

*На правах рукописи*

**БОРЩЕВ**

Глеб Геннадьевич

**КОМПЛЕКСНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА СО  
СТИМУЛЯЦИЕЙ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОГО АНГИОГЕНЕЗА У  
БОЛЬНЫХ ИБС С ДИФфуЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО  
РУСЛА**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

**Москва 2019**

Работа выполнена на кафедре грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии Института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

**ШЕВЧЕНКО Юрий Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

**ХУБУЛАВА Геннадий Григорьевич** - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, кафедра хирургии №1 усовершенствования врачей им. П.А. Куприянова ФГБУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, начальник кафедры;

**БОЙЦОВ Сергей Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, кафедра поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий кафедрой;

**КАЛИНИН Роман Евгеньевич** доктор медицинских наук, профессор, кафедра сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Минздрава России, заведующий кафедрой.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в 12.00 ч. на заседании объединённого совета Д 999.052.02, созданному на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65) и на сайте [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Учёный секретарь объединенного диссертационного совета, доктор медицинских наук, профессор

**Матвеев С.А.**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность.**

Болезни системы кровообращения являются доминирующей причиной инвалидизации и смертности во всём мире. Несмотря на успехи профилактики, растёт заболеваемость ими взрослого населения, причём лидирующее место в этой патологии занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). В России в 2016 г. (Росстат) от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 513432 человек, в 2017 г. - почти на 18 тыс. человек больше. В 2016 г. 481780 человек умерло от ИБС (Федеральная Служба Государственной Статистики).

Совершенствование медикаментозной терапии в последние десятилетия позволило значительно снизить смертность и улучшить качество жизни пациентов с ИБС. Ведущую роль в лечении этой патологии занимает хирургический метод. С широким распространением операций коронарного шунтирования (КШ) связывают снижение смертности от ИБС, произошедшее в США в последние десятилетия (Бойцов С.А. и др., 2017; Ford E. S. et al., 2007). В России количество пациентов, оперированных по поводу ИБС, ежегодно увеличивается на 14-17%, из них с КШ – на 7-10% (Шевченко Ю.Л. и др., 2003; Бокерия Л.А. и др., 2012).

При всех достижениях терапевтических и хирургических методов лечения пациентов с ИБС существует довольно большая группа больных, которым консервативные методы уже не помогают, а хирургическая реваскуляризация технически не выполнима: диффузное поражение коронарных артерий, дистальная окклюзия, чрезвычайно высокий риск операции, наличие технических проблем (Бокерия Л.А., 1998). Кроме этого, есть группа пациентов с возвратной, прогрессирующей стенокардией, у которых КШ уже было выполнено, а повторная операция невозможна (Хубулава Г. Г. и др., 2009; Otsuji Y., 1997; Silva G., 2004; Fuchs S., 2006). Попытки лечения таких больных общепринятыми методами, зачастую, приводят к усугублению течения болезни и к значимому повышению уровня периоперационной летальности и развитию осложнений (Шевченко Ю.Л. и др., 1998; Gaudino M. et al., 2004).

Более чем полувековой опыт хирургического лечения больных ИБС открыл множество фактов, на которые с позиции традиционного понимания данной проблемы невозможно найти ответы:

- после инфаркта миокарда (ИМ) пациенты изначально отмечают ухудшение, а затем улучшение самочувствия;
- «неполная» реваскуляризация миокарда иногда даёт лучший клинический эффект и больший процент выживаемости, чем «полнососудистая»;
- улучшение состояния после КШ пациенты отмечают не сразу после операции, а по прошествии нескольких месяцев;
- многочисленные коронарошунтографии, выявляющие облитерацию шунтов, не всегда коррелируют с ухудшением клинической картины, в ряде случаев пациенты не отмечают возврата стенокардии;
- пациенты, у которых после КШ возникали осложнения, особенно воспалительные процессы в ране и в средостенье, в случае успешного их разрешения показывали лучшие результаты регресса стенокардии в отдалённом периоде;
- многочисленные данные, доказывающие эффективность не прямой реваскуляризации миокарда, включая операции трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации миокарда, обосновывают возможность улучшения кровоснабжения миокарда у пациентов, которым невозможно проведение операции прямой реваскуляризации или данная операция оказалась неэффективной (Allen K. et al. 1998; Whitlow P.L. et al., 1998.; Atluri P. et al., 2008).

Экстракардиальное кровоснабжение миокарда, как компенсаторный механизм, образуется в различных условиях нарушения естественного коронарного кровотока при патологии венечных сосудов, особенно при инфарктах миокарда, сопровождающихся воспалительными процессами мышцы, эпикарда и перикарда и возникновением между ними спаек; при различных формах перикардита, травмах сердца, сопровождающихся гемоперикардом, а также после операций на открытом сердце. Особенно выраженное прорастание сосудов из различных тканей, окружающих сердце (перикард, жировые ткани, ткань тимуса, грудина, диафрагма),

возникает при развитии тяжелых воспалительных, в том числе гнойных, послеоперационных осложнений в средостенье: медиастинит, остеомиелит грудины, хондрит, перикардит, требующие продолжительного лечения и многократных санирующих вмешательств на послеоперационной ране. Все это засвидетельствовано при многолетней работе в кардиохирургии, наблюдениями за многочисленными такими больными, их лечением и анализом исходов породило желание научиться управлять этими процессами и стимулировать экстракардиальную реваскуляризацию миокарда, как дополнение к традиционному хирургическому лечению ИБС.

Исследования и применение стволовых клеток, факторов роста сосудов позволили в последние годы пересмотреть подходы к лечению ранее «инкурабельных» больных ИБС (Калинин Р.Е. и др. 2017.; Калинин Р.Е. и др. 2018; Gao F. et al., 2007). Способность к физиологической реваскуляризации миокарда за счёт сосудов тканей, окружающих сердце, побуждают изучить возможные методы стимуляции данных процессов (Seiler C. et al., 2010).

Таким образом, проблема поиска новых современных методов лечения пациентов с диффузным поражением коронарного русла является актуальной на современном этапе развития медицины и представляет большую социальную значимость. Необходимо разработать оптимальную комбинацию методов лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла, не имеющих возможности для полной первичной или повторной прямой реваскуляризации, которая позволит увеличить отдалённую выживаемость, улучшить качество жизни (КЖ).

В настоящее время вопросы хирургической стимуляции экстракардиальной реваскуляризации миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарного русла недостаточно освещены в литературе. Кроме того, не определены эффективность, безопасность, показания и противопоказания к выполнению таких вмешательств, возможные преимущества перед терапевтическими методами лечения.

### **Цель исследования:**

Улучшить результаты лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла на основании разработки и применения комплексной программы хирургического лечения, сочетающей методы прямой и экстракардиальной реваскуляризации миокарда.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить клиническую безопасность комплексной реваскуляризации миокарда со стимуляцией экстракардиального ангиогенеза у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла и её влияние на течение заболевания, результаты функциональных проб, качество и продолжительность жизни.
2. Исследовать сократительную функцию сердца у данной категории пациентов после применения комплексной хирургической методики лечения со стимуляцией неоангиогенеза путем ЭхоКГ мониторинга.
3. Изучить динамику перфузии миокарда по данным радионуклеидных методов исследования у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла после применения предлагаемой стратегии лечения.
4. Разработать и изучить эффективность методов интраоперационной обработки перикарда, направленной на стимуляцию неоангиогенеза.
5. Определить возможные источники получения факторов роста сосудов и содержание мезенхимальных стволовых клеток в жировой ткани различной локализации у больных ИБС.
6. Разработать субстанцию для стимуляции неоангиогенеза и способ ее использования.
7. Исследовать морфологические особенности ангиогенеза после применения методов стимуляции экстракардиальной реваскуляризации на экспериментальной модели инфаркта миокарда.

### **Научная новизна исследования.**

В результате экспериментальных исследований *in vitro* впервые обоснована методика механической обработки перикарда и эпикарда во время проведения КШ, разработаны инструменты и доступы для выполнения операций

миниинвазивным путем.

Изучено содержание факторов роста (VEGF) в различных тканях и жидкостях организма больного ИБС, предложены методы их выделения в интра- и послеоперационном периодах КШ для стимуляции неоангиогенеза. Исследовано содержание мезенхимальных стволовых клеток в жировых тканях (МСК-ЖТ) организма человека, страдающего от ишемии миокарда. Разработана оригинальная липидно-фибриновая матрица, содержащая в своём составе факторы роста эндотелия, МСК-ЖТ. Обоснована возможность её применения при лечении пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарных артерий.

В результате серии экспериментов *in vivo* исследовано влияние применения методик стимуляции экстракардиальной реваскуляризации миокарда при моделировании ИМ на неоангиогенез. Показана их эффективность.

На большом клиническом материале показана эффективность применения методик стимуляции экстракардиальной реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС и диффузным атеросклеротическим поражением коронарного русла.

Выполнен сравнительный анализ ближайших и отдалённых результатов, проанализированы клиническая картина, продолжительность жизни, показатели сократительной способности миокарда, наличие ишемии по данным сцинтиграфии миокарда и показатели коронарошунтографий у групп пациентов после выполнения классического КШ и дополненное методиками ЮрЛеон I и II.

### **Практическая значимость**

Разработана методика обработки перикарда и эпикарда и использования аутологических факторов роста эндотелия для комплексного лечения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла.

Предложен оригинальный способ стимуляции экстракардиальной реваскуляризации миокарда в сердечной мышце с использованием липидно-фибриновой матрицы, богатой факторами роста и МСК-ЖТ.

На экспериментальной модели ИМ обосновано клинико-морфологическое применение предлагаемых методик экстракардиальной реваскуляризации миокарда.

Предлагаемые методы комплексной хирургической реваскуляризации

миокарда у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла внедрены в клиническую практику и показано преимущество их применения.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. При хирургическом лечении больных ИБС с диффузным коронарным атеросклерозом, реваскуляризация миокарда должна осуществляться путем прямого шунтирования коронарных артерий и стимуляции ангиогенеза на поверхности сердца.
2. Наиболее доступным методом стимуляции неоангиогенеза во время коронарного шунтирования, является выполнение методики ЮрЛеон I, заключающейся в механической обработке эпикарда и перикарда с целью их десквамации и введении стерильного дренажного экссудата интраперикардially на 2 сутки после операции.
3. Липидно-фибриновая матрица - аутологичный гуморальный субстрат, содержащий комплекс факторов роста, мезенхимальных стволовых клеток, заключённых в гелевую основу.
4. По возможности целесообразно применять методику ЮрЛеон II, включающую в себя механическую обработку эпикарда и перикарда, введение стерильного аспирата, подготовку и формирование липидно-фибриновой матрицы, размещение её в полости перикарда. Эта методика в большей степени стимулирует неоангиогенез, а также рекомендована при планировании операции с прогнозируемой большой кровопотерей

### **Степень личного участия в работе**

Автор принимал участие в качестве оперирующего хирурга и ассистента при лечении более 80% обследованных пациентов. Все эксперименты *in vivo* и *in vitro* выполнены лично автором. Им самостоятельно проанализированы данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования всех включённых пациентов, собраны и проанализированы материалы историй болезни и прочей медицинской документации. Полученные результаты подвергнуты соискателем статистической обработке и использованы при подготовке и оформлении научных статей, в докладах на научно-практических конференциях.

### **Апробация и реализация работы.**

Основные материалы диссертации доложены на XIX Ежегодной сессии научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАН с всероссийской конференцией молодых учёных (Москва, 2015), XX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015), XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015), Всероссийском Конгрессе с международным участием «Хирургия XXI век: соединяя традиции и инновации» (Москва, 2016), III международной научно-практической конференции «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия» (Смоленск, 2018), International Conference “Scientific research of the SCO countries: synergy and integration” February 11-12, 2019 (Beijing, Republic of China), XLVI Международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке» (Москва, 2019).

Результаты научных исследований по теме диссертации опубликованы в 32 печатных работах, в том числе 17 - в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики экспериментальных и клинических материалов и методов исследования, пяти глав, посвящённых результатам собственных работ, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 280 страницах машинописного текста, иллюстрирована 101 рисунком, содержит 21 таблицу. Список литературы представлен 299 источниками литературы, из которых 82 отечественных и 217 иностранных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Исследование является проспективным и состояло из следующих основных этапов:

### **1. Эксперимент in vivo:**

- а. Обоснование методики обработки перикарда и эпикарда на модели ИМ

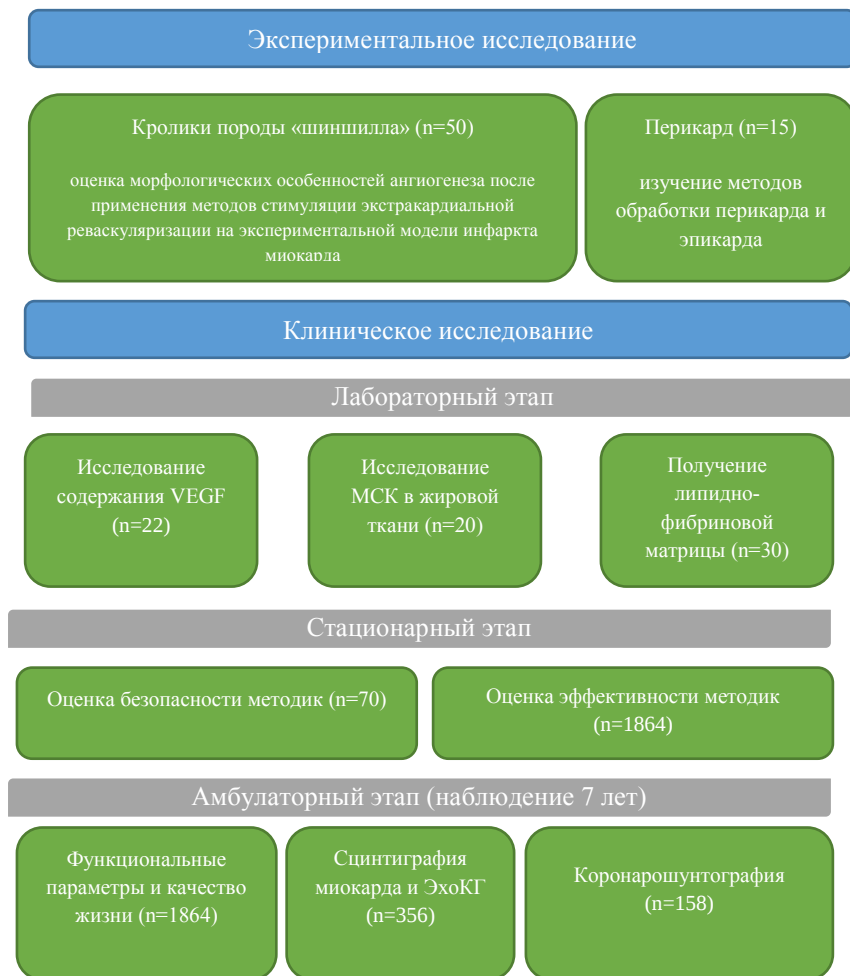
лабораторного животного (кролик) и использования предлагаемой липидно-фибриновой матрицы для стимуляции процессов неоангиогенеза.

- б. Гистологический анализ и обоснование методов обработки перикарда и эпикарда для формирования асептического воспаления и условий, способствующих неоангиогенезу, а также разработка миниинвазивных доступов для проведения вышеуказанной десквамации.

## 2. Эксперимент *in vitro*:

- а. Анализ содержания факторов роста в различных тканях и жидкостях организма;
- б. Исследование мезенхимальных стволовых клеток в жировой ткани различной локализации организма;
- в. Разработка липидно-фибриновой матрицы, предназначенной для комплексного воздействия на процессы неоангиогенеза в полости перикарда у пациентов после операций на открытом сердце.

- 3. Клиническая апробация и внедрение методик в практику. Анализ ближайших и отдалённых (до 7 лет) результатов применения методик в клинической практике (Рис. 1).



**Рис.1. План исследования.**

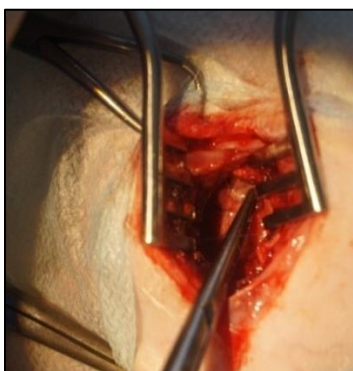
### **Материалы и методы исследования in vivo.**

На первом этапе с целью экспериментального обоснования внедрения предлагаемых методик в клиническую практику выполнили эксперимент in vivo. В качестве лабораторных животных выбраны кролики породы «шиншилла».

Исследование выполнено на 50 животных в соответствии с ГОСТ 10993.6 – 2009 и с требованиями «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 708 н от 23.08.2010). Все манипуляции с животными проведены согласно принципам гуманного отношения к животным в соответствии с Международными рекомендациями, а также с соблюдением биоэтических норм и требований Международного комитета по науке.

Экспериментальное исследование состояло из трёх частей. Во время первой регистрировались основные инструментальные данные, включая ЭКГ и ЭхоКГ. Далее выполняли оперативное вмешательство, направленное на создание искусственного стеноза аорты с целью развития в последующем аварийной гипертрофии миокарда. Затем проводили динамическое наблюдение и обследование лабораторных животных в течение 21 суток.

На 21-23 сутки выполняли вторую часть - оперативное вмешательство, направленное на моделирование инфаркта миокарда у лабораторного животного путем хирургической перевязки ПМЖВ с регистрацией изменений на ЭКГ (Рис. 2).



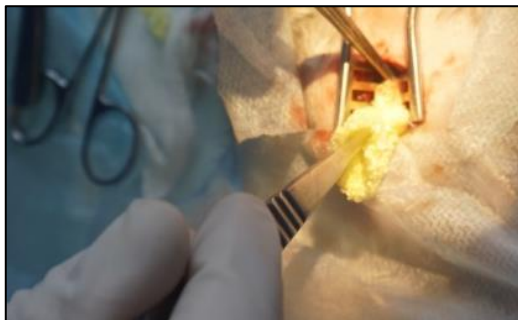
**Рис. 2. Перевязка ПМЖВ для моделирования инфаркта миокарда.**

В третьей части была проведена программа стимуляции неоангиогенеза в полости перикарда. Для этого животные были разделены на группы:

1 группа (контрольная, n=15) — в полость перикарда вводили стерильный

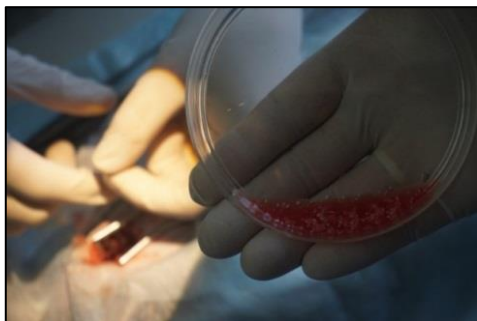
0,9% изотонический раствор хлорида натрия, других манипуляций в перикарде не проводили. Выполнялось стандартное ушивание операционной раны.

2 группа (1 опытная,  $n=20$ ) – в полости перикарда выполняли скарификацию перикарда и эпикарда. Полость перикарда ушивалась нитью пролен 6.0. Выполнялось стандартное ушивание операционной раны (Рис. 3).



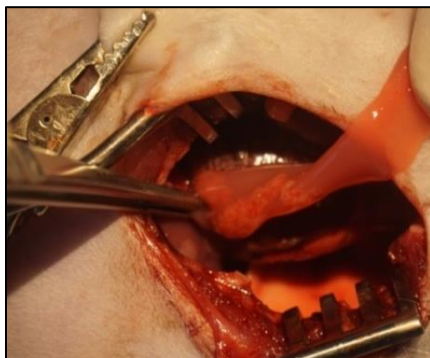
**Рис. 3. Десквамация перикарда и эпикарда при помощи инструмента.**

3 группа (2 опытная,  $n=15$ ) – выполняли скарификацию перикарда и эпикарда. Проводили изъятие перикардального жира для изготовления липидно-фибриновой матрицы, обогащённой тромбоцитами (Рис. 4).



**Рис.4 Сформированная аутологичная тканевая липидно-фибриновая матрица.**

Затем размещали ее в полости перикарда над местом моделирования ИМ (Рис. 5).



**Рис. 5. Размещение липидно-фибриновой матрицы, обогащенной тромбоцитами, в полости перикарда над местом моделирования инфаркта миокарда.**

Через 21-23 суток выводили животных из эксперимента согласно ГОСТ 33215-2014, п.6.11. с аутопсией и гистологическим исследованием материала.

Последующая серия исследований была посвящена оценке реакции перикарда и эпикарда человека на различные воздействия внешних факторов при повреждении мезотелиального слоя (десквамации) с целью активации процессов неоангиогенеза. Последующие клинические исследования проведены в соответствии с требованиями Good Clinical Practice; протокол, согласительная форма и другие документы, касающиеся объекта исследования, рассмотрены и утверждены независимыми членами этического комитета ФГБУ «НМХЦ им Н.И Пирогова» Минздрава России. Методом случайной выборки отобраны 15 пациентов, находившиеся на лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии и поступившие для выполнения АКШ. Во время операции часть перикарда площадью 4x4 см подвергали воздействию абразивных и механических (тальк, обработка перчаткой), химических (60% и 96% этиловый спирт, раствор йода 2% спиртовой, сода кальцинированная), физических (локальный нагрев до 80-90°C) факторов. В дальнейшем оценивали реакцию перикарда путем иссечения обработанных участков перикарда и проводили гистологическое исследования.

### **Материалы и методы исследования in vitro.**

Следующий этап исследования выполняли в клинике. Он был посвящён изучению факторов, стимулирующих ангиогенез у больных ИБС. Для этого исследования проведены в следующих направлениях:

- выбор и определение гуморальных факторов роста, способных стимулировать образование новых сосудов при ишемии;
- исследование стволовых клеток, способных как к дифференцировке в эндотелиальные клетки, так и к выделению ростовых факторов, обладающих проангиогенным эффектом;
- получение комплексной субстанции, которую можно использовать при хирургической реваскуляризации миокарда для стимуляции ангиогенеза в послеоперационном периоде.

В качестве определяемого источника стимуляции неоангиогенеза был выбран фактор роста эндотелия сосудов - VEGF. Случайным образом были отобраны 22 пациента. При прямой реваскуляризации миокарда проводили забор и подготовку тканевого материала: жировой ткани в области инволютивно изменённого тимуса; жировой ткани эпикарда; участка ЛВГА; участка перикарда; фрагмента большой подкожной вены; фрагмента резецированного ушка правого предсердия. Далее производили подготовку тканевого материала и в лабораторных условиях выполняли выделение белка из него. При помощи иммунофлуоресцентного метода количественно определяли наличие человеческого васкулоэндотелиального фактора (VEGF) в исследуемых образцах.

Последующие экспериментальные исследования in vitro были посвящены исследованию жировой ткани различной локализации на наличие и количество мезенхимальных стволовых клеток. На моделях ишемии миокарда у животных разными авторами показано, что локальное и системное введение мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК-ЖТ) способствует увеличению количества сосудов в тканях с нарушенным кровоснабжением и улучшению перфузии тканей. Данные эффекты обусловлены различными механизмами воздействия выбранных стволовых клеток:

1. Они секретируют большое количество ангиогенных факторов роста, которые способствуют миграции и пролиферации эндотелиальных клеток и их предшественников, а также формированию новых сосудов;
2. Они секретируют активаторы плазминогена и матриксные протеазы, способствуя локальному разрушению внеклеточного матрикса и миграции клеток, участвующих в образовании сосудистой стенки, а также высвобождению связанных с матриксом ангиогенных факторов;
3. Они могут дифференцироваться в гладкомышечные и эндотелиальные клетки, встраивающиеся в растущие сосуды, а также стабилизировать вновь образованные сосуды, выполняя функцию перicytот.

Исследование выполнено, используя аутоматериал пациентов, поступивших для хирургической реваскуляризации миокарда. Оно состояло из нескольких этапов: интраоперационного – изъятие и подготовка тканевого материала; получение клеточной суспензии; культивирование клеток и определение количества клеток в единице объема выделенного тканевого материала.

#### **Материалы и методы исследования в клинике.**

Клиническая часть исследования включает анализ данных комплексного обследования больных ИБС, находившихся на стационарном лечении в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И Пирогова Минздрава России с января 2008 по январь 2018 года. За данный период 4150 пациентам выполнено КШ.

Критерии включения в исследование:

- клинические проявления ИБС III-IV ФК;
- резистентность к традиционной медикаментозной терапии и отсутствие возможности для эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, множественное поражение коронарных артерий;
- отсутствие гемодинамически значимой патологии клапанного аппарата сердца;

- невозможность выполнить полную реваскуляризацию миокарда по различным причинам.

Критерии исключения:

- возможность для чрескожного коронарного вмешательства, стентирования КА, хирургического ремоделирования ЛЖ или кардиальной ресинхронизирующей терапии;
- возможность выполнения полной хирургической реваскуляризации миокарда;
- выраженные почечная и печеночная недостаточность;
- наличие тромбоза ЛЖ или предсердия;
- гемодинамически значимая патология клапанного аппарата сердца;
- наличие онкозаболеваний.

Работа состоит из двух частей:

1. Оценка безопасности клинического применения предлагаемой методики в сочетании с выполнением традиционной реваскуляризации у больных ИБС.
2. Оценка клинической эффективности предложенной методики в сочетании с выполнением традиционной открытой неполной реваскуляризации миокарда в сравнении с изолированной неполной реваскуляризацией.

Для проведения первой части исследования были случайно отобраны 40 пациентов (20 на первичном этапе разработки методики ЮрЛеон I и 20 после модификации методики – ЮрЛеон II), поступивших для хирургической реваскуляризации миокарда. В дополнение к традиционному КШ в условиях ИК этим пациентам выполнены методики ЮрЛеон. Проведён анализ послеоперационного периода и оценены как клинические, так и лабораторно-инструментальные показатели на предмет воздействия комбинированной методики. Контрольную группу составили 30 случайных пациентов, которым выполнили полную реваскуляризацию миокарда в условиях ИК.

Для проведения второй части исследования были проспективно сформированы две группы пациентов. Все они были рандомизированы при

поступлении, используя генератор случайных чисел, и распределены на 2 группы, в зависимости от выбранной тактики лечения:

I группа (1 опытная,  $n=865$ ) - традиционную хирургическую реваскуляризацию миокарда дополняли методикой десквамации эпикарда и перикарда, а также дополнительным введением дренажного аспирата в первые сутки после операции. Методика получила название ЮрЛеон I;

II группа (контрольная,  $n=865$ ) - выполняли общепринятую хирургическую реваскуляризацию миокарда;

III группа (2 опытная,  $n=134$ ) - традиционную хирургическую реваскуляризацию миокарда дополняли механической обработкой эпикарда и перикарда, подготовкой и формированием липидно-фибриновой матрицы, размещением её в полости перикарда, введением дренажного аспирата в первые сутки после операции. Методика получила название ЮрЛеон II (Рис. 6).



**Рис. 6. План исследования**

### **Результаты собственных исследований:**

Проведён ряд экспериментов *in vivo*. Полученные результаты показали, что у всех животных после первой экспериментальной операции прогрессивно нарастала мышечная масса сердца с максимальным развитием гипертрофии миокарда к 21 суткам после стенозирования восходящей аорты. По результатам ЭхоКГ в этот срок у всех прооперированных кроликов произошло утолщение стенки ЛЖ по сравнению с исходными показателями на 27% ( $p < 0,05$ ) и увеличение его размеров, что сопровождалось снижением ФВ на 16%, уменьшением КДР и КСР, увеличением скорости кровотока в устье аорты.

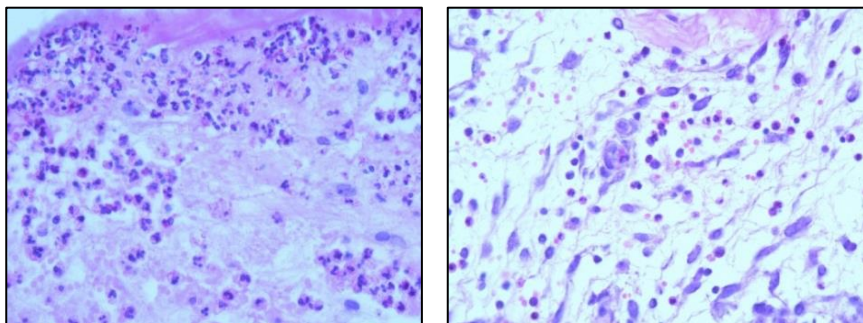
Во время второго вмешательства макроскопически у 10% лабораторных животных в перикарде определялся незначительный спаечный процесс. При моделировании ИМ регистрировались изменения ЭКГ, характерные для инфаркта верхушечной области ЛЖ.

При аутопсии животных наблюдали уменьшение опалесценции тканей и минимальное их набухание. Выявлены обширные зоны спаечного процесса между медиастинальной плеврой, перикардом с одной стороны и костальной и стеральной плеврой с другой, а также между эпикардом и перикардом. Спайки были светло-серого цвета, относительно рыхлыми и достаточно легко поддающимися разделению; более плотными - бледно-розового цвета и содержали сосуды (Рис. 7).



**Рис. 7. Аутопсия кролика. Морфологический препарат: вскрытая грудная клетка. Определяется спаечный процесс в полости перикарда.**

Степень фибробластной перивазальной инфильтрации и объем волокнистых компонентов косвенно свидетельствовали об активном неоангиогенезе в области ИМ. В опытной группе при гистологическом исследовании выявлены более выраженные признаки воспалительной реакции. Следует отметить, что процессы васкуляризации во 2 группе в отличие от других сопровождались созреванием грануляционной ткани с формированием большого количества полнокровных сосудов и рубца с умеренным количеством фибробластов, аморфного соединительнотканного матрикса с волокнами коллагена. Максимальная плотность сосудистого русла определялось в околоинфарктной зоне. Причём в опытных группах количество новообразованных сосудов достигало наибольшего значения в сравнении с контрольной серией (Рис. 8).



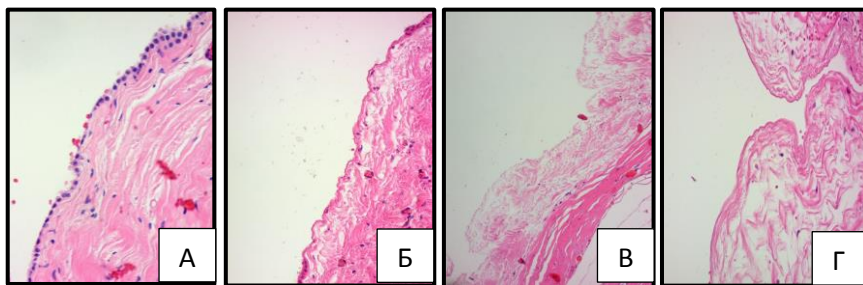
**Рис. 8. Гистологический препарат: эпикард и миокард кролика. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 400$ . Перивазальная фибропластическая инфильтрация и продукция волокнистых компонентов в эпикарде и миокарде.**

Признаки васкуляризации во всех опытных группах значительно превышали аналогичные в контрольной, при этом в динамике скорость и объем реваскуляризации распределялись от наибольшего в следующем порядке: группа с комплексным воздействием на перикард и эпикард, группа с изолированной скарификацией перикарда и эпикарда, контрольная группа. Максимальные показатели при этом были достигнуты во 2 опытной группе.

Таким образом, в ходе экспериментального исследования показана

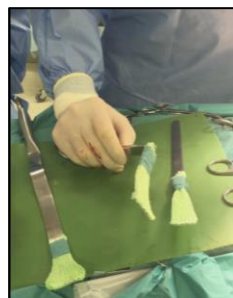
возможность стимуляции неоангиогенеза для лечения ИБС (ИМ) у экспериментальных животных. Показатели васкуляризации значительно возрастали при применении методик механической обработки перикарда и эпикарда, а также при использовании липидно-фибриновой матрицы.

Для оценки реакции перикарда и эпикарда на различные воздействия проведена серия экспериментальных исследований (Рис. 9).



**Рис. 9. Гистологическое исследование перикарда (А – нативный перикард, Б- обработка перикарда механическим абразивом, В-обработка перикарда раствором спирт-йод, Г- термическое воздействие).**

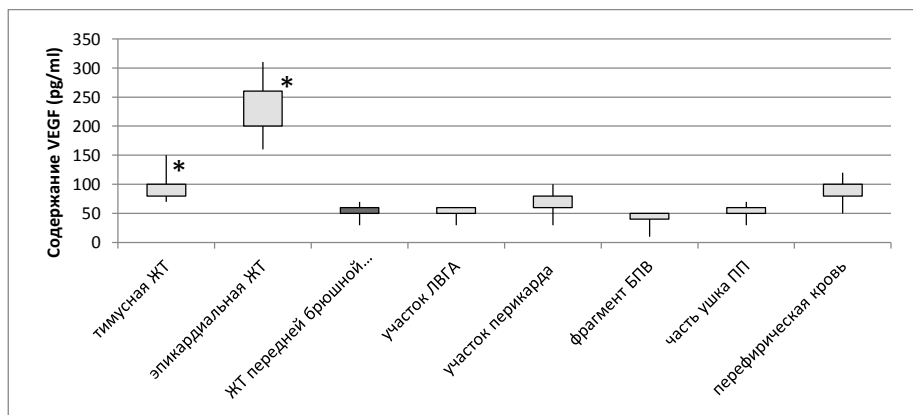
Основным условием для неоангиогенеза, сопровождающего типичные фазы воспалительного процесса в полости перикарда, является обратимое повреждение пери- и эпикарда с островковым удалением клеток мезотелия без повреждения базальной мембраны. Подобную характеристику повреждения выявили при обработке механическим абразивом. При иных способах обработки создаются преимущественно условия для образования соединительной ткани. Этот эксперимент показал преимущество механического воздействия на перикард и эпикард с целью десквамации клеток мезотелия. Был разработан инструментарий для скарификации перикарда и эпикарда из мини-доступа, который успешно прошёл клинические испытания (Рис. 10).



**Рис. 10. Абразивная перчатка (слева) и инструментарий для обработки перикарда и эпикарда.**

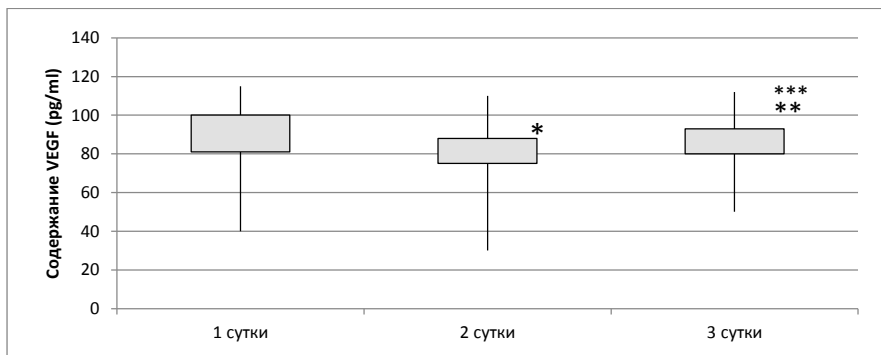
Следующий экспериментальный этап исследования выполняли в клинике. Он был посвящён изучению факторов, стимулирующих ангиогенез у больных ИБС.

Проведён поиск возможного источника факторов роста сосудов (в качестве определяемого источника стимуляции неоангиогенеза был выбран фактор роста эндотелия сосудов - VEGF) в тканях и жидкостях организма человека, страдающего ИБС. Выявлено, что у пациентов с ИБС в тканях организма содержится VEGF, причём наибольшая его концентрация определялась в жировой ткани эпикардиального жира. Второе по значимости депо находится в ткани инволютивно изменённого тимуса (Рис. 11).



**Рис. 11. Содержание VEGF в различных тканевых материалах (\* $p < 0.05$ ).**

Определение содержания данного фактора в течение 3 суток выявило постоянство его концентрации, что позволяет использовать жировую ткань для поддержания постоянной концентрации фактора роста в зоне ишемии (Рис. 12).



**Рис. 12. Содержание VEGF в материале аутожира в области инволютивно изменённого тимуса (опытная группа) \* $p=0.17$  (1 и 2 сутки) \*\* $p=0.74$  (2 и 3 сутки) \*\*\*  $p=0.09$  (2 и 3 сутки).**

Полученные результаты позволяют использовать ткань эпикардального жира и ЖТ инволютивно изменённого тимуса как источники факторов стимуляции неоангиогенеза у пациентов с ИБС во время проведения реваскуляризации миокарда. Особого внимания заслуживает возможность использования жидкости, отделяемой по дренажам в послеоперационном периоде КШ. Выявлено, что в этом аспирате концентрация VEGF превосходит его концентрацию в периферической крови ( $p<0.05$ ). Предложенный метод центрифугирования для отделения форменных элементов от исследуемой жидкости позволил уменьшить количество получаемой жидкости с сопоставимой концентрацией фактора роста эндотелия.

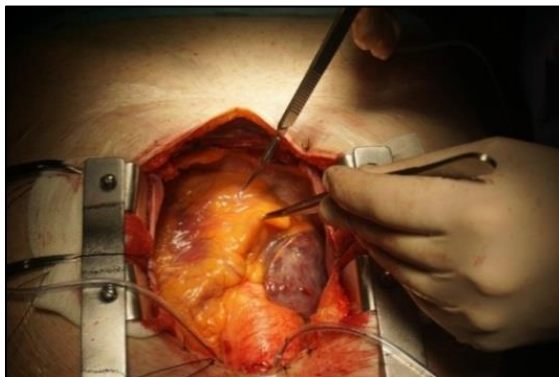
Последующие экспериментальные исследования *in vitro* были посвящены анализу жировой ткани различной локализации на предмет наличия и количества мезенхимальных стволовых клеток. Исследование выполнено, используя аутоматериал пациентов, поступивших для выполнения хирургической реваскуляризации миокарда. Оно состояло из нескольких этапов: интраоперационного – изъятие и подготовка тканевого материала; получение

клеточной суспензии; культивирование клеток и определение их количества в единице объёма выделенного тканевого материала. Выявлено, что в эпикардиальной жировой ткани и жировой ткани в области инволютивно изменённого тимуса содержится больше МСК-ЖТ (в эпикардиальной  $12300 \pm 100$  клеток, в перикардиальной  $8400 \pm 150$  клеток), чем в ткани подкожного жира ( $6000 \pm 100$  клеток). К тому же выделение перикардиальной жировой ткани относится к одному из этапов КШ. Это позволило рассмотреть использование данной ЖТ в качестве источника МСК-ЖТ.

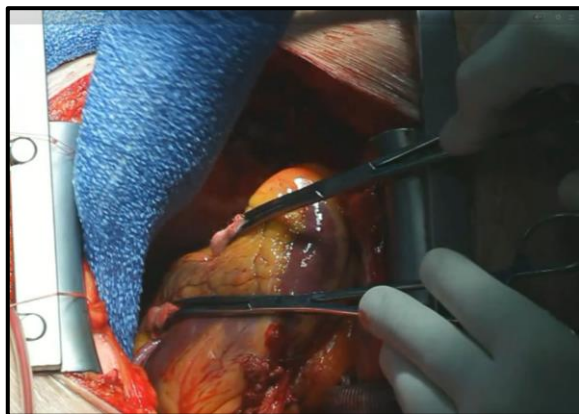
Учитывая полученные результаты, основываясь на данных литературы и опыте применения плазмы, обогащённой тромбоцитами, разработана методика получения липидно-фибриновой матрицы, содержащей тканевые микрографты (депо МСК-ЖТ) и факторы роста (VEGF) для лечения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла.

Полученные данные *in vitro* и *in vivo* позволили внедрить предлагаемые методики в клиническую практику. Изначально была разработана методика ЮрЛеон I, состоящая из 2-х этапов:

1 этап (интраоперационный) - механическая обработка эпикарда и перикарда с целью их десквамации (Рис. 13-14);



**Рис. 13. Нанесение поверхностных экскораций на эпикарде с помощью скальпеля.**



**Рис. 14. Механическая обработка эпикарда и перикарда с помощью стерильной абразивной перчатки.**

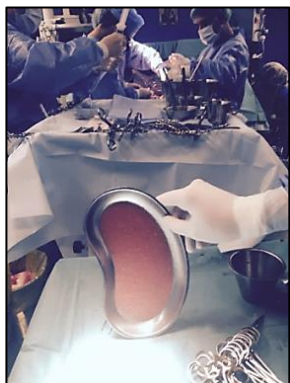
2 этап - введение стерильного дренажного экссудата, отделяющегося по дренажам в 1 сутки после операции, интраперикардиально на 2 сутки после операции (Рис. 15).



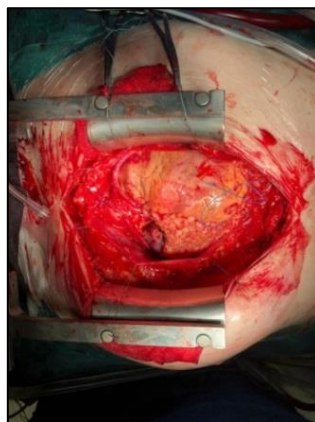
**Рис. 15. Введение аспирата в полость перикарда.**

Позднее была разработана методика ЮрЛеон II, основанная на результатах дальнейших исследований *in vivo* и *in vitro*, включающая:

- на дооперационном этапе - подготовку обогащённой тромбоцитами плазмы крови;
- на операционном этапе – извлечение жировой ткани из полости переднего средостения и эпикардального жира; подготовку липидно-фибриновой матрицы; механическую обработку эпикарда и перикарда с целью их десквамации; размещение полученной матрицы и ее фиксации в перикардиальной полости (Рис. 16-17).



**Рис. 16 Подготовка липидной фибриновой матрицы.**



**Рис. 17. Фиксация матрицы в полости перикарда.**

- на послеоперационном этапе - введение дренажного аспирата интраперикардially на 2 сутки после операции.

Каждая из методик изначально прошла через этап оценки безопасности клинического применения, во время которого 40 пациентам (20 пациентов на первичном этапе разработки методики ЮрЛеон I и 20 пациентов - методики ЮрЛеон II) во время проведения КШ применены предлагаемые методики. Оценены интраоперационные и ранние послеоперационные показатели. Не выявлено осложнений во время проведения операций, связанных с применением методик ЮрЛеон. Проведён анализ воспалительной реакции организма. Полученные данные свидетельствуют о том, что воспалительный ответ после сочетания КШ и стимуляции асептического воспаления в полости перикарда выходит за рамки физиологической воспалительной реакции на хирургическую травму и сопровождается компенсаторной активацией антиперекисных и антипротеолитических механизмов биологической защиты.

Бактериологический анализ показал стерильность раны на всех этапах операции и не выявил признаков инфицирования аспирата, вводимого в полость перикарда.

Проведён инструментальный контроль формирования перикардита посредством выполнения ЭхоКГ в послеоперационном периоде. Выявленный перикардит потребовал дренирования полости перикарда в 2 наблюдениях. У других пациентов признаки перикардита исчезли самостоятельно в отдалённом послеоперационном периоде.

При наблюдении за пациентами в период до года прогрессирование СН не наблюдалось ни у одного из пациентов. ФК стенокардии (CCS) статистически значимо улучшился у всех пациентов. Таким образом, доказана безопасность проводимой методики, выполнен следующий этап исследования для выявления эффективности предлагаемой методики.

В данное исследование было включено 1864 пациента. Проспективно сформированы три группы пациентов. Все они были рандомизированы при поступлении, используя генератор случайных чисел.

I группа (1 опытная,  $n=865$ ) - традиционную хирургическую реваскуляризацию миокарда дополняли методикой ЮрЛеон I;

II группа (контрольная,  $n=865$ ) - выполняли общепринятую хирургическую реваскуляризацию миокарда.

III группа (2 опытная,  $n=134$ ) - традиционную хирургическую реваскуляризацию миокарда дополняли методикой ЮрЛеон II.

Во время КШ, дополненного методиками ЮрЛеон, интраоперационных осложнений, связанных с самой методикой, не отмечено.

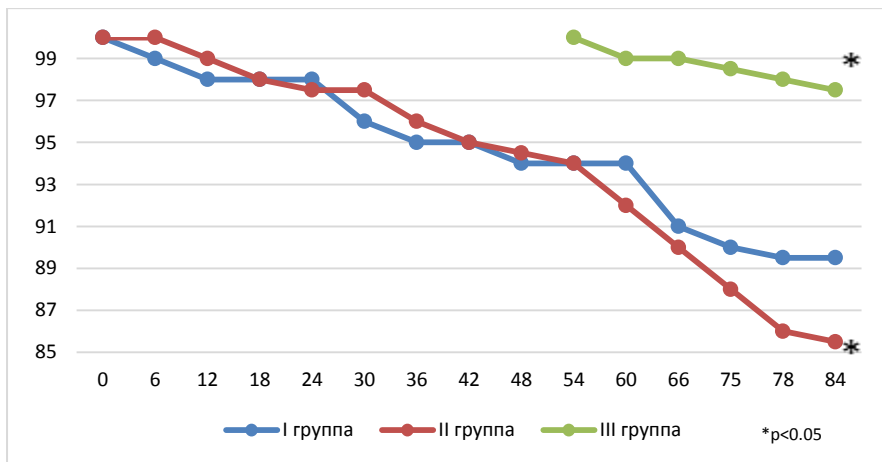
В раннем послеоперационном периоде на госпитальном этапе лечения (длительностью до 10 суток) все выявленные осложнения были разделены на две группы: некардиальные и кардиальные. При анализе некардиальных осложнений отмечено отсутствие значимых различий между группами по большинству показателей ( $p>0,05$ ).

Выявлено, что в группе, где была применена методика ЮрЛеон II, отчётливо прослеживалось уменьшение послеоперационной кровопотери по дренажам и, соответственно, снижение потребности в переливании препаратов крови в послеоперационном периоде. В этой группе не было выполнено ни одной рестернотомии с целью остановки кровотечения, что связано с применяемой методикой – концентрат факторов свёртывания крови и тромбоцитов, который находится в липидно-фибриновой матрице, приводит к ускорению процессов тромбообразования в зоне операции в ближайшем послеоперационном периоде, обуславливая снижение кровоточивости повреждённых тканей и, соответственно, уменьшение отделяемого по дренажам. Таким образом, при подготовке кардиохирургической операции, с прогнозируемой большой кровопотерей (большой объем операции с массивным повреждением тканей в средостенье, наличие предпосылок для кровотечения), необходимо рекомендовать применение

липидно-фибриновой матрицы для таргетного местного лечения нарушений гемостаза, наряду с применением уже известных гемостатических средств.

При анализе респираторных, неврологических осложнений, нарушений функции других органов и систем значимых различий между группами не выявлено.

Проведён анализ выживаемости в период наблюдения до 84 месяцев (в III группе до 30 месяцев). Общая летальность в I группе за этот период составила 10,53% (91 больной), во II группе 14,57% (126 больных), в III группе 2,2% (3 больных). Среди всех причин летальности выявлено преобладание кардиальных причин (развитие ИМ, прогрессирование СН). В I группе она составила за период наблюдения 9,14% (79 больных), во II группе - 12,83% (111 больных), в III группе - 2,2% (3 больных). Таким образом, выявлено значимое увеличение продолжительности жизни в группе пациентов, у которых хирургическая реваскуляризация миокарда была дополнена методикой ЮрЛеон I. Ввиду наблюдения за III группой только до 30 месяцев не представляется возможным статистически оценить разницу между группами в отдалённый период, однако в период до 2 лет в III группе отмечена меньшая летальность, чем в I группе (Рис. 18).



**Рис. 18. Кривая выживаемости (все причины летальности).**

В дальнейшем проведён анализ функциональных резервов миокарда. Анализ динамики изменения ФК стенокардии наглядно показывает статистически достоверное его снижение в отдалённые сроки после операции в группе, где выполнялось КШ, в сочетании с методикой ЮрЛеон I ( $p<0,05$ ), и при наблюдении в течение 2-летнего периода - в III группе ( $p<0,05$ ). В группе, где выполнялось стандартное КШ, показатель снижался в течение первых трёх месяцев, затем наблюдалась отрицательная динамика, что объясняется перенесением ИМ рядом пациентов в этот период (Табл. 1).

**Табл. 1.**

**Изменение функционального класса стенокардии, ФК ( $M\pm m$ ).**

| Группа     | Исходно        | 3 месяца      | 6 месяцев     | 1 год          | 3 года        | 5 лет           | 7 лет          |
|------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|----------------|
| I группа   | 3,5 $\pm$ 0,5  | 1,5 $\pm$ 0,4 | 1,5 $\pm$ 0,5 | 0,6 $\pm$ 0,5  | 0,6 $\pm$ 0,5 | 0,48 $\pm$ 0,52 | 0,16 $\pm$ 0,4 |
| II группа  | 3,6 $\pm$ 0,48 | 1,6 $\pm$ 0,5 | 1,7 $\pm$ 0,5 | 1,2 $\pm$ 0,7  | 0,9 $\pm$ 0,6 | 1,1 $\pm$ 0,4   | 1,1 $\pm$ 0,4  |
| III группа | 3,5 $\pm$ 0,5  | 1,3 $\pm$ 0,5 | 1 $\pm$ 0,5   | 0,53 $\pm$ 0,5 | 0,3 $\pm$ 0,6 | -               | -              |

Проведённый тест 6-минутной ходьбы (Табл. 2) показал, что толерантность к физической нагрузке статистически значимо возрастала в отдалённые сроки в группе, где выполняли КШ в сочетании с методиками ЮрЛеон I и ЮрЛеон II ( $p<0,05$ ).

**Табл. 2.**

**Тест 6-минутной ходьбы, м ( $M\pm m$ ).**

| Группа     | До           | месяцы       |              | годы         |              |              |              |
|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|            |              | 3            | 6            | 1            | 3            | 5            | 7            |
| I группа   | 320 $\pm$ 12 | 347 $\pm$ 14 | 395 $\pm$ 8  | 390 $\pm$ 15 | 392 $\pm$ 18 | 400 $\pm$ 17 | 398 $\pm$ 14 |
| II группа  | 300 $\pm$ 8  | 320 $\pm$ 16 | 340 $\pm$ 13 | 345 $\pm$ 15 | 350 $\pm$ 8  | 352 $\pm$ 16 | 349 $\pm$ 15 |
| III группа | 305 $\pm$ 10 | 330 $\pm$ 19 | 380 $\pm$ 15 | 380 $\pm$ 10 | -            | -            | -            |

Проведена оценка глобальной и региональной сократимости ЛЖ у пациентов в различные сроки после операции. Выявлено, что КШ в комплексе с методиками ЮрЛеон (I и III группы) способствует восстановлению дисфункциональных, но жизнеспособных сегментов ЛЖ (Табл. 3).

**Табл. 3.**

**Параметры ФВ ЛЖ до и после операции, % ( $M \pm m$ ).**

| Показатель/Срок |                 | I группа       | II группа      | III группа     |
|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| ФВ<br>ЛЖ        | До операции     | 53,4 $\pm$ 6,4 | 54,5 $\pm$ 5,9 | 54,9 $\pm$ 5,6 |
|                 | Через 3 месяца  | 55,7 $\pm$ 4,8 | 55,9 $\pm$ 4,5 | 55,9 $\pm$ 4,4 |
|                 | Через 6 месяцев | 56,2 $\pm$ 4,7 | 54,3 $\pm$ 3,5 | 56,9 $\pm$ 3,9 |
|                 | Через 1 год     | 57,4 $\pm$ 4,1 | 55,2 $\pm$ 2,9 | 57,1 $\pm$ 3,7 |
|                 | Через 3 года    | 58,1 $\pm$ 3,9 | 55,2 $\pm$ 2,9 | -              |
|                 | Через 5 лет     | 57,9 $\pm$ 3,8 | 54,1 $\pm$ 3,4 | -              |
|                 | Через 7 лет     | 58,1 $\pm$ 3,9 | 54,3 $\pm$ 3,5 | -              |

При анализе показателей локальной сократимости миокарда до оперативного вмешательства в I группе, среднее количество зон гипокинезии было 1,6 $\pm$ 0,4, а сегментов акинезии - 1,8 $\pm$ 0,4. После операции через две недели количество сегментов гипокинезии незначительно снизилось до 1,3 $\pm$ 0,5 ( $p > 0.05$ ), сегментов акинезии - 1,7 $\pm$ 0,5 ( $p > 0.05$ ). Уже через 6 месяцев после операции зарегистрировали продолжающееся снижение количества сегментов гипокинезии - 0,8 $\pm$ 0,4 ( $p < 0.05$ ), а сегментов акинезии становилось недостоверно меньше - 1,4 $\pm$ 0,2 ( $p > 0.05$ ). Через 12 месяцев после операции количество сегментов гипокинезии уменьшилось до 0,6 $\pm$ 0,2 ( $p < 0.05$ ), а акинезии до 1,0 $\pm$ 0,5 ( $p < 0.05$ ). Через 12 месяцев, 3 года, 5 и 7 лет отметили достоверное уменьшение зон гипокинезии миокарда по сравнению с до- и послеоперационными значениями ( $p < 0.05$ ).

При анализе показателей локальной сократимости миокарда в контрольной группе, где выполнялось изолированное КШ, до оперативного вмешательства количество сегментов гипокинезии составило 1,25 $\pm$ 0,5, сегментов акинезии - 2,2 $\pm$ 0,4. После операции через две недели количество сегментов гипокинезии снизилось до 1,2 $\pm$ 0,6 ( $p > 0.05$ ), а сегменты акинезии оставались на

прежнем уровне -  $2,2 \pm 0,4$  ( $p > 0,05$ ). Через 6 месяцев после операции не отмечено никакой динамики в сторону улучшения или ухудшения сократительной способности миокарда. Через год отмечено увеличение сегментов акинезии до  $2,2 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ) за счёт уменьшения зон гипокинезии. В отдалённом периоде (год и более) не было отмечено никаких изменений сегментарной сократимости миокарда.

В III группе показатели дооперационного нарушения сократимости миокарда ЛЖ были на уровне  $2,1 \pm 0,4$  зоны акинезии и  $1,4 \pm 0,4$  - зоны гипокинезии. Через 3 месяца после операции не было отмечено значимого изменения данных показателей ( $p > 0,05$ ). Положительная динамика отмечалась, начиная с 6 месяцев, со снижением показателей нарушения сократимости ЛЖ до  $1,6 \pm 0,4$  сегментов акинезии и  $0,7 \pm 0,3$  - сегментов гипокинезии ( $p < 0,05$ ). (Табл. 4).

**Табл. 4.**

**Динамика показателей сегментарной сократимости ЛЖ ( $M \pm m$ ).**

| Вид нарушения | Группа     | До операции    | Месяцы        |               | Годы          |               |               |               |
|---------------|------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|               |            |                | 3             | 6             | 1             | 3             | 5             | 7             |
| Акинезия      | I группа   | $1,8 \pm 0,4$  | $1,7 \pm 0,5$ | $1,4 \pm 0,5$ | $1,0 \pm 0,7$ | $1,2 \pm 0,6$ | $1,1 \pm 0,6$ | $1,1 \pm 0,5$ |
|               | II группа  | $2,2 \pm 0,4$  | $2,2 \pm 0,4$ | $2,0 \pm 0,7$ | $2,2 \pm 0,7$ | $2,1 \pm 0,6$ | $2,0 \pm 0,3$ | $2,0 \pm 0,6$ |
|               | III группа | $2,1 \pm 0,4$  | $2,0 \pm 0,4$ | $1,8 \pm 0,6$ | $1,6 \pm 0,4$ | -             | -             | -             |
| Гипокинезия   | I группа   | $1,6 \pm 0,4$  | $1,3 \pm 0,5$ | $0,8 \pm 0,4$ | $0,6 \pm 0,4$ | $0,5 \pm 0,4$ | $0,4 \pm 0,2$ | $0,4 \pm 0,4$ |
|               | II группа  | $1,25 \pm 0,5$ | $1,2 \pm 0,6$ | $1,1 \pm 0,5$ | $0,9 \pm 0,5$ | $1,0 \pm 0,4$ | $0,9 \pm 0,5$ | $0,9 \pm 0,4$ |
|               | III группа | $1,4 \pm 0,4$  | $1,3 \pm 0,4$ | $1,0 \pm 0,5$ | $0,7 \pm 0,3$ | -             | -             | -             |

Таким образом, наблюдается уменьшение зон нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ у всех пациентов, однако более выраженная динамика отмечена у пациентов, которым КШ дополняли методиками ЮрЛеон.

Для оценки перфузии миокарда ЛЖ сердца выполнялась сцинтиграфия миокарда. Улучшение перфузии миокарда по данным СинхроОФЭКТ в 3-х летний период выявлено во всех группах пациентов. Наиболее выраженная положительная динамика была зарегистрирована при нагрузке. При этом у пациентов I группы показатель SSS, свидетельствующий о степени нарушения перфузии при нагрузке, снизился в среднем с 17,4 до 8 баллов ( $p<0,05$ ), а показатель SDS, отражающий выраженность стресс-индуцированной ишемии, с 10,1 до 2 баллов ( $p<0,05$ ). Во II группе пациентов динамика указанных показателей была не столь существенной: SSS и SDS снизились с 20 до 18 и с 10 до 8 баллов, соответственно ( $p>0,05$ ). В III группе отмечено снижение показателя SSS с 18,8 до 9 баллов.

Показатель SRS, отражающий степень нарушения перфузии в покое, в I группе снизился недостоверно в течение первых 3-х лет, а у пациентов II группы даже несколько вырос с 12,8 до 16,5 баллов ( $p<0,05$ ). Такая динамика (хоть и незначительная) данного показателя у пациентов I группы объясняется размером зоны истинно рубцового поражения и восстановлением незначительного количества гибернированного миокарда в постинфарктной зоне. В III группе в течение первых трёх лет SRS недостоверно снизился с 13,5 до 12,6 баллов ( $p>0,05$ ).

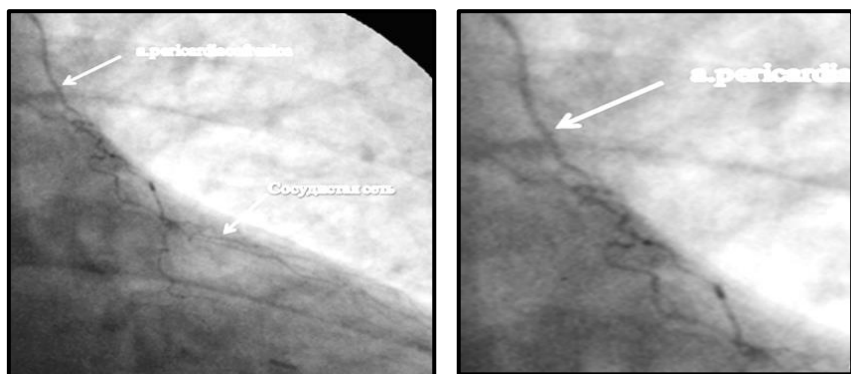
В дальнейшем сравнивали лишь пациентов I и II группы. Через 5 лет и 7 лет наблюдения в I группе показатели нарушения перфузии миокарда значительно снизились ( $p<0,05$ ). Во II группе также отмечена положительная динамика, однако данное снижение было незначимым ( $p>0,05$ ).

Анализ данных синхро-ОФЭКТ по размерам зон поражения миокарда в период наблюдения до 3 лет показал, что у пациентов I группы общий дефект перфузии при нагрузке уменьшился в среднем в 2 раза (51,2%), у пациентов II группы - лишь на 27,5%, а у пациентов III группы - на 49,5%. Эти изменения также свидетельствовали об уменьшении зоны стресс-индуцированной ишемии во всех

группах пациентов с более значимым эффектом у пациентов в группе, где выполняли КШ в сочетании с методиками ЮрЛеон. Кроме того, в I и III группах регистрировалось уменьшение дефекта перфузии в покое на 18,2% и 16%, соответственно, что было связано с восстановлением гибернированного миокарда после реваскуляризации.

Увеличение перфузии миокарда касалось зон, подвергшихся в первую очередь хирургической реваскуляризации либо прилежащих к ним, что привело к улучшению перфузии миокарда и снижению преходящих дефектов перфузии как через 6, 12 месяцев, так и через 3 года, 5 и 7 лет после операции. Установлено, что участки рубцового поражения (слабого накопления радиофармпрепарата), в которых не было выполнено шунтирование хирургическим методом во II группе, не претерпевали изменения в ближайшем и отдалённом послеоперационном периоде. В I же группе прослеживалось улучшение показателей перфузии, особенно в отдалённом послеоперационном периоде (более 3 лет). Сопоставляя результаты до- и послеоперационных сцинтиграмм, установлено, что наиболее высокие показатели улучшения перфузии миокарда после КШ в сочетании с методиками ЮрЛеон получены в зонах, где до операции были выявлены достоверно обратимые дефекты перфузии.

Коронарошунтография выполнена 158 больным в послеоперационном периоде. Она позволила установить, что дополнительные экстракардиальные источники кровоснабжения миокарда формировались у пациентов не ранее, чем через 3 месяца после операции (Рис. 19).



**Рис. 19. Коронарошунтография после КШ, дополненного методикой «ЮрЛеон». Стрелками указаны а. pericardiacophrenica и сосудистая сеть.**

Частота выявления не прямых источников реваскуляризации миокарда была выше в I и III группах, однако, учитывая отсутствие объективных критериев выявления данных сосудов, статистический анализ не проводили.

Отмечена положительная динамика качества жизни у пациентов, которым хирургическая реваскуляризация миокарда была дополнена методикой ЮрЛеон I. Наиболее выраженная динамика прослеживается по шкалам RF, BP, GH, SF и RE ( $p < 0,05$ ). В это же время во II группе отмечена отрицательная динамика по ряду шкал: PF, RP, BP, SF и RE ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, учитывая полученные в ходе проведённого исследования данные, можно сделать заключение о том, что КШ, дополненное методами индукции экстракардиальной реваскуляризации миокарда – безопасный и эффективный метод, улучшающий клинические данные и прогноз. В настоящее время не существует другой альтернативы для применения факторов роста и МСК-ЖТ при хирургическом лечении пациентов с ИБС и диффузным поражением КА, которая бы имела минимальное количество негативных эффектов и, в то же время, давала бы больным реальный шанс на положительный результат терапии.

При этом на основе многолетнего клинико-функционального анализа

прослежена динамика различных жизненно важных клинических, функциональных и гемодинамических показателей у больных ИБС и диффузным поражением венечных артерий после использования методик ЮрЛеон I и ЮрЛеон II. При подходе к лечению пациентов с ИБС важно учитывать всю совокупность структурных процессов, вызванных нарушениями гемодинамики и использовать весь высокотехнологичный потенциал, имеющийся в настоящее время в арсенале кардиохирургических клиник, включая более широкое использование клеточной терапии.

### **Выводы.**

1. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда при его ишемии – это естественный компенсаторный механизм увеличения кровоснабжения миокарда. Как правило, она реализуется через воспалительные процессы (асептической или инфекционной природы), что подтверждается анализом провоспалительных цитокинов у пациентов с асептическим перикардитом после операции (повышение уровней С-реактивного белка, альфа1-антитрипсина, С-реактивного белка, альфа<sub>2</sub>-макроглобулина).
2. Воспроизведение асептического перикардита в эксперименте (ЮрЛеон I), а также применение липидно-фибриновой матрицы (ЮрЛеон II) активируют неопангенез с формированием артериоло-капиллярной сети на модели инфаркта миокарда у животных.
3. Концентрация VEGF в эпикардиальном жире ( $230 \pm 30$  pg/ml) и экссудате из полости перикарда в 1-е сутки после коронарного шунтирования – ( $216 \pm 6,44$  pg/ml), существенно превышает содержание его в плазме крови  $80 \pm 10$  pg/ml ( $p < 0.05$ ). Это позволяет применять их в качестве источников факторов роста сосудов и стимуляции ангиогенеза у пациентов с ИБС. Эпикардиальная ( $12300 \pm 100$  МСК в 1 г) и перикардиальная жировая ткань ( $8400 \pm 150$  МСК в 1 г), как источника аутологичных мезенхимальных стволовых клеток, способных не только дифференцироваться в эндотелиоциты и кардиомиоциты, но и обладающих выраженным паракринным эффектом, более эффективна при хирургическом

лечении пациентов с ИБС, чем применение подкожной жировой ткани ( $6000 \pm 100$  МСК в 1 г).

4. Липидно-фибриновая матрица является депо факторов роста сосудов (концентрация VEGF  $769 \pm 40,44$  pg/ml) и МСК-ЖТ ( $9500 \pm 200$  в г жировой ткани), заключённых в фибриновый остов. Она обеспечивает пролонгированное выделение VEGF и создаёт оптимальные условия для неоангиогенеза в полости перикарда. Кроме этого, её применение способствует уменьшению кровопотери на 49% ( $p < 0.05$ ).

5. Клинический эффект при комплексном лечении этой категории больных развивается через 4-6 месяцев после операции (ФК стенокардии снижается с  $3,5 \pm 0,5$  в I группе до  $1,5 \pm 0,4$  и с  $3,5 \pm 0,5$  в III группе до  $1 \pm 0,5$  ( $p < 0.05$ ), улучшаются результаты теста 6-ти минутной ходьбы с  $320 \pm 19$  в I группе до  $398 \pm 18$ , и с  $305 \pm 15$  в III группе до  $390 \pm 8$  ( $p < 0.05$ ).

6. Методики стимуляции экстракардиального ангиогенеза улучшают сократимость миокарда по данным ЭхоКГ (снижение количества сегментов акинезии на 39% в I группе, на 11% в 3 группе ( $p < 0.05$ ), сегментов гипокинезии на 78% в I группе, на 61% в 3 группе ( $p < 0.05$ ). В группе с изолированным коронарным шунтированием динамика не столь существенна (снижение количества сегментов акинезии на 11%, сегментов гипокинезии на 50% ( $p < 0.05$ ). Перфузия миокарда по данным СинхроОФЭКТ повышалась значимо в сравнении с исходными значениями в группах пациентов, где была применена предлагаемая программа лечения (снижение показателей SSS и SDS, общего дефекта перфузии при нагрузке, зоны стресс-индуцированной ишемии,  $p < 0.05$ ). Во 2 группе пациентов в отдалённом периоде (от 1 года до 7 лет) не выявлено значимой положительной динамики исследуемых показателей ( $p > 0.05$ ).

7. Методики ЮрЛеон улучшают основные показатели качества жизни: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (на 35%), физическое функционирование (на 39%), интенсивность боли (снижение на 46%), повседневной деятельности и социального функционирования (на 28%), вне

зависимости от исходной степени выраженности нарушений ( $p < 0.05$ ). В группе пациентов, перенёсших изолированное коронарное шунтирование, динамика этих показателей была незначимой (улучшение на 14, 18, 19 и 20%, соответственно) в поздний послеоперационный период (более 2 лет) ( $p > 0.05$ ).

8. Наиболее эффективной методикой активации неоангиогенеза при операции на открытом сердце является абразивная обработка перикарда и эпикарда (основной компонент методик ЮрЛеон). Применение специальной абразивной перчатки обеспечивает слущивание до 60% мезотелиальных клеток, что в дальнейшем увеличивает адгезивные свойства (на 30%), не повышая риск фиброза.

9. Комплексная реваскуляризация миокарда со стимуляцией экстракардиального ангиогенеза (методики ЮрЛеон I и II) является безопасной и эффективной программой лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла; позволила снизить количество повторных коронарных вмешательств в группах пациентов, обращающихся за медицинской помощью и летальность в сравнении с группой изолированного коронарного шунтирования при более чем 7-летнем наблюдении.

### **Практические рекомендации.**

1. При лечении больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла целесообразно использовать комплексную реваскуляризацию миокарда со стимуляцией экстракардиального ангиогенеза (методики ЮрЛеон I и II).

2. Методика ЮрЛеон I заключается в проведении во время операции коронарного шунтирования механической обработки эпикарда и перикарда с целью их десквамации (использование абразивной перчатки и скальпеля). В послеоперационном периоде собирается стерильный дренажный экссудат из полости перикарда, который центрифугируется (10 мин. При 1000 об/мин., при  $g = 15$  центрифуги). 50-100 мл центрифугата вводится интраперикардиально на 2 суток после операции при удалении дренажей.

3. Отличие методики ЮрЛеон II заключается в дополнительной подготовке липидно-фибриновой матрицы, которую следует размещать в полости перикарда во время операции коронарного шунтирования.
4. Для получения липидно-фибриновой матрицы следует центрифугировать кровь для отделения слоя плазмы, богатого тромбоцитами (12 мин. при 1500 об/мин., при  $g=15$  центрифуги), добавить измельчённую перикардальную жировую ткань для создания гомогенной структуры и активировать полученный раствор 10%  $\text{CaCl}_2$  в концентрации 100-200 мг/мл для осаждения фибрина.
5. При подготовке кардиохирургической операции с прогнозируемой большой кровопотерей целесообразно применять липидно-фибриновую матрицу для таргетного местного лечения нарушений гемостаза.
6. Тщательно подобранная медикаментозная терапия и динамическое наблюдение имеет особое значение, так как эффект экстракардиальной реваскуляризации миокарда после применения методик ЮрЛеон I и II наступает в течение 4-6 месяцев после проведённой операции.
7. Абразивная обработка эпикарда и перикарда при коронарном шунтировании показана с целью индукции асептического воспаления и стимуляции неоангиогенеза в послеоперационном периоде.
8. При лечении пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла целесообразно применять эпи- и перикардальную жировую ткань, а также экссудат из полости перикарда, полученный на 1 сутки после открытой реваскуляризации миокарда, для создания депо факторов роста и мезенхимальных стволовых клеток.
9. Модель стимуляции неоангиогенеза *in vivo* при лечении экспериментального инфаркта миокарда адекватна для изучения особенностей экстракардиальной реваскуляризации миокарда у лабораторных животных из околосердечных источников.

## Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

### I. Статьи в рецензируемых научных изданиях:

1. **Борщев Г.Г.** Экстракардиальная реваскуляризации миокарда при диффузном поражении коронарного русла, как компонент комплексного лечения больных ИБС /Шевченко Ю.Л., Симоненко В.Б., **Борщев Г.Г.**// Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 992-1000.
2. **Борщев Г.Г.** Исследование фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИБС, которым выполняется операция коронарного шунтирования /Шевченко Ю.Л., **Борщев Г.Г.**, Фомина В.С., Ким К.Ф.// Гены и клетки. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 68-71. DOI: 10.23868/201903009
3. **Борщев Г.Г.** Роль экстра- и интракардиального коллатерального кровообращения у пациентов с хронической формой ИБС /Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г., **Борщев Г.Г.**, Литвинов А.А.// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 10-18. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.77.39.002
4. **Борщев Г.Г.** Стимуляция ангиогенеза эндогенными факторами роста /Шевченко Ю.Л., **Борщев Г.Г.**// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 96-103. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.73.55.022
5. **Борщев Г.Г.** Фармакологическая профилактика делирия в кардиохирургии /Шевченко Ю.Л., Гороховатский Ю.И., Замятин М.Н., Седракан А.Р., Вахляев А.В., **Борщев Г.Г.**// Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 6. – С. 54-58. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-6-54-58
6. **Борщев Г.Г.** Значение витаминов в ангиогенезе /Шевченко Ю.Л., **Борщев Г.Г.** // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 103-109. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.70.46.023
7. **Борщев Г.Г.** Профилактика делирия в кардиохирургии /Гороховатский Ю.И., Замятин М.Н., Седракан А.Р., Вахляев А.В., **Борщев Г.Г.**// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11,

№ 2. – С. 9-15.

8. **Борщев Г.Г.** Коронарное шунтирование у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 114-119.

9. **Борщев Г.Г.** Анализ нарушений сердечной деятельности и общего кровообращения при коронарном шунтировании без ИК у пациентов с повышенным хирургическим риском /Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., **Борщев Г.Г.**// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 6-12.

10. **Борщев Г.Г.** Робот-ассистированная кардиохирургия - история, реалии, перспективы /Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., **Борщев Г.Г.**// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 111-113.

11. **Борщев Г.Г.** Экстравазальная реваскуляризация миокарда в комплексном лечении пациентов с ИБС: исторические предпосылки и современные реалии // Медицинский вестник Юга России – 2015, № 2. – С. 4-8. DOI: 10.21886/2219-8075-2015-2-4-8

12. **Борщев Г.Г.** Отдаленные результаты операции коронарного шунтирования без ИК у пациентов с ИБС при выполнении разного объема реваскуляризации Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Вахромеева М.Н., **Борщев Г.Г.**, Денисенко-Канкия Е.И.// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 9-14.

13. **Борщев Г.Г.** Робот-ассистированная реваскуляризация миокарда у пациента с ИБС /Шевченко Ю.Л., **Борщев Г.Г.**, Федотов П.А.// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 138-140.

14. **Борщев Г.Г.** Трудности выбора объема реваскуляризации при лечении ишемической болезни сердца у пациента с высоким риском /Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Батрашов В.А., Вахромеева М.Н., **Борщев Г.Г.**// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 134-

## II. Публикации в других изданиях:

15. **Борщев Г.Г.** Комплексный подход при реваскуляризации миокарда у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла с применением методик стимуляции экстракардиального ангионеогенеза /Шевченко Ю.Л., **Борщев Г.Г.**// Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: сб. ст. по материалам XXIV Международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования». – № 6(22). – М., Изд. «Интернаука», 2019 – С. 90-99.
16. **Борщев Г.Г.** Комплексная хирургическая реваскуляризация миокарда у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла /Шевченко Ю.Л., **Борщев Г.Г.**// Инновационные подходы в современной науке: сб. ст. по материалам XLVI Международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке». – № 10(46). Часть 1. – М., Изд. «Интернаука», 2019. – С. 45-53.
17. **Borshchev G.G.** Hybrid extramyocardial cardiac muscle revascularization in patients with coronary heart disease and diffuse coronary artery obstruction /Shevchenko Y.L., **Borshchev G.G.** // Materials of the International Conference “Scientific research of the SCO countries: synergy and integration” February 11-12, 2019. Beijing, PRC. Part 4: Participants’ reports in English – p. 140-148.
18. **Борщев Г.Г.** Реакция микроциркуляторного русла сердца и кожных покровов на экспериментальный ишемический некроз миокарда на фоне гипертрофии у кроликов /Халепов О.В., Молотков О.В., Брындин С.В., Баженов С.М., Афанасенкова Т.Е., Мамадалиев Д.М., **Борщев Г.Г.**, Терехов А.Д., Кузнецов А.А.// Смоленский медицинский альманах 2018. - № 4. – С. 127-132.
19. **Борщев Г.Г.** Применение факторов роста эндотелия и мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани для стимуляции неоангиогенеза при экспериментальном моделировании острого инфаркта миокарда /Шевченко Ю.Л., Гудымович В.Г., **Борщев Г.Г.**, Мамадалиев Д.М., Халепов О.В., Молотков О.В.,

Брындин С.В. // Смоленский медицинский альманах 2018. - № 4. – С. 136-139..

20. **Борщев Г.Г.** Стимуляция неоангиогенеза при экспериментальном моделировании острого инфаркта миокарда /Шевченко Ю.Л., Гудымович В.Г., **Борщев Г.Г.**, Мамадалиев Д.М., Халепо О.В., Молотков О.В., Брындин С.В.// Смоленский медицинский альманах 2018. - № 4. – С. 139-141.

21. **Борщев Г.Г.** Анализ нарушений сердечной деятельности и общего кровообращения при коронарном шунтировании без ИК у исходно тяжелобольных ИБС /Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., **Борщев Г.Г.**, Башилов С.А.// Бюллетень XIX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов (Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им НЦССХ им. А.Н. Бакулева) 2015. - Т.16, № 3. – С. 49.

22. **Борщев Г.Г.** Особенности раннего послеоперационного периода у пациентов с повышенным хирургическим риском, перенесшим коронарное шунтирование без ИК /Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., **Борщев Г.Г.**, Бозиев З.Н.// Бюллетень XIX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов (Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им НЦССХ им. А.Н. Бакулева) - 2015. - Т.16, № 3. – С. 49.

23. **Борщев Г.Г.** Результаты коронарного шунтирования без ИК у пациентов с повышенным хирургическим риском /Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., **Борщев Г.Г.**, Асташев П.Е., Федотов П.А.// Бюллетень XIX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов (Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им НЦССХ им. А.Н. Бакулева) - 2015. - Т.16, № 3. – С. 43.

24. **Борщев Г.Г.** Эхокардиографическая оценка функционального состояния миокарда у больных ИБС с повышенным риском в поздние сроки после операции коронарного шунтирования без ИК /Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Волкова Л.В., **Борщев Г.Г.** // Бюллетень XIX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов (Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им НЦССХ им. А.Н. Бакулева)- 2015. - Т.16, № 3. – С. 49.

25. **Борщев Г.Г.** Динамика скintiграфических показателей сократительной функции миокарда при хирургическом лечении больных ИБС с повышенным хирургическим риском /Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Вахромеева М.Н., **Борщев**

Г.Г., Денисенко-Канкия Е.И.// Бюллетень XX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов (Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им НЦССХ им. А.Н. Бакулева) - 2015. - Т.16, № 3. – С. 49.

26. **Борщев Г.Г.** Отдаленные результаты операции коронарного шунтирования без ИК у пациентов с ИБС и повышенным хирургическим риском при выполнении разного объема реваскуляризации /Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Вахромеева М.Н., **Борщев Г.Г.**, Денисенко-Канкия Е.И.// Бюллетень XXI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов (Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им НЦССХ им. А.Н. Бакулева). - 2015. - Т.16, № 6. – С. 75.

27. **Борщев Г.Г.** Качество жизни и функциональный класс стенокардии при хирургическом лечении больных ИБС с повышенным хирургическим риском /Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., **Борщев Г.Г.** // Бюллетень XXI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов (Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им НЦССХ им. А.Н. Бакулева) - 2015. - Т.16, № 6. – С. 75.

28. **Борщев Г.Г.** Применение роботизированного комплекса Da Vinci при лечении ишемической болезни сердца /Шевченко Ю.Л., **Борщев Г.Г.**, Федотов П.А.// Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Хирургия - XXI век: соединяя традиции и инновации» (Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова) – 2016. – С 171-172.

29. **Борщев Г.Г.** Функциональный класс стенокардии и качество жизни при хирургическом лечении больных ИБС с повышенным хирургическим риском /Попов Л.В., **Борщев Г.Г.**, Асташев П.Е., Чернявин М.П.// Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Хирургия - XXI век: соединяя традиции и инновации» (Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова) – 2016. – С 114.

30. **Борщев Г.Г.** Анализ отдалённых результатов при коронарном шунтировании без ИК у исходно тяжелобольных ИБС при разном объёме реваскуляризации /Попов Л.В., Вахромеева М.Н., **Борщев Г.Г.**, Денисенко-Канкия Е.И.// Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Хирургия

- XXI век: соединяя традиции и инновации» (Национальный медико-хирургический центр им. Н.И Пирогова) – 2016. – С 114.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД - артериальное давление

ВТК – ветвь тупого края левой коронарной артерии

ДИ – доверительный интервал

ЗБВ – задняя боковая ветвь правой коронарной артерии

ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь правой коронарной артерии

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИК - искусственное кровообращение

ИМ - инфаркт миокарда

ИМА – интермедиальная артерия

КЖ – качество жизни

КШ - коронарное шунтирование

КШГ - коронарошунтография

ЛЖ - левый желудочек

ЛКА - левая коронарная артерия

МСК – мезенхимальные стволовые клетки

МСК-ЖТ – мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани

ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии

ПКА - правая коронарная артерия

ПМЖА - передняя межжелудочковая артерия

МСК - мезенхимные стволовые клетки

МСК-ЖТ - мезенхимные стволовые клетки жировой ткани

РМ - реваскуляризация миокарда

Синхро-ОФЭКТ - синхронизированная с электрокардиограммой однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК - функциональный класс

ЭКГ - электрокардиография, электрокардиограмма

ЭхоКГ - эхокардиография

BP (bodily pain) – интенсивность боли

VEGF – (Vascular endothelial growth factor) - фактор роста эндотелия сосудов

GH (general Health) – общее состояние здоровья

МН (mental Health) – психическое здоровье

PF (physical Functioning) – физическое функционирование

RE (role-Emotional) – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

RP (role-Physical Functioning) – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

SF (social Functioning) – социальное функционирование

VT (vitality) – жизненная активность