., Sousa-Uva M., Hausenloy D.J. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Eur Heart J*. – 2017. – Aug 14. – T. 38, № 31. – C. 2392-2407.

180. Vaidya Y., Dharmoon A.S. Myocardial Stunning and Hibernation // *StatPearls*. – Treasure Island (FL), 2019.

181. Vejlstrup A., Moller A.M., Nielsen C.H., Damgaard D. Release of active peptidylarginine deiminase into the circulation during acute inflammation induced by coronary artery bypass surgery // *J Inflamm Res*. – 2019. – T. 12. – C. 137-144.

182. Vermes E., Mesguich M., Houel R., Soustelle C., Le Besnerais P., Hillion M. L., Loisance D. Cardiac troponin I release after open heart surgery: A marker of myocardial protection? // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2000. – Dec. – T. 70, № 6. – C. 2087-2090.

183. Vroegindewey M.M., van den Berg V.J., Bouwens E., Akkerhuis K.M., Oemrawsingh R.M., Asselbergs F.W., Lenderink T., van der Harst P., Ronner E., Umans V., Kardys I., Boersma E. Temporal evolution of myeloperoxidase and galectin 3 during 1 year after acute coronary syndrome admission // *Am Heart J.* – 2019. – Oct. – T. 216. – C. 143-146.

184. Wang Y., Zhu S., Gao P., Zhou J., Zhang Q. Off-pump versus on-pump coronary surgery in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis // *Clin Exp Nephrol.* – 2018. – Feb. – T. 22, № 1. – C. 99-109.

185. Zhang B., Zhou J., Li H., Liu Z., Chen A., Zhao Q. Comparison of graft patency between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting: an updated meta-analysis // *Ann Thorac Surg.* – 2014. – Apr. – T. 97, № 4. – C. 1335-41.