

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ВАХРАМЕЕВА АНАСТАСИЯ ЮРЬЕВНА

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИБС С
ДИФфуЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА:
ИНФОРМАТИВНОСТЬ РАДИОНУКЛИДНЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА

Специальность: 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Шевченко Юрий Леонидович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение	7
Глава I Проблема хирургического лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла.....	15
1.1. Ишемическая болезнь сердца: актуальность, методы лечения.....	15
1.2. Эволюция методов реваскуляризации миокарда.....	17
1.3. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация.....	21
1.4. Терапевтический ангиогенез.....	24
1.5. Стволовые клетки в лечении пациентов с ИБС.....	37
1.6. Методика хирургической стимуляции экстракардиальной васкуляризации.....	42
1.7. Определение жизнеспособности миокарда у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла.....	43
1.7.1. Эхокардиография.....	49
1.7.2. Методы ядерной диагностики.....	52
1.7.3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография.....	53
1.7.4. Позитронно-эмиссионная томография.....	57
1.7.5. Магнитно-резонансная томография.....	59
1.8. Определение симпатической иннервации сердца.....	61
Глава II Материал и методы исследования.....	65
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	65
2.2. Методы исследования.....	72
2.2.1. Анкеты качества жизни SF-36.....	72
2.2.2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, синхронизированная с ЭКГ.....	75
2.2.3. Селективная коронарография.....	86
2.2.4. Коронаро-сцинтиграфическая оценка полярных диаграмм..	86

2.2.5.	Электрокардиография.....	87
2.2.6.	Эхокардиография.....	87
2.2.7.	Статистический анализ.....	89
Глава III	Развитие методики стимуляции экстракардиального неоангиогенеза.....	90
3.1.	Методика ЮрЛеон I.....	91
3.2.	Методика ЮрЛеон II.....	94
3.3.	Методика ЮрЛеон III.....	96
Глава IV	Клинико-инструментальные параллели при анализе результатов хирургического лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла.....	100
Глава V	Радионуклидная диагностика перфузии и функции миокарда ЛЖ до и после реваскуляризации.....	114
5.1.	Общие перфузионные показатели исходно и в различные сроки после реваскуляризации.....	114
5.2.	Динамика сегментарных показателей перфузии миокарда ЛЖ.....	118
5.3.	Распределение нормальных и гипоперфузируемых сегментов до и после хирургической реваскуляризации.....	128
5.4.	Динамика регионального систолического утолщения исходно и после реваскуляризации.....	135
Глава VI	Диагностика жизнеспособного гибернированного миокарда до операции и оценка динамики его восстановления после реваскуляризации.....	157
Глава VII	Роль и значение радионуклидных методов диагностики в хирургии ИБС при диффузном поражении коронарного русла.....	174
Заключение.....		187
Выводы		193

Практические рекомендации.....	195
Список литературы.....	197

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ	– аорто-коронарное шунтирование
АФ	– ангиогенный фактор
БПВ	– большая подкожная вена
ВГА	– внутренняя грудная артерия
ВСС	– внезапная сердечная смерть
ВТК	– ветвь тупого края
ВЭМ	– велоэргометрия
ДВ	– диагональная ветвь
ДП	– дефект перфузии
ЗБВ	– задне-боковая ветвь
ЗМЖВ	– задняя межжелудочковая ветвь
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИК	– искусственное кровообращение
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМР	– интегрированные методы реваскуляризации
КА	– коронарные артерии
КАГ	– коронароангиография
КДО	– конечный диастолический объем
КЖ	– качество жизни
КСО	– конечный систолический объем
КШ	– коронарное шунтирование
ЛА	– лучевая артерия
лВГА	– левая внутренняя грудная артерия
ЛЖ	– левый желудочек
МЖП	– межжелудочковая перегородка
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСК	– мезенхимальные стволовые клетки
МСК-ЖТ	– мезенхимальные стволовые клетки из жировой ткани
МФА	– мультифокальный атеросклероз

ОВ – огибающая ветвь

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

ПТ – порог толерантности

ПФС – перфузионно-функциональное соотношение

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РФП – радиофармпрепарат

Синхро-ОФЭКТ – синхронизированная с ЭКГ однофотонная эмиссионная компьютерная томография

СН – сердечная недостаточность

Стресс-ЭхоКГ – нагрузочная эхокардиография

СУМ – систолическое утолщение миокарда

ТД – тканевая доплерография

ТМЛР – трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

ФК – функциональный класс

ФР – фактор роста

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ANP (Atrial Natriuretic Peptide) – предсердный натрийуретический пептид

BNP (Brain Natriuretic Peptide) – мозговой натрийуретический пептид

ССС – канадская классификация стенокардии

FGF (fibroblast growth factor) – фактор роста фибробластов

VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время остается ведущей причиной заболеваемости и смертности в России и во всем мире (Шляхто Е.В. и соавт., 2015; Knuuti J. et al., 2019; Tsao C.W. et al., 2022). В 2022 году общая заболеваемость ИБС среди взрослого населения в РФ составила 6517,9 случаев на 100 тыс. населения. Несмотря на целый комплекс мероприятий по улучшению доступности и качества медицинской помощи, очень высокими остаются показатели больничной летальности - 1,2-2,4%, при этом стоит отметить, что, примерно, 40% больных умирают в трудоспособном возрасте (Карпов Ю.А. и соавт., 2015; Бокерия Л.А. и соавт., 2023). В условиях все более стареющего населения и растущих расходов на здравоохранение во всем мире крайне важно сосредоточиться на поиске эффективных стратегий лечения больных ИБС, которые повлияют не только на уменьшение экономических затрат на последующую реабилитацию, но и на улучшение качества, увеличение продолжительности жизни, на общее благосостояние населения (Драпкина О.М. и соавт., 2021; Piepoli M.F. et al., 2020).

Оптимальная медикаментозная терапия, хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у пациентов с ИБС направлены на снижение риска смерти и повышение качества жизни. Учитывая широкую распространенность заболевания с высокой долей летальности и инвалидизации населения, увеличение количества операций и оптимизация тактики лечения является крайне актуальным вопросом в настоящее время (Шевченко Ю.Л. и соавт., 2020 - 2023; Hardiman S.C. et al., 2022). По данным НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России в 2022 году количество операций коронарного шунтирования составило 35458, а эндоваскулярных – 239070 случаев, что на 5,4% и 6,2% больше, чем в предыдущем году, соответственно, однако в целом результаты лечения таких больных остаются неудовлетворительными (Бокерия Л.А. и соавт., 2023).

Несмотря на то, что коронарография является «золотым стандартом» диагностики наличия и тяжести атеросклеротических изменений венечного русла у пациентов с ИБС, различные неинвазивные методы визуализации обеспечивают высокую чувствительность и специфичность для диагностики и стратификации риска осложнений, а также расширяют возможности выбора различной тактики реваскуляризации (Li D.L. et al., 2021).

У пациентов с ИБС перед реваскуляризацией необходима точная дифференциальная оценка состояния миокарда левого желудочка (ишемия, гибернация, станнинг, рубец), которая может быть достигнута с помощью проведения сцинтиграфии миокарда – это важный этап обследования пациентов для определения тактики лечения, выбора объема операции, прогнозирования восстановления сократительной способности сердца и тем самым улучшения результатов лечения таких больных (Kloner R.A. et al., 2020).

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) или радионуклидная томография - является ведущим методом, позволяющим оценить перфузию миокарда. Многолетний опыт работы с ОФЭКТ способствовал получению обширных данных, демонстрирующих ее значимую прогностическую роль у таких пациентов (Вахромеева М.Н. и соавт., 2003 - 2020). Синхронизация записи ОФЭКТ с электрокардиограммой пациента позволяет без дополнительных временных и финансовых затрат, не увеличивая лучевую нагрузку на пациента, получить целый комплекс диагностической информации относительно не только показателей перфузии миокарда, но и параметров сократительной функции левого желудочка (Germano G. et al., 1997; White M. et al., 1998; Fujii H. et al., 2004). Такая одновременная комплексная оценка перфузии и контрактильной функции миокарда существенно повышает диагностические возможности и ценность исследования, как в диагностике стенозирующего поражения коронарных артерий, так и оценке жизнеспособности миокарда (Шурупова И.В. и соавт., 2003; Аншелес А.А. и соавт., 2021).

В последнее время растет количество пациентов с тяжелым диффузным поражением коронарного русла, у которых результаты реваскуляризации остаются неудовлетворительными, а риск повторных вмешательств и осложнений как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде значительно увеличивается (Шевченко Ю.Л. и соавт., 2007 - 2021; Акчурина Р.С. и соавт., 2021). Пациенты с диффузным поражением венечных артерий часто расцениваются как неоперабельные, и частота отказов от хирургического вмешательства достигает по разным данным – 6 - 12% (Бозов Е.А. и соавт., 2024; Williams B. et al., 2010). По некоторым исследованиям летальность в этой группе в течение года составляет 3,9%, а в течение 5 лет – 17,5-37% (Cavender M.A. et al., 2009; Henry T.D. et al., 2013; Lozano I. et al., 2015).

Остается ряд нерешенных вопросов как относительно диагностической стратегии, так и лечебной тактики у такой категории больных. При множественном диффузном стенотическом изменении коронарных артерий (КА) выбор метода реваскуляризации может зависеть от определения функциональной значимости каждого поражения, что на практике является сложно выполнимой задачей. Поэтому разработка и внедрение в клинику подходов и методов, предоставляющих возможность дифференциально и более точно определять участки венечного русла, ответственные за повреждение сегментов миокарда, которые еще потенциально жизнеспособны, особенно актуальны в настоящее время (Бубнов Д.С. и соавт., 2023).

Оценка жизнеспособности миокарда остается распространенной и клинически значимой проблемой и играет важную роль в определении показаний к реваскуляризации. Решение о варианте вмешательства должно основываться не только на клиническом статусе пациента, коронарной анатомии, глобальной и локальной сократительной способности левого желудочка, но и на наличии, а также объеме жизнеспособного миокарда, поскольку пренебрежение этими исследованиями напрямую связано с

высокой летальностью и осложнениями в периоперационном периоде (Вахромеева М.Н. и соавт., 2018; Rahimtoola S.H. et al., 1999).

Исследования применения факторов роста сосудов, новых методов стимуляции экстракардиального кровоснабжения миокарда, трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации открыли новые возможности лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла, и в то же время особенно жестко поставили вопросы выбора тактики реваскуляризации и определения достаточного объема операции (Шевченко Ю.Л. и соавт., 2008 – 2021; Борщев Г.Г. и соавт., 2019 - 2023; Бокерия Л.А. и соавт., 2002 - 2019; Seiler C. et al., 2010). Поэтому необходимо проведение исследований комплексного анализа перфузии и функции миокарда, заложенного в основу обработки изображений при радионуклидной томографии, в комбинации с разработанными коронаро-сцинтиграфическими схемами для выполнения в последующем необходимого объема реваскуляризации миокарда с целью улучшения результатов лечения пациентов с ИБС и диффузным многососудистым поражением коронарного русла.

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла на основании комплексного анализа перфузии и функции миокарда ЛЖ с помощью радионуклидных методов.

Задачи исследования:

1. Провести комплексную оценку показателей перфузии и сегментарного систолического утолщения миокарда ЛЖ у больных ИБС после применения методики ЮрЛеон в ранние и отдаленные сроки после операции.
2. Проанализировать динамику показателей перфузии и сегментарного систолического утолщения миокарда ЛЖ у больных ИБС после ТМЛР в ранние и отдаленные сроки после операции.

3. Оценить динамику показателей перфузии и сегментарного систолического утолщения миокарда ЛЖ у больных ИБС с сочетанным применением ТМЛР и ангиогенного фактора α -ESGF в ранние и отдаленные сроки после операции.
4. Сопоставить показатели перфузии и сегментарного систолического утолщения миокарда ЛЖ у больных ИБС после применения различных альтернативных технологий реваскуляризации миокарда: ЮрЛеон, ТМЛР, ТМЛР с ангиогенным фактором и сравнить их с результатами контрольной группы (изолированное АКШ).
5. Определить прогностические критерии функционального восстановления гибернированного миокарда после хирургической реваскуляризации.

Научная новизна и практическая значимость

Дополнение коронарного шунтирования различными методами непрямой реваскуляризации миокарда в настоящее время позволяет улучшить результаты лечения пациентов с ИБС. Это особенно важно для больных с диффузным поражением коронарных артерий, у которых традиционные методы лечения пока неэффективны, а выполнение полной прямой реваскуляризации не представляется возможным. Впервые в отечественной клинической практике изучены изменения показателей перфузии и сократимости миокарда по данным сцинтиграфии в различные сроки после комплексной хирургической реваскуляризации с применением различных альтернативных методик: ЮрЛеон, изолированной трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации и ТМЛР в сочетании с введением ангиогенного фактора роста. Проведено сравнение эффективности их выполнения. Отмечены прогностические критерии функционального восстановления гибернированного миокарда после операции – это играет значимую роль в определении тактики лечения и планировании комплексной реваскуляризации с использованием различных методик, что может стать ключом к успешному лечению пациентов с

диффузным поражением коронарного русла.

Впервые в отечественной медицине на большом клиническом материале изучены возможности синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖ, показана диагностическая ценность и целесообразность метода, сопоставлены результаты оценки показателей перфузии и регионального систолического утолщения миокарда ЛЖ до и после хирургического лечения с применением не прямых методов реваскуляризации миокарда: ЮрЛеон, ТМЛР, ТМЛР, в сочетании ангиогенным фактором и контрольной группой (изолированное АКШ).

Практическая значимость работы. Результаты диссертационного исследования могут быть рекомендованы для использования в клинической практике врачей кардиологов и кардиохирургов с целью оптимизации тактики лечения больных с ИБС и диффузным поражением коронарного русла, и улучшения результатов реваскуляризации миокарда, в радиодиагностических отделениях, занимающихся изучением перфузии и сократительной функции левого желудочка сердца. Полученные результаты нашли применение в педагогическом процессе: определены методические особенности и клинико-диагностическое значение Синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖ в учебном процессе на кафедрах грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсами рентгенэндоваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций; внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Материалы диссертации используются в лекциях и практических занятиях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При планировании пациентов с ИБС на хирургическое лечение с диффузным поражением коронарного русла и применением ИМР миокарда ЛЖ целесообразно проводить синхро-ОФЭКТ миокарда для уточнения локализации зоны поражения миокарда и определения характера его поражения.

2. Для улучшения результатов лечения больных ИБС с диффузным поражением КА операция АКШ может быть дополнена непрямыми методами реваскуляризации миокарда.

3. Комплексная оценка показателей перфузии и регионального систолического утолщения миокарда при синхро-ОФЭКТ миокарда в большинстве случаев позволяет верифицировать жизнеспособный миокард.

4. Синхро-ОФЭКТ миокарда позволяет оценить динамику процессов, происходящих в жизнеспособном миокарде после хирургической реваскуляризации с применением ИМР.

Апробация и реализация работы

Полученные результаты перфузии и функции миокарда ЛЖ используются в учебном процессе на кафедре грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, в лечении пациентов отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Основные материалы диссертации доложены XX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015), XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015), Всероссийском Конгрессе с международным участием «Хирургия XXI век: 16 соединяя традиции и инновации» (Москва, 2016), X конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2016», IV Международном конгрессе «Кардиоторакальная радиология-2016», XXIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2017), XXI Ежегодной сессии ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2017), XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2018), XXV ежегодном съезде сердечно-сосудистых хирургов научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН (Москва, 2019), XLVI Международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке» (Москва, 2019), Ежегодной Сессии XXVII Всероссийского съезда сердечно-

сосудистых хирургов (Москва, 2021), Ежегодной Сессии XXIX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2023), XXVII Ежегодной Сессии «НМИЦ ССХ им.А.Н.Бакулева» с Всероссийской конференцией молодых ученых и I Всероссийский кардиохирургический саммит (Москва, 2024), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2024» и 64-я сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва, 2024), VII Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2024), XXVI Московском Международном Конгрессе по рентгенэндоваскулярной хирургии (Москва, 2024), Международном конгрессе «От науки к практике в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии».

Личный вклад соискателя. Автор разработала дизайн исследования, собирала и изучала литературу по теме исследования. Проанализированы данные клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования пациентов и материалы историй болезни. Автор самостоятельно выполнила и интерпретировала результаты синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖ. Полученные результаты статистически обработаны и использованы при подготовке и оформлении научных статей, в докладах на научно-практических конференциях.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 37 печатная научная работа, из них 29 – в рецензируемых изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 233 страницах печатного текста, иллюстрирована 35 таблицами, 48 рисунками; состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 322 источников, из них 72 отечественных и 250 иностранных.

ГЛАВА I. ПРОБЛЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИБС С ДИФфуЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Ишемическая болезнь сердца: актуальность, методы лечения

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время остается одной из самых значимых проблем современной медицины. В мире достигнуты большие успехи в плане профилактики и лечения, что привело к снижению смертности после инфаркта миокарда (ИМ). Однако сопровождающая ИМ сердечная недостаточность (СН) среди населения в развитых странах составляет 1-2% , а внезапная сердечная смерть (ВСС) в настоящее время достигает 5,6%, от 53 до 95,9 случаев на 100 тысяч населения [40]. Несмотря на медикаментозную терапию и применение различных хирургических методов лечения пациентов с ИБС, в том числе и с осложненными ее формами, 5-летняя выживаемость по данным разных авторов колеблется от 25% до 69%. Причина этого кроется в исходной тяжести состояния пациентов с осложненной формой ИБС, наличием жизнеугрожающих нарушений ритма, повторных ИМ, диффузным поражением коронарного русла.

В настоящее время в лечении коронарного атеросклероза «золотым стандартом» считаются чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ) [191]. Внедрение в клинику эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях и стентов с лекарственным покрытием уменьшило количество открытых операций на сердце в развитых странах в среднем на 35% [87].

По данным Национального научно-практического центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева к 2018 году выполнено 232 открытых операций на коронарных артериях (КА), а эндоваскулярных – 1478 на 1 млн. граждан [20]. Многочисленные исследования показывают преимущество использования хирургических методов лечения в сочетании с медикаментозной терапией в отличие от лечения только

фармакологическими методами. Рандомизированное контролируемое исследование MASS II сравнения исходов лечения больных ИБС различными методами (хирургическими, чрескожными вмешательствами, терапевтическими) показало преимущество выполнения КШ, которое заключается в снижении рецидивов стенокардии, (ИМ) и смерти в десятилетней перспективе [163]. Исследование «ISCHEMIA» включало 5179 пациентов, разделенных на две группы: первой группе выполнялась прямая реваскуляризация миокарда в сочетании с медикаментозной терапией, второй – только медикаментозное лечение. По итогам исследования через пять лет не было обнаружено существенных различий в частоте летальных исходов, инфарктов миокарда и госпитализаций из-за дестабилизации состояния между группами. Однако, в группе пациентов, которым выполняли прямую реваскуляризацию миокарда, было зафиксировано меньшее количество спонтанных инфарктов и повторных госпитализаций [157; 293].

В последнее время кардиохирурги все чаще сталкиваются с тяжелыми случаями диффузного поражения коронарного русла, где результаты эндоваскулярных методов и коронарного шунтирования оказываются неудовлетворительными, а вероятность повторных вмешательств возрастает. Лечение таких пациентов стало отдельной задачей [16–18; 50; 51]. Приблизительно в 25-30% случаев диаметр коронарных сосудов недостаточен для эффективного шунтирования [26; 36]. Установлено, что диффузное дистальное изменение артерий негативно влияет на результаты операции [1]. Также сложной является проблема эффективного лечения пациентов, нуждающихся в повторных эндоваскулярных вмешательствах и операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ) [14; 23; 24; 34; 37; 88; 264; 305]. Достигнув значительных успехов в лечении больных ИБС, сердечно-сосудистая хирургия в последние десятилетия вновь столкнулась с необходимостью поиска новых методов реваскуляризации.

Наличие дистальных сужений и диффузного поражения венечного русла существенно увеличивает количество осложнений, как в раннем, так и

в отдаленном послеоперационных периодах, значимо влияет на число пациентов с возвратом стенокардии, заметно укорачивает сроки эффективного функционирования шунтов и нередко приводит к летальному исходу [175; 190; 260]. Н. Schaff совместно с коллегами еще в 1983 году продемонстрировали, что наличие коронарных артерий, которые не могут быть шунтируемы, является наиболее значительным прогностическим признаком отдаленных осложнений и высокой летальности после АКШ [267].

Неудовлетворительные результаты операций побудили кардиохирургов искать новые эффективные методы реваскуляризации миокарда. В последние годы для этих целей применяются различные альтернативные методики, направленные на стимулирование неоангиогенеза в бассейнах пораженных коронарных артерий. Среди них - трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация (ТМЛР), терапевтический ангиогенез, использование стволовых клеток и методика хирургической стимуляции экстракардиальной васкуляризации [11; 12; 22; 57; 262; 316].

1.2. Эволюция методов реваскуляризации миокарда

Первые вмешательства были направлены на купирование болевого синдрома. Суть их заключалась в симпатэктомии, но ожидаемый результат не был достигнут. В последующем были предложены различные не прямые вмешательства и операции, направленные на увеличение миокардиального кровотока. Все эти попытки так же потерпели неудачу и оказались без достижения клинического эффекта [44].

Клиническое наблюдение Thorel С. в 1903 году стало отправной точкой для изучения методов стимуляции экстракардиальной реваскуляризации сердца. При патологоанатомическом исследовании пациента с множественными раковыми метастазами, Thorel С. обнаружил полную проксимальную облитерацию обеих венечных артерий сердца с выраженным спаечным процессом в перикарде и формированием артериальных анастомозов. Он предположил, что богато васкуляризированные ткани,

окружающие сердце, могут служить альтернативным источником кровоснабжения миокарда [298]. Это открытие стимулировало изучение механизмов не прямой реваскуляризации сердца. В 1932 году Hundson C.L. предложил использовать перикард как источник коллатерального кровоснабжения [169]. В 1935 году Beck C. стал подшивать грудную мышцу к сердцу после частичной перикардэктомии и обработки внутренней поверхности оставшегося перикарда абразивным материалом [93].

Применялись и другие методы миокардиопексии с помощью лоскута межрёберных мышц, прямой мышцы живота [44]. В 1935 году ирландский хирург O'Shanghnessy L. подшил к поверхности сердца больного со стабильной стенокардией сальник на ножке. К 1938 году он располагал опытом 20 подобных операций [231]. Для создания асептического воспаления в полости перикарда и формирования в отдалённом послеоперационном периоде экстракардиальных источников кровоснабжения вводили различные раздражители: O'Shanghnessy L. стал применять алеуроновую пасту, Beck C. использовал костяной порошок, Thomson S. использовал для этих целей тальк. Thompson S., основываясь на своих наблюдениях, пришел к выводу, что слипчивый перикардит способствует образованию новых экстракардиальных сосудов, раскрывает внутрисистемные и межсистемные коллатерали. Важным фактором в процессе неоангиогенеза он назвал длительную гиперемию на поверхности перикарда и эпикарда. Thompson S. накопил обширный опыт проведения подобных операций у пациентов с ИБС [296; 297].

Позднее уже было доказано, что хроническое воспаление часто сопровождается ангиогенезом. Провоспалительные и проангиогенные медиаторы и сигнальные пути образуют сложную и взаимосвязанную сеть в этих условиях, и многие факторы оказывают множественное влияние. Воспаление стимулирует ангиогенез прямыми и косвенными механизмами, способствуя пролиферации, миграции и прорастанию эндотелия, а также вызывает ремоделирование внеклеточного матрикса и

высвобождение секвестрированных факторов роста, рекрутирование проангиогенных субпопуляций лейкоцитов [314].

В 1945 году канадский хирург Artur Vineberg имплантировал внутреннюю грудную артерию (ВГА) в толщу миокарда. Авторы надеялись на образование прямых анастомозов между ВГА и сосудами сердца [306].

В 1955 году Wedel J. предложил использовать для не прямой реваскуляризации кожный лоскут на ножке, который выкраивался в области верхушки сердца и после перикардиотомии фиксировался к поверхности миокарда [311].

Методы не прямой реваскуляризации миокарда применялись вплоть до 70-х годов XX столетия, но с началом эры коронарного шунтирования были забыты. Родоначальником разработки техники аортокоронарных анастомозов для прямой реваскуляризации миокарда является французский хирург Alexis Carrel, выявивший связь между стенокардией и стенозами коронарных артерий [109]. В.П. Демихов в 1952 г. использовал левую ВГА для реваскуляризации передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) у собаки [115]. Первую успешную эндартерэктомию из коронарных артерий сердца в 1956 году провел Charles Bailey [84].

«Новая эра» прямой реваскуляризации ознаменована появлением в клинической практике в 1958 году искусственного кровообращения (ИК) с последующим введением цитрата калия в корень аорты для остановки сердца (концепции Melrouse) и открытием селективной коронарографии в октябре 1959 г., что дало возможность оперировать на остановленном сердце еще и с учетом понимания анатомии поражения КА [122; 290].

Первая операция маммаро-коронарного шунтирования была выполнена В.И. Колесовым в 1964 году [38; 39; 181]. В начале 70-х годов XX века операция аорто-коронарного шунтирования получила официальный статус главного хирургического метода лечения различных форм ИБС. Операция коронарного шунтирования стала одной из самых часто

выполняемых кардиохирургических операций во всем мире с момента ее внедрения в клиническую практику [147].

Однако операция КШ позволяет создать только временные пути обхода пораженных КА, что несомненно влияет на качество и продолжительность жизни, но не решает проблему прогрессирования самого процесса атеросклероза. До сих пор окончательно не решен вопрос и в выборе кондуитов для операции. В настоящее время используются артериальные (внутренняя грудная артерия (ВГА), лучевая артерия) и большая и малая подкожные вены – аутовенозные кондуиты. Наиболее распространен анастомоз ВГА с ПМЖВ, что связано с сосудистой физиологией, она менее подвержена спазмированию, гиперплазии и обструкции, обеспечивает достаточное кровенаполнение [54]. Результаты операций КШ с использованием одной или двух ВГА отражены в рандомизированном исследовании ART. Исследование показало, что бимаммарное шунтирование сопряжено с риском реконструктивных вмешательств на груди, но с другой стороны подтвердило меньшую летальность и необходимость повторных вмешательств на КА [95]. В настоящее время лучевая артерия (ЛА) считается как трансплантат второго и третьего порядка. Это связано с артериальной структурой стенки, простотой выделения артерии, но ЛА более подвержена атеросклерозу, хотя и показывает хорошие отдаленные результаты [104]. Большая подкожная вена (БПВ) упростила проведение операции КШ в виду простоты и безопасности ее выделения, хотя у аутовенозных кондуитов есть и ряд недостатков. Это связано со структурой сосудистой стенки, которая более подвержена атеросклерозу, структурой эндотелия, наличием клапанов [291]. Различные исследования показали, что к 15 годам после вмешательства проходимость левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) составляет 95%, а аутовенозных – не более 50 – 60% [289].

В течение десятилетий способы хирургического лечения пациентов с ИБС претерпевали значительную трансформацию. В связи с увеличением

числа пациентов с диффузным атеросклеротическим поражением коронарного русла, у которых невозможно прямое восстановление кровотока в венечных артериях, возникла потребность вернуться к поиску методов стимуляции неоангиогенеза.

1.3. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация

ТМЛР – методика создания трансмуральных каналов от эпикарда до эндокарда левого желудочка (ЛЖ) с помощью лазерного излучения, впервые предложенная М.Mirhoseini и М.Cayton в 1981 году [217]. Результаты многих клинических исследований свидетельствуют об улучшении симптоматики и повышении толерантности к физическим нагрузкам после ТМЛР [127; 168; 189; 245; 270]. В ряде исследований показано, что в основе эффективности данной процедуры лежит улучшение перфузии миокарда [4–9; 13; 21; 29; 127; 162].

В России первая операция ТМЛР была проведена в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева в 1997 г. Сначала вмешательство было выполнено на работающем сердце, затем в сочетании с миниинвазивной реваскуляризацией и в последующем как дополнение операции коронарного шунтирования в условия искусственного кровообращения (ИК) [12; 22]. Позднее метод был дополнен интрамиокардиальным введением аутологичных стволовых клеток [10].

Первые операции ТМЛР, как известно, выполнялись в сочетании с АКШ. Однако, с развитием безопасных высокоэнергетических ЭКГ-синхронизированных лазерных установок, ТМЛР стала проводиться как самостоятельная процедура, доказавшая свою эффективность и безопасность [3; 13]. Тем не менее, в дальнейшем ТМЛР у некоторых пациентов вновь стали проводить одновременно с прямой реваскуляризацией. Это было обусловлено тем, что у большинства пациентов наблюдается сочетание коронарных артерий с достаточным диаметром и возможностью шунтирования, и сосудов с выраженным диффузным дистальным поражением [15].

Основными предпосылками для перехода к выполнению сочетанных операций явились, с одной стороны, отсутствие улучшения перфузии миокарда в зонах, не подвергшихся лазерному воздействию, с другой – увеличение числа осложнений у больных ИБС с диффузными изменениями коронарных артерий в отдаленные сроки после АКШ при недостаточном шунтировании сосудов. Сочетание двух методов приводит к максимальной реваскуляризации миокарда. A.Lansing, обладающий наибольшим опытом операций ТМЛР в мире, утверждал, что в основе хирургического лечения пациентов с ИБС лежит ключевой принцип: все отделы сердца с пониженным миокардиальным кровотоком должны быть подвергнуты реваскуляризации. Другими словами, если существует хотя бы одна КА, гемодинамически значимо измененная атеросклерозом, ее бассейн необходимо васкуляризировать [189].

Ряд исследований [77; 165; 167; 192; 226; 316] экспериментально подтвердил существование терапевтического ангиогенеза после процедуры ТМЛР и продемонстрировал эффективность в лечении тысяч пациентов с ИБС и тяжелой формой поражения венечных артерий [19; 162; 164; 294].

После первой стадии исследований, которая продемонстрировала безопасность методики [218–221], была проведена нерандомизированная оценка результатов ТМЛР, которая показала значительное снижение функционального класса (ФК) стенокардии у обследуемых пациентов и уменьшение числа госпитализаций, связанных со стенокардией [161].

На следующем этапе исследований пациенты были рандомизированы относительно медикаментозного лечения по поводу стенокардии. Было вновь подтверждено улучшение функционального класса (ФК) и увеличение показателя «свободы от стенокардии» через 3 и 6 месяцев после операции. Также была выявлена строгая корреляция между улучшением перфузии свободной стенки левого желудочка (по данным сцинтиграфии миокарда) и улучшением ФК стенокардии. У пациентов после ТМЛР также наблюдалось значительное уменьшение приема нитратов и улучшение индексов,

отражающих качество жизни. В то же время, часть пациентов, получавших медикаментозное лечение, перенесла инфаркт миокарда. Их медикаментозное лечение было признано неэффективным, и они перешли в группу ТМЛР [161; 206]. На основании этих данных рабочая группа Общества торакальных хирургов по доказательной медицине рекомендовала ТМЛР пациентам с рефрактерной стенокардией, которые не подходят для традиционных методов реваскуляризации. Комиссия по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA, США) прекратила рандомизацию, и все пациенты, соответствующие критериям отбора, стали направляться на ТМЛР [103].

Клинический опыт использования ТМЛР с помощью высокоэнергетического CO₂-лазера свидетельствует о несомненной эффективности этой процедуры, что проявляется в очевидном улучшении функционального класса стенокардии и качества жизни, низких показателях летальности и осложнений [233; 245], а также улучшения перфузии и нормализации метаболизма миокарда [29; 180; 185; 189; 223].

Комбинация ТМЛР с АКШ улучшает результаты операций, особенно у пациентов, у которых после прямой реваскуляризации остаются сегменты с жизнеспособным миокардом, перфузируемые коронарными артериями, которые не были шунтированы. Эффективность таких вмешательств значительно превосходит результаты изолированного АКШ у этой категории пациентов [9; 73]. По данным разных авторов, летальность в группе АКШ+ТМЛР составляет 1,5%, в контрольной (АКШ) – 7,6% [48; 71]. Аналогичные данные приводят О. Frazier с коллегами. Они сообщают о летальности 9% (у пациентов после выполнения комплексной реваскуляризации) против 13% у больных с изолированным АКШ [127]. Более того, больные после сочетанных операций нуждаются в меньшей кардиотонической поддержке и реже - в использовании внутриаортальной баллонной контрпульсации. Выполнение изолированного АКШ в группе с диффузным поражением КА является независимым прогностическим

фактором увеличения летальности, числа инфарктов миокарда и сохранения высокого ФК стенокардии (III, IV) [71].

Следовательно, улучшение перфузии при выполнении ТМЛР с помощью высокоэнергетического ЭКГ-синхронизированного CO₂-лазера уже доказано.

1.4. Терапевтический ангиогенез

В середине 80-х годов прошлого века активно изучались методы терапевтической стимуляции ангиогенеза [126]. Благодаря многолетним исследованиям W. Sharer и его коллег, изучавших развитие коллатералей на экспериментальных моделях животных, было выявлено важнейшее значение процесса ангиогенеза при хронической ишемии миокарда [268].

Многочисленные исследования привели к возможности выделения, очищения и клонирования ряда ангиогенных факторов роста: VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста); FGF (фибробластный фактор роста); HGF (печеночный фактор роста); PDGF (тромбоцитарный фактор роста). Факторы роста способствуют ремоделированию коллатералей, ранее существовавших, и формированию новых сосудов [241].

Достижения молекулярной биологии позволили быстро выделить факторы роста, содержащиеся как в нормальных, так и в ишемизированных тканях, и понять, что их экспрессия саморегулируется в гипоперфузируемых зонах. Вскоре появились и первые экспериментальные данные использования FGF2, VEGF и других факторов роста, в которых было показано, что они могут улучшать перфузию и функцию ишемизированного сердца [42; 85; 86; 145; 300] и задних конечностей животных [32; 83; 90; 243; 244; 295]. Отмечен положительный эффект, достигаемый в различных режимах, при различных дозах и путях введения ангиогенных факторов. Ряд исследований, проведенных на моделях ишемии конечностей, выявил значительный успех применения FGF2 и VEGF165. Параллельно с использованием пептидов была выполнена генная стимуляция для терапевтического ангиогенеза. Успешные результаты применения различных векторов, включая плазмиды и

аденовирусы, были получены как путем инъекции в миокард и скелетную мышцу, так и в кровеносное русло. Внутримышечная инъекция плазмидов обуславливает экспрессию, вполне достаточную для поддержания высокого уровня факторов роста в плазме на определенный период времени [263].

Эти открытия породили большие надежды на то, что использование факторов роста в терапевтических целях вскоре станет реальностью, и точно так же, как и в экспериментах на животных, этого можно достичь у людей. В ранних исследованиях терапевтический ангиогенез стал применяться путем введения протеинов или генов, стимулирующих их экспрессию. Вскоре были получены и первые результаты, свидетельствующие об улучшении симптомов и даже перфузии пораженных органов. Однако информация о пациентах, привлеченных в первые клинические исследования, тяжести и протяженности заболевания, спонтанном улучшении состояния больных, либо эффекте placebo, а также рандомизированных материалов, изученных с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), либо позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), была крайне ограниченной [42; 85; 86; 145; 300].

Под терапевтическим ангиогенезом подразумевают доставку дополнительного количества экзогенных ангиогенных агентов, которые способствуют образованию неососудов, и направлены на восстановление кровообращения в ишемизированных сегментах миокарда. За последние десятилетия этот метод претерпел значительное развитие [317].

Целью терапевтического ангиогенеза является артериогенез в зонах ишемизированного миокарда. На сегодняшний день известно три механизма формирования новых сосудов. Васкулогенез – процесс эмбрионального развития сосудов [97; 98]. Способами формирования новых сосудов у взрослого пациента являются ангиогенез и артериогенез.

Считается, что ангиогенез характеризуется разрастанием капилляров и небольших немышечных сосудов из уже имеющихся сосудов [268] и представляет собой каскад событий, начинающийся в виде секреции протеаз,

которые растворяют базальную мембрану и экстрацеллюлярный матрикс эндотелия, выстилающего уже существующие кровеносные сосуды. Последующая пролиферация эндотелиальных клеток, миграция и реплантация складываются в образование конусообразного комплекса, расширяющегося с вершины, которая «разыскивает» и сливается с другими кровеносными сосудами, и, таким образом, рождается новый источник кровотока [108].

Принципиальным агентом ангиогенного процесса является эндотелиальная клетка, которая характеризуется уникальной способностью экспрессировать определенные молекулы, необходимые для создания новой микрососудистой сети [31]. Для улучшения коллатерализации, по-видимому, эндотелиальные клетки взаимодействуют с различными типами клеток, такими как моноциты, лимфоциты и перициты. Они способствуют ангиогенезу путем экспрессии белков факторов роста и цитокинов, которые, в свою очередь, индуцируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и других важных элементов сосудистой стенки. Эти медиаторы включают внутри- и внеклеточные интегрины и адгезивные молекулы, участвующие в межклеточном взаимодействии; протеазы, трансформирующие структуру и активность экстрацеллюлярного матрикса, который, в свою очередь, обеспечивает миграцию эндотелиальной клетки и способствует секреции факторов роста, а также внутриклеточные сигнальные компоненты, такие как митоген-активированная протеинкиназа, играющая ключевую роль в клеточной репликации [33; 314]. Несмотря на сложность процесса ангиогенеза, большинство современных исследований сосредоточено на изучении влияния отдельных изоформ сосудистого эндотелиального и фибробластного факторов роста [275].

Ангиогенез является естественным процессом, который происходит в норме и встречается при ряде состояний, таких как заживление ран, репродуктивный рост и рост новообразований. Предполагается, что при хронической ишемии ангиогенез играет важную роль в увеличении

коллатерального кровотока [143; 171; 196; 254; 261; 268; 274]. Тем не менее, ангиогенные процессы в организме обычно являются недостаточными для полного восстановления кровотока к ишемизированной ткани и облегчения симптомов стенокардии.

Неспособность естественных процессов обеспечить адекватную тканевую реперфузию обусловлена недостаточной локальной выработкой цитокинов и других ангиогенных факторов, а также сниженной чувствительностью атеросклерозированного эндотелия к факторам роста [196; 268].

Поэтому в основу гипотезы терапевтического ангиогенеза была положена идея о том, что доставка дополнительного количества экзогенных ангиогенных агентов (терапевтический ангиогенез) может успешно способствовать образованию неососудов в ишемизированном миокарде, так же как и в других тканях [317].

Артериогенез - это процесс формирования уже мышечных артерий, который требует включения в состав стенок сосудов гладкомышечных клеток, необходимых для соединения сосудов и обеспечивающих более высокую устойчивость сосудов к регрессии. Формирование коллатеральных сосудов происходит из предшествующих рудиментарных сосудов. Важнейшими стимулами и регуляторами процесса неоваскуляризации являются гипоксия и воспаление [113].

По данным многих исследований некоторые факторы роста способны индуцировать формирование сосудистых структур *in vivo* на разных моделях, в том числе при ИБС и ишемии конечностей, однако обладают разным ангиогенным потенциалом. Наиболее изучены из них: семейство VEGF (VEGF A, B, C и плацентарный фактор роста), FGF (FGF 1, 2, 4 и 5), тромбоцит-производный фактор роста (PDGF) и гепатоцитарный фактор роста (HGF) [108; 310].

Помимо этого, ряд генов, включая транскрипционный фактор HIF-1 α [276; 277] и макрофаг-производный PR-39 пептид [195], способны влиять на различные формы ангиогенеза.

Первоначальный энтузиазм относительно VEGF, как основного агента для инициации ангиогенеза, был основан на факте эмбриональной летальности мышат с удаленным единственным геном VEGF [107; 124] и предполагаемой специфичности эндотелиальных клеток к VEGF. Оказалось, что летальность мышат, у которых был удален ген VEGF, связана с другими причинами. Поэтому ни один из аргументов не привел к утверждению VEGF в роли ведущего терапевтического агента. Экспериментальные опыты показывают, что изолированный VEGF способствует формированию капиллярноподобного сплетения, которое, однако, не способно обеспечивать сколько-нибудь эффективный кровоток [106]. VEGF вызывает повышенную проницаемость сосудов и гипотензию, что резко ограничивает возможность применения этого фактора роста при прямой доставке в виде протеина или в качестве генной терапии. Кроме того, VEGF способен рекрутировать моноциты, что может способствовать росту атеросклеротических бляшек [111].

Большие сомнения к применению FGF изначально были основаны на его плюрипотентной активности (так FGF-1 и FGF-2 лишены сигнального пептида). Однако FGF является потенциальным эндотелиальным митогеном, в большей степени, чем VEGF, и, очевидно, способствует формированию сосудов большего калибра, наиболее подходящих для нативного обхода окклюзированных артериальных стволов, чем капилляры [235; 286].

FGF характеризуется меньшей системной токсичностью, но при этом он может усиливать почечную недостаточность, обусловленную изменениями в метаболизме белка. FGF, как и VEGF, индуцирует единственный сигнальный каскад и поэтому тоже не может рассматриваться как идеальное средство для стимуляции реально достаточной

неоваскуляризации, что, очевидно, требует координированного подхода с привлечением для этого ряда других факторов роста [303].

Одним из преимуществ HGF является способность стимулировать синтез VEGF. Учитывая собственную пролиферативную активность, это создает предпосылки для провоцирования как минимум двух ангиогенных сигнальных каскадов [136]. Что касается PDGF, то он способствует созреванию сосудов, т.е. процессу не менее важному, чем собственно их формирование [151].

Транскрипционный фактор HIF-1D, первоначально идентифицированный как ген, ответственный за продукцию эритропоэтина у анемичных животных, функционирует как кислородный сенсор и индуцирует экспрессию генов, связанных с ангиогенезом, включая VEGF A, его рецептор FLT-1, индуцируемую NO-синтазу, а также ангиопротейн-2, вовлеченный в процесс созревания сосудов [277; 278]. Это очень важные с точки зрения терапевтического ангиогенеза свойства, поскольку способствуют продуцированию зрелых, непроницаемых и долго живущих сосудов. Этот пептид индуцирует экспрессию HIF-1 α , экспрессию FGF рецепторов FGF-1 и синдепана-4, VEGF и ангиопоэтина II [131].

Ангиогенез и артериогенез в зрелом миокарде включают в себя ряд моментов, начиная от начальной пролиферации эндотелиальных клеток до их созревания и стабилизации сосудистого сплетения. Эти процессы регулируются разными факторами роста. Поэтому комбинированный подход, очевидно, эффективнее монотерапии. При выборе пути доставки необходимо учитывать эффективность и безопасность, минимизируя токсичность.

Успех в однократном болюсном введении протеинов на мышцах животных привел к уверенности, что такая же стратегия может быть эффективной и у людей [242]. Однако в процессе ретроспективного анализа, стало понятно, что индукция ангиогенеза у молодых здоровых животных осуществима легче, чем у пожилых больных людей [287]. Очевидно, одним

из объяснений этого феномена является отсутствие у пожилых пациентов в циркуляции клеток – предшественников эндотелиоцитов.

Одной из альтернатив увеличения времени действия болюсной терапии является удлинение локального или системного присутствия факторов роста. Поскольку пролонгация системной экспозиции факторов роста далеко небезопасна, все усилия исследований были направлены на их локальную доставку [183].

Увеличение продолжительности действия ангиогенных факторов было достигнуто путем интрамиокардиального введения. Однако даже при таком подходе к седьмому дню в миокарде не оставалось факторов роста. Если такой режим оказался подходящим для животных, он был неэффективным у людей, особенно учитывая отсутствие установленных сроков ангиогенеза у обследуемых. Альтернативой простому введению протеинов стали их инъекции на полимерной основе и генная терапия. Хотя полимерный путь кажется простым (при условии знания фармакокинетики), до настоящего времени разработка доставки полимеров на катетерной основе не завершена. Необходимость же открытия грудной полости для этих целей ограничивает возможности такого подхода. Тем не менее, доставка FGF-2 на полимерной основе продемонстрировала свою эффективность в рамках небольшого двойного – слепого клинического исследования [187; 188].

Генная терапия предлагает еще одну альтернативу полимерной доставке агентов. В настоящее время доступны различные трансформирующие гены с различными характеристиками экспрессии. Наиболее часто используются плазмидные и аденовирусные векторы. Плазмидные векторы, несмотря на свою конструктивную простоту и низкую стоимость, демонстрируют кратковременную силу и продолжительность экспрессии (менее 7-10 суток) [144; 318].

Длительность (около 14 суток) и сила экспрессии аденовирусов оказались более привлекательными, но их применение может быть связано с системной токсичностью и непредсказуемостью экспрессии. Ограничению

их использованию способствует и наличие значительного титра антител у достаточного количества больных. Введение аденовирусов у таких больных в клинике оказалось неэффективным [137]. И, тем не менее, сегодня это – единственная жизнеспособная альтернатива подходу на полимерной основе.

Как уже упоминалось, продолжительность экспрессии является одним из ключевых параметров при оценке эффективности ангиогенеза. Другой важный фактор - стабильность сосудов. Дело в том, что при прекращении стимуляции вновь сформированные сосуды могут начать обратное развитие. В настоящее время известно, что после шестинедельного воздействия VEGF у мышей формируются стабильные сосуды, которые больше не подвергаются обратной регрессии. Однако, если у мышей для этого требуется шесть недель, то у людей этот период, вероятно, будет значительно дольше (месяцы) [78; 205; 210].

После того, как было выявлено, что использование FGF и VEGF позволяют улучшить перфузию, ишемизированных органов и тканей [83; 85; 295; 300], ангиогенные факторы стали использовать у больных ИБС, не подходящих под традиционные методы лечения (no-option patients). Причем периваскулярную имплантацию ангиогенных факторов осуществляли, как изолированно, так и в сочетании с АКШ [254; 273]. Оба подхода позволяли выполнять реваскуляризацию миокарда на работающем сердце [275]. Несмотря на то, что такая хирургическая стратегия теоретически давала возможность использовать любой тип ангиогенных протеинов или генных векторов, следует отметить, что в большинстве исследований применялась периваскулярная имплантация протеина FGF-2 при выполнении операции АКШ [187; 259; 273].

Впервые введение ангиогенного фактора в миокард осуществил В. Schumacher и его коллеги. Несмотря на то, что им удалось продемонстрировать коллатерализацию кровотока в бассейне передней нисходящей артерии на контрольных коронарошунтограммах, они не

проводили оценку перфузии, сократимости миокарда и динамики клинического состояния пациентов [271; 272].

Безопасность и эффективность периваскулярного введения FGF-2 по 1-ой фазе двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования оценили R.Laham с группой ученых [188]. Они выполнили 24 пациентам сочетанные операции – дополняли АКШ инъекцией ангиогенного фактора (по 10 и 100 мкг) и изучили клинические результаты и перфузию миокарда у этих больных в сроки в среднем через 32 месяца после операции. Авторы выявили 2 летальных исхода в отдаленном послеоперационном периоде в обследуемой группе и 6 наблюдений возврата стенокардии в группе плацебо. В отдаленные сроки в исследуемой группе ФК стенокардии достоверно снизился ($p < 0,03$), чем в группе плацебо. По данным сцинтиграфии миокарда у 4 из 5 (80%) больных из группы плацебо выявлены новые дефекты перфузии в бассейнах нешунтированных коронарных артерий, а в исследуемой группе: у 1 из 9 (11,1%) больных. Общая ФВ ЛЖ в исследуемой группе также была выше, чем в группе плацебо ($55 \pm 15\%$ и $44 \pm 7\%$, соответственно) [259]. Внутрисосудистое (интракоронарное) болюсное введение FGF-2 у 52 больных (с различными дозами ангиогенного фактора) было проанализировано в другом исследовании R. Laham [186].

T.Rosengart и его коллеги оценили результаты прямого введения аденовирусного вектора, кодированного VEGF121, как в качестве изолированного вмешательства (участие 6 пациентов), так и в сочетании с АКШ (участие 15 пациентов). Исследование не было контролируемым. Авторы отметили улучшение клинического состояния пациентов (снижение функционального класса стенокардии), но не обнаружили улучшения перфузии миокарда [193; 208].

D. Lozordo и его коллеги изучили результаты изолированного миокардиального введения ген-трансфертированного VEGF165 (используя плазмидную ДНК у 5 пациентов). Было отмечено улучшение функционального класса стенокардии, коллатерализации миокарда по

данным ангиографии и уменьшение дефекта перфузии по данным сцинтиграфии [254; 255]. Исследование было проведено у 20 пациентов, которым операция выполнялась через миниторакотомию. Уровень VEGF в плазме крови через 14 суток после операции увеличился вдвое, но вернулся к исходным показателям через 3 месяца после операции. Кроме того, было отмечено снижение функционального класса стенокардии и улучшение перфузии [243].

Важно отметить, что хотя первые серии открытых неконтролируемых исследований показали значительные успехи, результаты последующих двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований были гораздо скромнее. В исследовании, где тестировались факторы роста в форме рекомбинантных белков, использовалось комбинированное интракоронарное и интравенозное введение VEGF165 (исследование VIVA) [152], но не было выявлено значительных преимуществ у пролеченных пациентов в отношении толерантности к физической нагрузке, перфузии миокарда, симптомов сердечной недостаточности или функционального класса стенокардии в течение 60 суток. В исследовании FIRST, где проводилось однократное интракоронарное введение фактора роста фибробластов-2 (FGF-2), наблюдалось значительное улучшение клинического состояния, но не было обнаружено преимуществ по сравнению с группой плацебо [285].

Небольшое рандомизированное исследование, в котором использовался полимер-высвобождаемый FGF-2, имплантируемый во время операции АКШ в нереваскуляризированный миокард, показало значительное улучшение перфузии и симптоматического статуса при использовании высоких доз FGF-2 по сравнению с контрольной группой. Преимущества использования FGF-2 были заметны и в течение трех лет последующих наблюдений [259].

Контролируемое исследование с использованием генной терапии также было многообещающим, но не привело к ожидаемым клиническим результатам. Интракоронарная инфузия FGF-4, кодированного

аденовирусом, показала тенденцию к улучшению физической активности, которая была статистически значимой у пациентов с низкими титрами антиаденовирусных антител [137]. Небольшое исследование интрамиокардиального введения плазида FGF-2 продемонстрировало значительное улучшение функционального класса стенокардии и тенденцию к улучшению толерантности к физической активности и перфузии миокарда. Ни плазмиды, ни гены VEGF на основе аденовируса, введенные в стенку коронарной артерии во время эндоваскулярного вмешательства, не оказали никакого эффекта на рестенозы, но у пациентов, получивших инъекцию Ad-VEGF, был отмечен меньший дефект перфузии при радионуклидных исследованиях [149]. В 2003 году в своем обзоре, опубликованном в *Annals of Thoracic Surgery*, F. Sellke и M. Ruel пришли к выводу, что текущий опыт все еще не позволяет вывести применение ангиогенных факторов из разряда экспериментальных [275].

Практически аналогично считали M. Post и M. Simons: «существующий опыт не позволяет однозначно сделать выбор в пользу применения ангиогенных факторов в клинике» [241]. Для эффективного применения ангиогенных факторов необходима длительная их экспозиция и комбинация, позволяющие добиться стабилизации вновь образованных сосудов.

По данным R. Khurana и M. Simons, необходима репликация комплексного процесса, где могли бы взаимодействовать различные факторы роста, цитокины, матрикс-связывающие молекулы [177]. Аналогичную точку зрения высказали и другие ученые [166; 168]. Перед тем, как перейти к клинической стадии исследований, очевидно, необходимы эксперименты и преклиническое изучение комбинаций различных факторов роста, ТМЛР и стволовых клеток [77].

Согласно данным литературы, ТМЛР, вызывающая локальное воспаление миокарда [200; 201; 225], активизирует широкий спектр

проангиогенных реакций [168; 184], которые необходимы для стимулирования роста как капилляров, так и более крупных сосудов [269].

По данным экспериментальных исследований U. Sayeed-Shah, дополнительное введение факторов роста в виде протеинов или ДНК может способствовать усилению ангиогенеза [266]. В зонах лазерного воздействия втрое увеличивается концентрация VEGF и FGF, что способствует усилению плотности капилляров вокруг созданных каналов [129]. С точки зрения локальной инициации ангиогенеза сочетание ТМЛР с интрамиокардиальным введением ангиогенных факторов представляется перспективным [197].

Поддерживая правомочность такого подхода V. Dzau с коллегами вместе с сотрудниками лаборатории Лоуренса Кохна (Laurence Cohn) из Brigham and Womens Hospital (Бостон, Массачусетс, США) провели серию из 35 экспериментов на свиньях, где сочетали ТМЛР с интрамиокардиальным введением VEGF₁₆₅. В результате авторы отметили существенное улучшение сократимости ЛЖ [121].

В 2002 и 2003 гг. были опубликованы материалы экспериментов, проведенных группами исследователей Фрайбургского университета. Исследования продемонстрировали преимущество сочетанного применения ТМЛР и ангиогенных факторов (FGF-2 и VEGF) для индукции ангиогенеза в эксперименте. Внутримиокардиальное введение ангиогенных факторов в сочетании с ТМЛР, выполненной СО₂-лазером, улучшает региональный кровоток в состоянии покоя и локальную сократимость миокарда при нагрузке [150; 198].

В НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН впервые проанализированы результаты клинического сочетания ТМЛР с VEGF₁₆₅. При посегментарном анализе авторы отметили достоверный прирост перфузии в сроки от 2 – 4 месяцев до года после операции в сегментах, с выполненной лазерной перфорацией. При изолированном воздействии СО₂-лазером достоверное увеличение перфузии начинает определяться лишь через 6 месяцев после

операции [42]. Однако данное исследование было одноцентровым и неконтролируемым.

Терапевтический ангиогенез, как метод лечения, направлен на улучшение кровоснабжения ишемизированных участков миокарда путем стимулирования образования новых кровеносных сосудов. Однако, несмотря на теоретические преимущества, метод пока не получил широкого распространения в клинической практике. Это связано с рядом причин, включая ограниченность данных о долгосрочной эффективности и безопасности этого метода, а также сложности в разработке оптимальных протоколов лечения. Тем не менее, продолжаются исследования в этой области, и некоторые предварительные результаты показывают, что терапевтический ангиогенез может быть полезен для определенных групп пациентов с ИБС с целью улучшения перфузии миокарда и снижения функциональный класса стенокардии у пациентов с тяжелой формой ИБС.

Важно отметить, что терапевтический ангиогенез не является универсальным методом лечения всех форм ИБС и не может заменить стандартные методы лечения, такие как медикаментозная терапия, коронарная ангиопластика или шунтирование. Он может быть использован в качестве дополнения к этим методам для улучшения результатов лечения.

Терапевтический ангиогенез следует рассматривать как стратегию симптоматического лечения стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца, аналогично методам антиангинального лечения. Теоретически, эта стратегия должна изменить структуру выживаемости пациентов с ИБС, уменьшая риск инфарктов миокарда и летальности. Однако, большинство данных по оценке терапевтического ангиогенеза сосредоточено на симптоматике, поскольку для доказательства снижения летальности требуется очень большое количество пациентов. Поэтому все исследования ограничены изучением функционального статуса и качества жизни.

1.5. Стволовые клетки в лечении пациентов с ИБС

Новым витком развития альтернативных методов лечения пациентов с ИБС стало использование культур клеток. Клинические испытания терапии стволовыми клетками в кардиологии основаны на достаточно прочном фундаменте экспериментальных исследований на животных. Наиболее широко используемым источником клеток в клинических исследованиях был собственный аспират из реорганизованных клеток костного мозга пациента, которые включают гемопоэтические стволовые клетки, мезенхимальные клетки-предшественники и другие типы клеток со многими желательными характеристиками. *In vitro* они могут быть индуцированы, чтобы стать типичными саркомерами с центрально расположенными ядрами и обильными митохондриями, а также экспрессировать предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и сократительные белки, включая тяжелую цепь миозина, легкую цепь миозина и альфа-актин [214; 251].

В качестве материала для клеточной терапии исследовались различные виды стволовых клеток, одними из них были мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (МСК) взрослого организма [46].

Они отвечают следующим критериям: адгезия выделенной культуры к пластику; экспрессия кластеров дифференцировки (CD)105, CD73, CD90; отсутствие экспрессии CD34, CD45, CD14, CD11b, CD79, CD19 и A-DR; способность дифференцироваться в жировую, костную и хрящевую ткань, а также отличаются легкой доступностью для выделения, высокой скоростью пролиферации, иммунопривилегированностью, способностью к хоумингу в поврежденную ткань, низким риском аритмогенности и онкогенности [57; 117]. Эти клетки присутствуют практически во всех тканях взрослого организма (жировая ткань, плацента, амниотическая жидкость, пуповинная кровь, кожа, синовиальные оболочки, легкие, печень, скелетные мышцы, пульпа зуба, периферическая кровь, однако основным источником МСК является костный мозг [59].

В исследованиях *in vitro* выявлено, что стволовые клетки обладают потенциалом к дифференцировке в кардиомиоциты [242]. Rangappa и его коллеги впервые описали появление сокращающихся клеток через 7 суток после добавления к мезенхимальным стволовым клеткам из жировой ткани (МСК-ЖТ) 5-азацитидина. На второй неделе дифференцировки 30% клеток образовывали шароподобные структуры, которые через неделю начинали спонтанно сокращаться. По результатам иммуногистохимии в этих структурах были обнаружены тяжелые цепи миозина, тропонина I и альфа-саркомерного актинина [254]. В дальнейшем была описана кардиомиоцитарная дифференцировка этих клеток и без добавления каких-либо веществ [255]. В другом исследовании при высаживании стромально-васкулярной фракции жира на метилцеллюлозу через 6 суток была обнаружена контрактильная активность, а позже у некоторых и пейсмекерная. Эти данные подтверждают наличие миогенных стволовых клеток в строме жира [243]. Мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани (висцеральной и подкожной), содержат прогениторные клетки с ангиогенным потенциалом, что позволяет им дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки и участвовать в формировании сосудов, являясь основой для неоангиогенеза [203; 204; 216].

МСК обладают способностью секретировать ряд цитокинов и факторов роста (ФР), таких как VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), FGF (фибробластный фактор роста), HGF (печеночный фактор роста), PDGF (тромбоцитарный фактор роста), SDF, IGF-1, TGF β , интерлейкин – 6, ангиопоэтин – 1 (Ang-1), G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) [150].

В ходе ряда экспериментов на живых организмах с моделью инфаркта миокарда, трансплантация мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани (МСК-ЖТ) способствовала улучшению структурно-функциональных показателей сердца [89; 232]. Применение клеточной терапии существенно повышало работоспособность сердца. Было установлено, что стволовые

клетки, полученные из эмбриональных тканей или клеток костного мозга, позволяли избирательно замещать клетки водителей ритма, предсердные или желудочковые кардиомиоциты [142]. Впервые в Европе имплантацию аутологичных скелетных миобластов человеку в качестве дополнения к АКШ выполнил Menasche P. в 2001 году. Во время операции 72-летнему пациенту с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ 21% были имплантированы в миокард аутологичные поперечнополосатые миобласты. В послеоперационном периоде отмечено снижение класса стенокардии по NYHA с ФК III на ФК II, а также увеличение ФВ ЛЖ до 30%. Процедура была выполнена без каких-либо осложнений [216]. Menasche P. продолжил свое исследование и провел имплантацию аутологичных миобластов еще 9 пациентам с ишемической дисфункцией ЛЖ. $8,74 \times 10^8$ миобластов было введено в зону рубца ЛЖ. Отмечено улучшение класса стенокардии по NYHA с 2.7 ± 0.2 до 1.6 ± 0.1 ($p < 0,005$), увеличение ФВ ЛЖ с 24 ± 1 до $34 \pm 1\%$ ($p < 0,005$). Операция не была сопряжена с развитием осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах [217].

В 2015 году в мета-анализе Fisher S.A. с соавт. проанализировали результаты 31 исследования, включавшие в себя 1521 наблюдение. Выявлено, что проводимая терапия снижает риск летального исхода и повторной госпитализации из-за прогрессирования сердечной недостаточности. Клеточная терапия способствует снижению функционального класса стенокардии, улучшению работоспособности пациентов, увеличению фракции выброса левого желудочка и улучшению качества жизни. Более того, лечение связано со снижением уровня мозгового натрийуретического пептида при отсутствии увеличения количества возникновения аритмий [129].

В контролируемом исследовании было показано, что технологии терапевтического применения факторов роста могут успешно применяться на практике в сочетании с реконструктивными сосудистыми вмешательствами и

как самостоятельный метод лечения для улучшения долгосрочных результатов [25; 30].

В исследовании VIVA участвовали 178 больных ИБС с внутрикоронарным введением фактора роста VEGF. Через 120 суток было отмечено снижение ФК стенокардии, но объективные методы диагностики не применялись [157]. Плацебо контролируемое исследование AGENT через 12 недель после интракоронарного введения FGF-4 показало улучшение показателей нагрузочных проб в подгруппе [141].

Значительное клиническое улучшение у больных с высоким классом стенокардии показало рандомизированное исследование REVASC (Randomized Evaluation of VEGF for Angiogenesis in Severe Coronary disease), включающее в себя две группы пациентов, которым проводилась инъекция гена VEGF121 через миниторакотомию непосредственно интрамиокардиально в стенку ЛЖ (1 группа) и 2 группа - больные с изолированной медикаментозной терапией [132].

В России Шевченко Ю.Л. проведены масштабные экспериментальные исследования по культивированию эмбриональных кардиомиоцитов и их имплантации в поврежденный миокард; использованию культур эндотелиоцитов с целью профилактики тромбозов сосудистых протезов, обызвествления биопротезов клапанов сердца; стимуляции ангиогенеза в ишемизированных тканях. Благодаря ферментативному суспензированию фетальной миокардиальной ткани удалось получить до 95% жизнеспособных клеток, абсолютное большинство которых – кардиомиоциты (подтверждено позитивной реакцией монослая клеток на гликоген в качестве маркера кардиомиоцитов в культуре, а также и иммунофлуоресцентной меткой на альфа-актинин).

Основное воздействие имплантации эмбриональных клеток было исследовано на ряде экспериментальных моделей, как непосредственно с клеточными культурами, так и в серии экспериментов на животных. Помещенные в условия длительной гипоксии опытные культуры клеток

после добавления суспензии эмбриональных кардиомиоцитов демонстрировали высокую устойчивость к ишемии, выглядели неизменными и продолжали сокращаться. Этот эффект был подтвержден в серии экспериментов на животных, где имплантация эмбриональных клеток привела к улучшению функции сердца и снижению смертности от ишемических повреждений [64–67]. Важно отметить, что использование эмбриональных клеток в терапевтических целях требует тщательного контроля и соблюдения этических норм, так как эти клетки имеют потенциал развития в любой тип ткани организма. Кроме того, необходимо учитывать возможные риски, связанные с иммунной реакцией организма на чужеродные клетки.

Результаты, полученные в экспериментах на животных, позволили предпринять имплантацию культуры эмбриональных кардиомиоцитов пациенту с тяжелой формой ишемической болезни сердца. Следует отметить, что применение данной технологии не противоречило действующим международным и национальным правовым актам того времени [286].

В настоящее время наблюдения продолжаются. Так, в рандомизированном исследовании по изучению интракоронарной инфузии аутологичных клеток CD34⁺ у 112 пациентов с трудноизлечимой стенокардией и диффузным поражением венечного русла отмечалось снижение частоты эпизодов стенокардии в неделю через 3 и 6 месяцев после инфузии ($-14,6 \pm 4,8$ через 3 месяца и $-15,6 \pm 4,0$ через 6 месяцев), по сравнению с контрольной группой ($-4,5 \pm 0,3$ и $-3,0 \pm 1,2$) ($p < 0,01$). Отмечалось значимое увеличение толерантности к физическим нагрузкам, снижение функционального класса стенокардии, значительное улучшение перфузии миокарда, по данным сцинтиграфии, по сравнению с контрольной группой [312].

Использование стволовых клеток для лечения пациентов с ИБС – современное научное направление, активно развивающееся в эксперименте [136]. Несмотря на многолетнюю историю исследований и практических

попыток, на сегодняшний день остается целый ряд неизученных вопросов: жизнеспособность имплантируемой клеточной массы, возможность ее интеграции с миокардом реципиента, иммуногенность кардиомиоцитов и влияние на регенераторные способности их дериватов. А также существуют этические и юридические проблемы применения стволовых клеток в организме человека.

1.6. Методика хирургической стимуляции экстракардиальной васкуляризации

В 2007 году в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по инициативе академика Ю.Л. Шевченко начались разработки и последующее внедрение методик, направленных на улучшение кровообращения миокарда с помощью окологердечных источников, которые получили название ЮрЛеон (Патент на изобретение RU №2758024 C1, 25.10.2021. Шевченко Ю.Л. Способ индукции экстракардиальной реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца) [37].

С помощью специальных экспериментальных и клинических исследований выявлено, что в жидкости, выделяемой по дренажам после операции коронарного шунтирования, общая концентрация VEGF составляла $289 \pm 20,44$ пг/мл, что оказалось значительно больше, чем в других тканях [58].

Методика ЮрЛеон включает два этапа. Интраоперационный этап: перед окончанием выполнения КШ с целью десквамации эпикарда и перикарда проводится механическая обработка абразивным материалом (поверхностные экскорации скальпелем; специальным инструментом, состоящим из ручки-крепления и абразивного элемента; стерильной абразивной перчатки) для индукции асептического перикардита, выделяя зоны миокарда, в которых не проводилась прямая реваскуляризация из-за диффузного поражения коронарного русла. Над передней и боковой стенками ЛЖ выполняется субтотальная или частичная перикардэктомия с отсепаровкой медиастинальных тканей (перикардиальный жир, ткани инволютивно измененного тимуса), затем проводится липокардиопексия –

окутывание сердца и фиксация к эпикарду подготовленных тканей. По диафрагмальной поверхности в оставшуюся полость перикарда устанавливается дренаж и подключается к стерильному резервуару с системой активной аспирации. Послеоперационный этап – в первые сутки послеоперационного периода дренажное отделяемое, содержащее факторы роста эндотелия сосудов, хранят в стерильном резервуаре при температуре +4 С°. Аспират центрифугируется для отделения разрушившихся форменных элементов крови на третьи сутки после вмешательства и вводится в специальный дренаж в объеме 50 мл, после процедуры дренаж удаляется.

Комплексная реваскуляризация, включающая выполнение коронарного шунтирования и методики хирургической стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда, продемонстрировали свою значимую клиническую эффективность и безопасность в лечении пациентов с ИБС с диффузным поражением коронарного русла. Отмечено улучшение клинической картины, увеличение качества и продолжительности жизни больных, увеличение ФВ ЛЖ (по данным эхокардиографии (ЭхоКГ)), улучшение перфузии (по данным сцинтиграфии) и восстановление гибернированного миокарда в отдаленные сроки после операции в зонах, где прямой реваскуляризации проведено не было, а по данным контрольной коронарошунтографии, в отдаленные сроки у пациентов выявлены множественные артериальные ветви из экстракардиальных источников [49; 52; 55; 57–59; 64; 284].

1.7. Определение жизнеспособности миокарда у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла

Определение жизнеспособности миокарда остается распространенной и клинически значимой проблемой в настоящее время. Наличие жизнеспособного миокарда играет важную роль в определении показаний к реваскуляризации. Решение вопроса о варианте вмешательства основывается не только на клиническом статусе пациента, коронарной анатомии, глобальной и региональной функциях ЛЖ, но и на наличии и количестве

жизнеспособного миокарда в рубцовой зоне, поскольку это напрямую связано с высокой летальностью и периоперационными осложнениями [251].

Термин жизнеспособный миокард относится к клеткам миокарда, которые остаются живыми после повреждения и описывает желудочковую дисфункцию без некроза тканей, что обеспечивает нормализацию функционирования после восстановления кровоснабжения.

На сегодняшний день выделяют ряд синдромов, которые показывают различное состояние миокарда у пациентов ИБС и свидетельствуют о наличии жизнеспособного миокарда, таких как станнинг («оглушенный» миокард) и гибернация («спящий» миокард).

«Оглушенный» миокард (Stunning) определяется как контрактильная дисфункция жизнеспособного миокарда, которая возникает после быстрого и тяжелого эпизода окклюзии КА с последующим восстановлением коронарного кровотока. В 1975 г. G. Heyndrickx и соавт. впервые описали такую дисфункцию после окклюзии КА [159]. В 1982 г. E. Braunwald и R. Kloner дали определение «станнированный» миокард [106]. Снижение коронарного кровотока вызывает нарушение сократимости, которое сохраняется даже после его восстановления и может длиться часами или даже неделями, однако сократимость восстановится при условии сохранения нормальной перфузии. Повторные эпизоды ишемии могут привести к кумулятивному эффекту, что в свою очередь способствует развитию хронической дисфункции ЛЖ. Степень дисфункции ЛЖ у различных пациентов может быть связана с количеством жизнеспособного миокарда. Кроме того, количество жизнеспособного миокарда не коррелирует с толщиной стенки ЛЖ, так как истончение стенки ЛЖ не обязательно означает отсутствие жизнеспособного миокарда. Для диагностики данного состояния необходимо определение нормального кровотока и регистрация нарушения кинетики данного участка миокарда ЛЖ. В кардиохирургической практике данный феномен происходит во время операции АКШ с использованием ИК. Также причиной «оглушения» может стать окклюзия

КА во время выполнения ангиопластики или стентирования КА. Такое состояние миокарда определяется как преходящая дисфункция ЛЖ, которая сохраняется после реперфузии, при отсутствии необратимых изменений миокарда и восстановлении коронарного кровотока и характеризуется: сохраненным полноценным кровотоком, сублетальным поражением миоцитов и временным и обратимым нарушением функции ЛЖ [106]. В клинике такой синдром возникает при реперфузии после ИМ при раннем применении тромболизиса, после длительного приступа вазоспастической стенокардии, стресс-индуцированной ишемии и обусловлен нарушением энергетического обмена, образованием свободных радикалов, нарушением кальциевого обмена, нарушением микроциркуляции или их сочетанием [29; 99; 101; 119; 148; 179; 237].

Резкий приток крови при реперфузии приводит к избытку O_2 с инициацией перекисного окисления липидов и кальциевой перегрузке, что в свою очередь может привести к необратимому нарушению метаболизма и некрозу клетки [105; 234].

В 1973 году К. Chatterjee обнаружил, что у пациентов, не переносивших инфаркт в прошлом, но с хронической ишемией, миокардиальная дисфункция восстанавливается после реваскуляризации [116].

Улучшение сократимости стенки ЛЖ в ответ на инотропную стимуляцию в сегментах без рубцовых изменений в 1974 году продемонстрировал Н. R. Horn, а в зонах перенесенного инфаркта улучшения или нормализации функции миокарда ЛЖ не происходило [164].

Впервые термин «гибернация» был предложен в 1978 году G. Diamond в отношении сегментов миокарда с нарушенной функцией [120].

В 1984 г. S. Rahimtoola продолжил описание дисфункционального, находящегося в гипоперфузии миокарда, но потенциально способного к восстановлению после улучшения перфузии. Термин «гибернация» был заимствован из зоологии и обозначает механизм регуляции, адаптирующий

функциональную активность миокарда к конкретным условиям кровоснабжения. Это защитная реакция, при которой из-за того, что потребность в кислороде находится в равновесии с его доставкой функция миокарда снижается, но усугубления ишемии не происходит как и полного восстановления его функции [252].

С 1986 г. и по настоящее время благодаря работам E. Braunward и J. Rutherford гибернированный миокард стал предметом изучения у клиницистов. Основные клинические признаки гибернации можно охарактеризовать как нарушение сократимости миокарда ЛЖ с наличием хронического дефицита коронарного кровотока при отсутствии клинических проявлений, при этом дисфункция ЛЖ обратима. Резидуального кровотока достаточно для того, чтобы миокард не погиб, но недостаточно для адекватного сокращения [106]. У пациентов с нестабильной стенокардией гибернированный миокард выявляется в 75% случаев и только в 28% - у больных со стабильной стенокардией. После реваскуляризации 10-летняя выживаемость выше у пациентов с нестабильной стенокардией, что подтверждает защитный механизм гибернации [250].

Клиническими признаками гибернированного миокарда являются: дисфункция ЛЖ, отсутствие ишемических изменений по ЭКГ и клиники ИБС, хронический дефицит коронарного кровотока, нормализация сократимости ЛЖ после реваскуляризации. В целом жизнеспособный миокард обладает набором различных характеристик, включая целостность клеточной мембраны, сохранность метаболизма глюкозы, жирных кислот и инотропного резерва [250].

Точная и своевременная диагностика гибернированного миокарда в постинфарктной зоне у пациентов ИБС с дисфункцией ЛЖ имеет большое значение в прогнозировании его восстановления после реваскуляризации, особенно у больных с осложненными формами ИБС и сниженной функцией ЛЖ. Считается, что коронарная реваскуляризация восстанавливает

адекватный резерв коронарного кровотока и тем самым улучшает функцию ЛЖ [14].

Существуют зоны дисфункции миокарда ЛЖ, которые представлены и гибернированным и станнированным миокардом, и это может быть связано с длительностью восстановления сократимости после реваскуляризации. В 2001 г. F. Naas и соавт. в своем исследовании проанализировали 240 дисфункциональных сегментов, предварительно разделив их на две группы. В первую группу с гибернированным миокардом вошли 55 сегментов (23,8%), средний балл кинетики составлял $0,46 \pm 0,8$ (акинез или дискинез). Во вторую группу с оглушенным миокардом были включены 167 сегментов (69,9%) и с баллом кинетики $1,01 \pm 0,7$ (выраженный гипокинез). К рубцовому поражению были отнесены 16 сегментов (6,7%) со средним баллом кинетики $0,19 \pm 0,8$. На 11 сутки после реваскуляризации в первой группе была отмечена следующая динамика: 1 сегмент – «ухудшился», 11 сегментов остались без изменений, в 43 сегментах наблюдалось улучшение функции. Во второй группе 50 сегментов остались без динамики, 108 – улучшились. На сроке 14 недель в обеих группах отмечена нормализация функции или уменьшение степени выраженности гипокинеза в 79,5% и 66,7% сегментов, соответственно. К 12 месяцам наблюдения автор отмечает, что нормализация функции происходит чаще в группе станнированного миокарда, максимальное улучшение функции происходит в первые недели после операции с более медленной динамикой к концу года [144].

Оценка метаболизма миокарда позволяет достаточно точно предсказать восстановление сократительной функции миокарда после восстановления кровотока. В 1994 г. J. vom Dahl и соавт. на основании ряда исследований по данным ПЭТ предложили три варианта перфузионно-метаболического несоответствия (посегментарного соотношения перфузии, функции и метаболизма, которые используются для оценки жизнеспособного миокарда) [310].

Л. Вах и соавт. считают, что выраженность изменений гибернированного миокарда на фоне хронической ишемии влияет на сроки восстановления сократимости. Через 3 месяца после реваскуляризации функциональное восстановление в станнированных сегментах наблюдалось в 61% и в 31% сегментов в группе с гибернацией. К 12 месяцам дальнейшая динамика выявлена в 61% гибернированных сегментов и только в 9% станнированных. На последнем этапе (14 месяцев) показатели кинетики в обеих группах не различались [95].

Соотнесение показателей перфузии и метаболизма в дисфункциональном миокарде между собой не только помогает точно диагностировать жизнеспособный миокард, но и позволяет различать характер его поражения [31]. Критерии различных типов ишемического поражения миокарда представлены в таблице 1.1.

Исследование PPAR-2 продемонстрировало, что определение жизнеспособности миокарда с помощью ПЭТ и неинвазивных методов диагностики играет важную роль в прогнозировании результатов реваскуляризации у пациентов с осложненными формами ИБС [284].

Радиодиагностические критерии поражения миокарда

Таблица 1.1

Состояние миокарда	Функция	Перфузия	Метаболизм
Норма	в норме	в норме	в норме
Ишемия	в норме или снижена	в норме	повышен
Станнинг	снижена	в норме	в норме или понижен
Гибернация	снижена	снижена	повышен
Рубец	снижена	снижена	снижен

В исследовании STICH, в котором определяли роль дооперационной оценки жизнеспособного миокарда у больных с СН, показано отсутствие

прогностической ценности метода независимо от способа лечения. Данное исследование вызвало множество дискуссий относительно целесообразности определения жизнеспособного миокарда на этапе отбора больных для направления на реваскуляризацию. Однако был выявлен ряд недостатков исследования, в частности, жизнеспособность миокарда оценивалась по ЭхоКГ с добутамином или радионуклидной томографии и не применялись ПЭТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, кроме того не учитывались параметры систолического утолщения стенки ЛЖ [114].

В практической медицине определение степени нарушения перфузии миокарда является важным шагом. Необходима точная оценка функционального состояния миокарда, это может быть достигнуто с помощью синхронизированной с ЭКГ пациента ОФЭКТ или ПЭТ-визуализации. В современном мире неинвазивные методы визуализации сердца широко применяются в клинической практике для определения наличия жизнеспособного миокарда и прогнозирования его восстановления после реваскуляризации. В этом аспекте ключевую роль в диагностике ИБС, дифференциальной оценке состояния миокарда (ишемия, гибернация, стэндинг, рубец) приобретают нагрузочные тесты. Результатом любого стресс-теста является достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) по возрасту или ряд критериев для преждевременного прекращения исследования. В зависимости от конкретной клинической задачи определяется тип нагрузки (фармакологическая или физическая) и целесообразность проведения нагрузочной пробы. У больных с различными формами ИБС для полноценной и достоверной оценки состояния миокарда (перфузия, функция, метаболизм) в покое и при нагрузочных пробах необходимы современные методы диагностики [233].

1.7.1. Эхокардиография

Нагрузочная эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) является методом достаточно дешевым и информативным для диагностики ИБС и определения наличия жизнеспособного миокарда с минимальным количеством побочных

реакций [43; 174]. В практической медицине нагрузочные пробы проводятся с помощью велоэргометрии (ВЭМ), тредмила, чреспищеводной стимуляции, но со своими ограничениями. Визуализация при использовании ВЭМ и тредмила крайне затруднена в отличие от фармакологических нагрузочных тестов. Применяется ряд групп препаратов с различными механизмами действия. В первой группе (добутамин, допмин, норадреналин, изопротеринол) – действие препаратов направлено на увеличение ЧСС и потребности миокарда в кислороде и, как следствие, индуцирования ишемии в бассейне пораженной КА. Во второй группе (дипиридамол, персантин, аденозин) – действие обусловлено возникающей вазодилатацией и синдромом обкрадывания, что также индуцирует ишемию миокарда.

В настоящее время в качестве нагрузочного фактора чаще всего применяют синтетический катехоламин добутамин, который в небольших дозах является селективным в отношении бета-1-рецепторов, при непрерывной инфузии увеличивает сократимость миокарда, снижает диастолическое давление в ЛЖ, увеличивает ударный объем и сердечный выброс. При гемодинамически значимом поражении КА при инфузии добутамина кровоток увеличивается до определенного уровня, но из-за отсутствия повышения скорости кровотока (участок стеноза) происходит снижение перфузии субэндокардиальной области и визуализируются ишемические изменения в бассейне пораженной артерии [47]. Еще в 1987 г. W. Armstrong сделал предположение, что вне зависимости от скорости введения добутамина восстановление дисфункционального миокарда можно считать маркером наличия жизнеспособного миокарда, но достаточное его количество содержат только сегменты, которые увеличивают кинетику при введении малых доз добутамина [84].

В клинической практике применяются два протокола стресс-ЭхоКГ: с малыми дозами (2,5 мкг/кг/мин., - 5,0 мкг/кг/мин. – 10 мкг/кг/мин. – 20 мкг/кг/мин.); с большими дозами – до 40 мкг/кг/мин., если субмаксимальная ЧСС по возрасту не достигнута, дополнительно вводится атропин [211; 236].

Оценка результатов проводится в два подхода: улучшение локальной сократимости в дисфункциональных сегментах при введении малых доз добутамина, что говорит о наличии жизнеспособного миокарда и второй при введении больших доз – при наличии двухфазного ответа – последующее нарушение кинетики при введении средних и больших доз. Чувствительность пробы на малых дозах превышает 90%, при втором варианте падает до 70% [81; 302].

К недостаткам метода можно отнести субъективность оценки результатов, неудовлетворительную визуализацию в ряде случаев, но цифровая обработка и стандарты интерпретации стресс-эхокардиограмм показывают 62 – 85% чувствительность и 79 – 87% специфичность [158; 159].

Отрицательная стресс-ЭхоКГ с добутамином предсказывает низкую частоту сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде [154; 240]. I. Afridi и соавт. проследили летальность у 353 пациентов в течение 18 месяцев. В группе пациентов с жизнеспособным миокардом, которым выполнялась реваскуляризация, смертность составила 4%, в группе с контрактильным резервом без операции – 20% и у больных без жизнеспособного миокарда – 18% [73].

Использование тканевой доплерографии (ТД) позволяет повысить точность метода и определить амплитудные, скоростные и временные параметры движения ЛЖ по длинной оси и рассчитать ряд количественных параметров. Локальная сократимость оценивается с учетом ориентации продольных и циркулярных волокон (при ишемии продольные волокна нарушаются в первую очередь) [124].

Такие показатели ТД как деформация (strain, S – изменение длины отрезка, отнесенное к его исходной длине и отражающая степень систолического утолщения стенки ЛЖ, может быть положительной - удлинение и отрицательной - укорочение) и скорость деформации (strain rate, SR – скорость взаимного смещения двух точек, которые находятся на фиксированном расстоянии внутри исследуемого сегмента) не зависят от

угла сканирования, внутрисердечной гемодинамики, расположения исследуемого сегмента (апикально или базально) и позволяют получить информацию о систолической и диастолической функции пораженных сегментов. В норме систолическая деформация радиальных волокон по короткой оси - положительная и отражает степень систолического утолщения стенки ЛЖ. Поскольку продольные волокна в систолу укорачиваются, их систолическая деформация из апикальной проекции принимает отрицательные значения [304].

F. Jamal и соавт. отмечают высокую до 86% чувствительность показателей S и SR и специфичность до 85%, что позволяет более точно выявлять нарушение локальной сократимости при остром ИМ (снижение продольной деформации до 72%, радиальной систолической деформации на 68%), при ИБС на 45% и 60%, соответственно [177].

При стресс-ЭхоКГ использование ТД позволяет проводить количественную оценку жизнеспособности миокарда. Недостаточный прирост систолической скорости (менее 70%) при любом виде нагрузки является одним из критериев ишемии. Чувствительность и специфичность составляют 81% и 76%, соответственно [79]. Ряд исследований показал, что прирост Sm на малых дозах добутина достоверно выше в жизнеспособных сегментах в отличие от сегментов с нежизнеспособным миокардом (рубец) [76; 249].

В настоящее время в дополнение к стресс-ЭхоКГ методы ядерной медицины позволяют повысить диагностику жизнеспособного миокарда, позволяющие оценить кровоток на уровне микроциркуляции и спрогнозировать его восстановление после реваскуляризации.

1.7.2. Методы ядерной диагностики

Радионуклидные методы (позитронная-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда) являются эталоном в определении наличия жизнеспособного миокарда у больных ИБС в том числе с диффузным поражением коронарного русла, и методом

демонстрации улучшения глобальной и региональной перфузии после хирургического лечения, в том числе с применением альтернативных методов реваскуляризации [29; 180; 286].

Одним из ключевых критериев отбора пациентов для выполнения альтернативных технологий лечения является наличие жизнеспособного, но ишемически скомпрометированного миокарда в зоне, кровоснабжаемой коронарной артерией, которая была признана непригодной для шунтирования (по результатам коронарографии). Для определения таких случаев большинство клиник полагаются на данные стресс-эхокардиографии и радионуклидных методов исследования, и в целом эти методики дают сопоставимые результаты [170; 215]. Однако, поскольку все эти технологии направлены на улучшение перфузии миокарда посредством неоангиогенеза, то ясно, что и оценивать эффект реваскуляризации предпочтительнее методами, рассчитанными на изучение микроциркуляции миокарда и функционального резерва перфузии [29].

Высокая чувствительность и специфичность радионуклидных методов в диагностике нарушений коронарного кровотока, достаточная объективность и воспроизводимость получаемых результатов позволяют с успехом их использовать, как для оценки перфузии и выявления жизнеспособного миокарда с детализацией характера его поражения на дооперационном этапе, так и для проведения динамического контроля после лечения. Такая оценка данных позволяет не только раскрыть некоторые тонкие механизмы, объясняющие эффективность той или иной хирургической процедуры, но и в целом обосновать комплексную стратегию лечения больных ИБС [260].

1.7.3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

На сегодняшний день важнейшим методом, позволяющим оценить перфузию миокарда, является однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), которая зарекомендовала себя как

высококчувствительный и специфичный метод в диагностике коронарного атеросклероза и оценке жизнеспособности миокарда. Синхронизация записи ОФЭКТ с электрокардиограммой пациента (метод синхро-ОФЭКТ) позволяет без дополнительных временных и финансовых затрат, не увеличивая лучевую нагрузку на пациента, получить целый комплекс диагностической информации относительно не только показателей перфузии миокарда, но и параметров сократительной функции ЛЖ, в том числе: конечно-систолический и конечно-диастолический объемы, общую фракцию выброса, кинетику и регионарное систолическое утолщение стенки ЛЖ [130; 134; 135; 313]. Такая одновременная комплексная оценка перфузии и контрактильной функции миокарда ЛЖ существенно повышает диагностические возможности и ценность исследования, как в диагностике стенозирующего поражения коронарных артерий, так и оценке жизнеспособности миокарда [29; 68; 96; 156].

Для визуализации коронарной микроциркуляции с помощью ОФЭКТ и синхро-ОФЭКТ чаще всего используют препараты, меченые технецием (^{99m}Tc): ^{99m}Tc -МИБИ, ^{99m}Tc -тетрофосмин, ^{99m}Tc -тебороксим и их отечественный аналог - ^{99m}Tc -технетрил. Использование диагностических комплексов технеция, благодаря более высокой энергии излучения ^{99m}Tc (140 кэВ) по сравнению с «эталонным» радиофармпрепаратом (РФП) для визуализации перфузии миокарда ^{201}Tl (68 кэВ), обеспечивает оптимально высокую статистику изображений, что позволяет значительно улучшить качество сцинтиграмм и уменьшить количество артефактов, связанных с ослаблением излучения радионуклида. Это существенно снижает частоту ложноположительных результатов и повышает специфичность перфузионной сцинтиграфии [2].

Нарушения коронарной микроциркуляции, определяемые с помощью перфузионной сцинтиграфии с препаратами ^{99m}Tc , принято разделять на: обратимые, частично-обратимые и необратимые дефекты перфузии (ДП). Миокард в зонах обратимых и частично-обратимых ДП жизнеспособный и

соответствует ишемическому поражению. Миокард в зоне необратимых ДП, а также в областях частично-обратимых ДП с сохранившейся гипоперфузией в покое, как правило, соответствует нежизнеспособным участкам, но однако и в этих случаях существует вероятность наличия жизнеспособных кардиомиоцитов [31]. Для выявления протяженности жизнеспособного миокарда перфузионную сцинтиграфию можно выполнять только в покое с определением показателей накопления РФП в пораженной зоне относительно максимального (накопление более 50% от максимального следует относить к зонам с жизнеспособным миокардом) [104].

В ряде исследований с использованием радионуклидной томографии миокарда по показателям SRS, SSS и SDS (Summed Rest Score, Summed Stress Score, Summed Difference Score), которые отражают площадь и объем зон поражения миокарда показана возможность стратификации риска ИМ и летального исхода [141; 142; 222; 227].

Информативность перфузионной сцинтиграфии существенно возрастает при сочетании ее с функциональными стресс-тестами, поскольку известно, что стенозирование венечного сосуда менее 75% не сопровождается значительным снижением коронарного кровотока в условиях функционального покоя [43]. В этих случаях радионуклидная диагностика коронарной микроциркуляции может привести к получению ложноотрицательного результата. Из функциональных стресс-тестов используют пробы с физической нагрузкой на велоэргометре и тредмиле или пробы с фармакологической нагрузкой с дипиридамолом, аденозином и добутамином. Задачей всех стресс-тестов является определение степени уменьшения коронарного резерва в бассейне пораженной коронарной артерии. В процессе выполнения основных нагрузочных проб происходит увеличение потребности миокарда в кислороде и, как следствие, – усиление миокардиального кровотока, более выраженное в условно интактных артериях [285].

Расширение показаний к оперативному лечению больных ИБС, а также спектра хирургического пособия, особенно с внедрением в клиническую практику альтернативных подходов реваскуляризации миокарда, наряду с оценкой перфузии миокарда в бассейне клинко-зависимой артерии, привело к постановке такой важной задачи, как дооперационное определение жизнеспособного миокарда у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка [30]. Поэтому в последние годы патофизиологи, кардиологи и кардиохирурги проявляют повышенный интерес к проблеме диагностики и лечения не функционирующего, но потенциально жизнеспособного миокарда у больных ИБС [127].

Жизнеспособный миокард характеризуется наличием ряда свойств, включая целостность клеточной мембраны, сохранность метаболизма глюкозы, жирных кислот и инотропного резерва. Точное определение жизнеспособности (гибернации) миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка имеет важное значение при выборе кандидатов на хирургическую реваскуляризацию и прогнозировании восстановления функции после лечения [213].

Радионуклидная сцинтиграфия миокарда – высокочувствительный метод диагностики гибернированного миокарда. Чувствительность и специфичность при дифференциальной диагностике жизнеспособного миокарда с помощью ОФЭКТ составляет порядка 81% и 84%, соответственно [72].

Nachamovitch R. И соавт. в исследовании с участием 5366 пациентов продемонстрировали необходимость сочетания перфузии и функциональной оценки миокарда ЛЖ для прогнозирования выживаемости пациентов с реваскуляризацией или медикаментозной терапией [141; 142; 282]. Авторы показали, что ФВ ЛЖ оставалась самым сильным предиктором сердечной смерти, тогда как ишемия была лучшим предиктором эффекта реваскуляризации.

1.7.4. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – это метод радионуклидной диагностики, который позволяет визуализировать физиологические и биохимические процессы в организме на субклеточном и молекулярном уровнях, используя радиофармпрепараты (РФП), меченные короткоживущими позитрон-излучающими нестабильными радионуклидами. При распаде ядер таких радионуклидов как ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{82}Rb , ^{15}O , происходит излучение позитрона, который при прохождении в тканях соударяется с электроном, вследствие чего происходит их взаимное «уничтожение» с образованием противоположно направленных энергетически равных (511 кэВ) гамма-квантов. Этот метод играет ключевую роль в диагностике ИБС, позволяя оценивать перфузию миокарда, определять жизнеспособность сердечной мышцы и выявлять зоны ишемии.

Томографическое изображение получают с помощью ПЭТ-сканеров с противоположно установленными детекторами, собранными в кольца, что позволяет регистрировать гамма-кванты и определять координаты источника излучения одновременно.

В настоящее время наиболее распространенными маркерами для оценки перфузии миокарда используют воду (H_2^{15}O), аммиак ($^{13}\text{NH}_3$), и рубидий (Rb^{82}), для метаболизма применяются жирные кислоты, меченные ^{11}C , и глюкоза, меченная ^{18}F [70].

Lertsburapa K. в исследовании с участием 1441 пациента, которым выполнялась ПЭТ с хлоридом рубидия-82, продемонстрировали, что ФВ ЛЖ, измеренная с синхронизацией по ЭКГ, является независимым и инкрементным прогностическим маркером. Годовые показатели смертности в группе с ФВ ЛЖ выше 50%, между 40% и 49% и ниже 40% составили, соответственно, 2,4%, 6,2% и 9,2% ($p < 0,001$) [198].

Фтордезоксиглюкоза (ФДГ) считается универсальным маркером метаболической активности клетки [256]. ПЭТ с ФДГ позволяет оценить воспалительный компонент атеросклеротической бляшки за счет повышения

аккумуляции препарата, при высокой интенсивности включения ФДГ высокий риск разрыва и инициации острого ИМ [257; 258].

Захват ^{18}F -FDG в дисфункциональных сегментах миокарда с недостаточной перфузией (несоответствие перфузии - метаболизма) связан с функциональным восстановлением этих миокардиальных сегментов после реваскуляризации, тогда как сегменты со сниженной перфузией и сниженным метаболизмом глюкозы вряд ли восстановятся [318].

В 1994г. J. vom Dahl и соавт. описали три основных варианта посегментарного соотношения перфузии функции и метаболизма в оценке жизнеспособного миокарда [288; 307]. Стендированному миокарду соответствует нормальный уровень перфузии и метаболизма миокарда – 1 вариант. Гибернированный миокард без рубцового поражения характеризуется гипоперфузией миокарда и повышенным или нормальным уровнем метаболизма – перфузионно-метаболическое несоответствие («mismatch») – 2 вариант. Рубцовым изменениям без жизнеспособного миокарда соответствует пропорциональное снижение перфузии и метаболизма – перфузионно-метаболическое соответствие («match»). Степень снижения кровотока и метаболизма отражают глубину рубцового поражения, при так называемом «неполном соответствии» перфузии и метаболизма можно говорить о нетрансмуральном поражении миокарда – 3 вариант [70; 307].

Выявлена связь между объемом гибернированного миокарда и степенью улучшения функции после реваскуляризации, которую можно ожидать при наличии жизнеспособного миокарда минимум в 2 сегментах ЛЖ [315; 319]. В исследованиях отмечена высокая точность ПЭТ с ФДГ у 38 пациентов с хронической дисфункцией ЛЖ. Из 213 проанализированных сегментов в 125 (59%) отмечалось улучшение функции по данным ПЭТ. Только в 12 сегментах были получены ложноположительные результаты. Чувствительность и специфичность составила 94% - 91% и 86% и 85%, соответственно, и менялась в отношении сегментов с исходным гипокинезом

или акинезом. Уменьшение конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) более чем на 10% возможно при наличии 3-х жизнеспособных сегментов [291].

Исследование PARR-1 показало, что динамика ФВ ЛЖ после лечения зависит не только от площади жизнеспособного миокарда, а связана еще и с площадью рубца, сроками реваскуляризации и наличием сахарного диабета, в связи с чем рекомендуется использовать ПЭТ-критерии жизнеспособности в совокупности с клиническими данными пациента [96].

1.7.5. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

В настоящее время МРТ сердца с контрастным усилением на основе препаратов с гадолинием считается безопасной методикой с высоким пространственным разрешением получаемых изображений. По сравнению с ОФЭКТ МРТ обладает более высокой чувствительностью в выявлении интрамурального и субэндокардиального поражения миокарда [311]. На практике используются протоколы детальной пространственной визуализации анатомических структур сердца и динамические – с прямой синхронизацией с ЭКГ для визуализации процессов сокращения и расслабления миокарда [83]. В последнем случае применяются фармакологические нагрузочные тесты, заимствованные из стресс-ЭхоКГ, такие как введение добутамина, аденозина дипиридамола для визуализации восстановления сегментарной сократимости.

В связи с тем, что радионуклидная томография миокарда имеет меньшее пространственное разрешение, дефекты перфузии визуализируются хуже, чем при выполнении МРТ, но при распространенном поражении миокарда чувствительность методов сопоставима [311]. Для клиницистов при направлении на коронароангиографию (КАГ) и реваскуляризацию важной диагностической задачей является выявление жизнеспособного ишемизированного миокарда, однако при МРТ часто не удается разграничить эти состояния от нормально перфузируемого неповрежденного миокарда, особенно в зоне интрамурального поражения, т.к. МРТ-данные

основываются только на контрактильном резерве в отличие от ПЭТ и ОФЭКТ [82; 94; 178; 312].

V. Dor и соавт. в своем исследовании у 902 пациентов оценивали площадь рубцового поражения при использовании МРТ с отсроченным контрастированием. В зависимости от объема рубцового поражения и сократительной способности миокарда исследователи выделили 4 группы постинфарктовых рубцов. При величине рубца менее 10% показатели сократительной способности были нормальные (субнормальные); при 10 – 35% от площади ЛЖ – отмечалось умеренное увеличение объемных показателей и умеренное снижение ФВ ЛЖ; при протяженности рубца от 35% до 50% - значительное увеличение объемов сердца и значительное снижение сократимости; при поражении более 50% от ЛЖ – ФВ ЛЖ была ниже 25% [122].

Прогнозирование улучшения сократительной способности миокарда стало возможным при использовании стресс-МРТ с добутамином [315]. Для оценки жизнеспособного миокарда и скрытого резерва сократимости применяют малые дозы добутамина (10 мкг/кг/мин.), для диагностики ИБС и выявления преходящей ишемии используют большие дозы (40 мкг/кг/мин.). Чувствительность и специфичность данной методики составляет до 80 – 86% [232].

При выполнении МРТ с нагрузочными пробами жизнеспособность миокарда можно оценить только косвенно по локальной сократимости (прирост систолического утолщения миокарда более чем на 5 мм) в кино-режимах [137].

J. Romero и соавт. показали высокую специфичность и прогностическую значимость стресс-МРТ в оценке сократительного резерва миокарда и определении шансов на восстановление функции ЛЖ после реваскуляризации. У больных с субэндокардиальным поражением миокарда и положительной нагрузочной пробой с добутамином с низкими дозами после реваскуляризации прирост ФВ ЛЖ через 6 месяцев отмечался на

14,4%, у пациентов с отрицательным тестом на 2,5% [257]. У пациентов с перенесенным ИМ по МРТ с отсроченным контрастированием ожидать восстановления локальной сократительной способности можно при индексе трансмуральности не более 45% [69].

1.8. Определение симпатической иннервации сердца

Симпатическая иннервация сердца - еще одно новое направление визуализации в современной медицине для поиска лучшего прогнозирования результатов лечения пациентов с осложненными формами ИБС. Наиболее доступным и изученным неинвазивным методом оценки симпатической иннервации сердца в настоящее время является радионуклидное исследование с йод-123-метайодбензилгуанидином (MIBG). Данный радиофармпрепарат является аналогом гуанетидина, первоначально разработанного в 1980-х годах для изучения опухолей мозгового вещества надпочечников и других нейроэндокринных опухолей. Он имитирует норадреналин, главный нейротрансмитер, участвующий в симпатической иннервации сердца. РФП локализуется, в основном, в пресинаптических нервных окончаниях, в которые он попадает посредством активного энергозависимого транспорта, прежде чем накопиться в нейросекреторных гранулах. Однако, в отличие от норадреналина, не метаболизируется моноаминоксидазой, что позволяет ему накапливаться в концентрации, достаточной для визуализации [234].

Визуализация сердца с помощью MIBG выполняется с использованием стандартной гамма-камеры, при этом изображения получают, как при помощи планарного изображения, так и с использованием ОФЭКТ. Раннюю визуализацию проводят через 15 минут после введения индикатора и отсроченную через 3-5 часов после введения РФП. Планарные изображения используют для расчета отношения накопления РФП в сердце к средостению (отношение Н/М) и выведения РФП из сердца между ранним (15 минут) и отсроченным (3 - 5 часов) изображениями. Изображения радионуклидной томографии миокарда используют, в основном, для оценки

регионального распространения и визуализации дефектов. Аномалии симпатической иннервации связаны с желудочковыми аритмиями – это было показано как на животных, так и человеческих моделях. Отмечена связь между выраженностью дефекта MIBG и индуцируемостью желудочковой тахикардии в электрофизиологических исследованиях [118].

Проспективное исследование AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation for Heart Failure (ADMIRE-HF) с участием 961 пациента с сердечной недостаточностью II или III класса по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ является одним из крупнейших разработок, в которых рассматривались сердечные MIBG-изображения, и оценивались его прогностические значения. При $H/M < 1,60$ сердечная смерть через 2 года составила 11,2% против 1,8%, для группы с $H/M \geq 1,60$. При рассмотрении непрерывной переменной в течение среднего периода наблюдения 17 месяцев наблюдалось постепенное снижение сердечной смерти с 20% для $H/M < 1,10$ до 0% для $H/M > 1,80$. Наконец, риск нарушений ритма был значительно выше у пациентов с $H/M < 1,60$ по сравнению с пациентами с $H/M \geq 1,60$ (10,4% против 3,5%, $p < 0,001$). Эти результаты были подтверждены последующим анализом в расширенном исследовании ADMIRE-HF (ADMIRE-HFX), результаты которого были недавно опубликованы [176].

В другом исследовании изучалась способность визуализации сердца с помощью MIBG с целью возможности прогнозирования желудочковых аритмий у пациентов с имплантируемым кардивертером-дефибриллятором [307].

В исследовании Kawai et al. оценивали способность MIBG в выявлении пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной ФВ ЛЖ, но с низким риском ВСС. Авторами были отобраны 81 пациент со стабильной сердечной недостаточностью и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Наблюдение продолжалось в течение минимум 5 лет. Исходно всем пациентам проводили радионуклидное исследование с MIBG, в котором было проанализировано

соотношение Н/М и скорость выведения индикатора для расчета оценки MIBG в диапазоне от 1 (нормальный) до 10 (крайне ненормальный) [180].

Пациенты были разделены на три группы: низкие баллы MIBG (1 – 4), промежуточные (5 – 7) и высокие (8 – 10). Этот показатель оказался значительным предиктором внезапной смерти (низкий = 0%, средний = 19% и высокий = 36%, $P = 0,001$). Таким образом, положительная прогностическая ценность низкого балла MIBG для выявления пациентов с низким риском ВСС составила 100%. Как отметили авторы, интересным аспектом их исследования является то, что они объединили соотношение Н/М и скорость вымывания в один параметр. Данные показатели хотя частично совпадают, но не представляют одно и то же. Авторы считают, что их объединение может еще больше повысить прогностическую ценность MIBG [180].

В большинстве исследований изучалась роль кардиальной MIBG-визуализации у пациентов с резко сниженной ФВ ЛЖ. При этом целый ряд авторов также подтвердили его прогностическое значение у пациентов ИБС с нормальной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ [282].

Высокая скорость вымывания MIBG также связана с увеличением риска ВСС. В литературе имеются данные об изучении взаимосвязи между гибернацией миокарда и симпатической иннервацией. Нервные окончания более чувствительны к ишемии, чем клетки миокарда, и поэтому исследования на животных моделях и людях показали, что области несоответствующей иннервации/перфузии (аномальная иннервация, но сохраненная перфузия) являются аритмогенными [283].

Следовательно, в кардиохирургии проблема эффективности реваскуляризации является критически важной и связана не только с оценкой адекватности хирургического вмешательства, но и с оптимизацией отбора пациентов, у которых такая тактика лечения приведет к максимально положительным результатам. Это становится особенно актуальным с внедрением новых хирургических технологий – альтернативных методов

реваскуляризации миокарда. В свою очередь, необходимость хирургической коррекции различных форм обратимой дисфункции миокарда требует комплексной оценки эффективности лечения ИБС с использованием высокотехнологичных методик, позволяющих оценивать перфузию, метаболизм и сократимость миокарда ЛЖ.

Для идентификации объема жизнеспособного миокарда и дифференциации характера его поражения (гибернации, станнинга), особенно в бассейне неоперабельно пораженных коронарных сосудов на дооперационном этапе, используется сегментарный подход комплексного анализа перфузии и функции миокарда, заложенный в основу обработки сцинтиграфических изображений при синхро-ОФЭКТ в комбинации с разработанными коронаро-сцинтиграфическими схемами. Это позволяет проводить детальную «адресную» реваскуляризацию миокарда с учетом анатомических особенностей коронарного русла и характера поражения миокарда у каждого конкретного пациента [31].

Использование данного подхода при обследовании пациентов до и после реваскуляризации позволило не только оценить эффективность методов лечения, но и углубить понимание механизмов современных альтернативных технологий, разрабатываемых для борьбы с ишемической болезнью сердца.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения результатов хирургического лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарных артерий были проанализированы материалы обследования 189 пациентов ИБС, которым выполнено изолированное АКШ или в сочетании с альтернативными технологиями с 2010г. по 2020г. Для оценки перфузии и сократительной способности миокарда все пациенты были обследованы в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России до и в различные сроки после лечения с помощью синхронизированной с ЭКГ однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Из 189 пациентов мужчин было 153 (81%), женщин – 36 (19%). Возраст больных колебался от 41 до 74 лет. Диагноз ИБС был поставлен на основании анамнеза, клиники стенокардии напряжения и/или покоя, объективных методов исследования (ЭКГ, ЭхоЭКГ, селективная коронарография и др.). Длительность заболевания в среднем составила $62,2 \pm 29,2$ месяцев. В анамнезе у 125 пациентов были указания на перенесенный инфаркт миокарда, что составило 66,1% от общего числа обследованных пациентов. Все больные (100%) имели стенокардию напряжения и покоя III-IV ФК по канадской классификации кардиологов (CCS). 73 (38,6%) больных имели признаки мультифокального атеросклероза (МФА).

Критериями исключения пациентов из исследования являлись хронические неспецифические заболевания легких, почечная недостаточность, онкологические заболевания, отсутствие жизнеспособного (гибернированного) миокарда ЛЖ в постинфарктной зоне.

149 пациентам (78,8%) были выполнены интегрированные хирургические вмешательства (АКШ в сочетании с альтернативными технологиями). 40 пациентам было выполнено изолированное АКШ.

В зависимости от типа выполненного хирургического вмешательства все больные были разделены на 4 группы.

I группу составили 50 пациентов, которым было выполнено АКШ в сочетании с технологией ЮрЛеон. Методика, предложенная Ю.Л. Шевченко (Патент на изобретение RU №2758024 С1, 25.10.2021. Шевченко Ю.Л. Способ индукции экстракардиальной реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца) проводилась по следующему протоколу: над передней и боковой стенками ЛЖ выполнялась субтотальная или частичная перикардэктомия с отсепаровкой медиастинальных тканей (перикардиальный жир, ткани инволютивно измененного тимуса), следующим этапом проводилась липокардиопексия – окутывание сердца и фиксация к эпикарду подготовленных тканей. По диафрагмальной поверхности в оставшуюся полость перикарда устанавливался дренаж и подключался к стерильному резервуару с системой активной аспирации.

Собранное в первые сутки дренажное отделяемое, содержащее факторы роста эндотелия сосудов, хранилось в стерильном резервуаре при температуре +4°C. На вторые-третьи сутки после операции аспират центрифугировался для отделения разрушившихся форменных элементов крови и в объёме 50-80 мл вводился через специальный дренаж в оставшуюся полость перикарда, который тотчас удалялся.

Пациенты, которым было выполнено АКШ в сочетании с ТМЛР, вошли во II группу (n = 63). Процедура ТМЛР выполнялась с помощью высокоэнергетического CO₂ лазера. Воздействие проводили под контролем чреспищеводной ЭхоКГ по передней, передне-боковой, задне-боковой, задней стенок, верхушки ЛЖ. Количество перфораций варьировалось от 14 до 20, в среднем 17,6 перфораций на больного.

III группу (n = 36) составили больные после АКШ в сочетании ТМЛР и интрамиокардиальным введением ангиогенного фактора (АФ) α -ECGF. Ангиогенный фактор α -ECGF был получен методом генной инженерии из апатогенного штамма E.Coli и предоставлен в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

сотрудниками Фрайбургского Университета (Laboratory of Molecular Biology, American Red Cross, Rockville MD) после проведения тестов на ангиогенный эффект, апиrogenность, фармакологическую безопасность и уже после завершения экспериментальных и преclinical исследований. По своей структуре человеческий фактор роста эндотелиальных клеток - α -ECGF – представляет собой ангиогенный пептид из семейства FGF, гомологичный FGF1, отличающийся от него укороченной нуклеотидной цепочкой [265]. Ангиогенный фактор α -ECGF вводили инъекционно в миокард в области лазерного воздействия в 5-ти разведениях по 0,2 мл (в общей сложности 300 мкг АФ).

В контрольную IV группу объединены 40 пациентов, которым было выполнено изолированное АКШ.

Дооперационная характеристика больных представлена в таблице 2.1.

По клиничко-анамнестическим данным (табл. 2.1) больные принципиально не отличались по группам. Достоверные отличия имелись только по сахарному диабету. Пациентам с сахарным диабетом ангиогенные факторы не вводились.

Всем 189 больным выполнена селективная коронарография (табл. 2.2, 2.3), в результате которой было выявлено гемодинамически значимое (>75%) поражение следующих коронарных артерий: ствол левой КА (12 больных), ПМЖВ (98 больных), ДВ левой КА (35 больных), ОВ левой КА (33 больных), ВТК левой КА (39 больных), ЗБВ ЛЖ левой КА (12 больных), ЗМЖВ левой КА (6 больных), ствол правой КА (60 больных), ЗМЖВ правой КА (20 больных), ЗБВ ЛЖ правой КА (3 больных). По данным селективной коронарографии до операции у 142 (75,2%) больных выявлено 3-х сосудистое поражение, у 36 (19%) и 11 (5,8%) больных – поражение 2-х и 1-го коронарных сосудов, соответственно.

Дооперационная характеристика больных по клинико-anamнестическим данным

Таблица 2.1

Группы	I группа АКШ+ЮрЛеон n = 50		II группа АКШ+ТМЛР n = 63		III группа АКШ+ТМЛР+АФ n = 36		IV группа АКШ n = 40	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Средний возраст	58,4±8,7		58,7±4,2		59,2±2,1		57,9±9,1	
Мужчины	41	82	50	79,4	30	83,3	32	80
Женщины	9	18	13	20,6	6	16,7	8	20
ИМ в анамнезе	33	66	41	65,1	24	66,7	27	67,5
Артериальная гипертензия	34	68	43	68,3	24	66,7	27	67,5
Сахарный диабет	9	18	11	17,5	0	0	7	17,5
МФА	19	38	24	38,1	14	38,9	16	40
III ФК стенокардии	29	58	37	58,7	21	58,3	23	57,5
IV ФК стенокардии	21	42	26	41,3	15	41,7	17	42,5
Потребность в нитроглицерине, мг/сут.	2,8±1,7		3,2±1,5		2,9±1,5		3,1±1,2	
ФВ ЛЖ (%)	51,2±7,2		50,8±6,9		51,4±6,3		49,3±7,2	

**Распределение коронарных артерий
с поражением > 50% по группам пациентов**

Таблица 2.2

КА	I группа n = 50	II группа n = 63	III группа n =36	IV группа n =40
Левая КА				
Ствол ЛКА	4 (8%)	3 (5%)	1 (3%)	2 (5%)
ПМЖВ	7 (14%)	5 (8%)	4 (11%)	6 (15%)
ДВ	11 (22%)	9 (14%)	8 (22%)	10 (25%)
ОВ	15 (30%)	5 (8%)	7 (19%)	14 (35%)
ВТК	6 (12%)	5 (8%)	2 (6%)	3 (8%)
ЗБВ	5 (10%)	7 (11%)	4 (11%)	2 (5%)
ЗМЖВ	7 (14%)	9 (14%)	5 (14%)	5 (13%)
Правая КА				
Ствол	14 (28%)	9 (14%)	9 (25%)	11 (30%)
ЗМЖВ	4 (8%)	5 (8%)	3 (8%)	3 (8%)
ЗБВ	4 (8%)	5 (8%)	2 (6%)	3 (8%)

**Распределение коронарных артерий
с поражением > 75% по группам пациентов**

Таблица 2.3

КА	I группа n = 50	II группа n = 63	III группа n =36	IV группа n =40
Левая КА				
Ствол ЛКА	-	2 (3%)	-	-
ПМЖВ	34 (68%)	29 (62%)	19 (53%)	16 (40%)
ДВ	11 (22%)	12 (19%)	6 (17%)	6 (15%)
ОВ	9 (18%)	12 (19%)	6 (17%)	6 (15%)
ВТК	9 (18%)	12 (19%)	8 (22%)	10 (25%)
ЗБВ	6 (12%)	2 (3%)	4 (11%)	-

ЗМЖВ	6 (12%)	-	-	-
Правая КА				
Ствол	32 (64%)	13 (21%)	6 (17%)	9 (23%)
ЗМЖВ	6 (12%)	7 (11%)	4 (11%)	3 (8%)
ЗБВ	-	2 (3%)	-	1 (3%)

У 126 (66,7%) больных выявлена окклюзия хотя бы одного коронарного сосуда (табл. 2.4). Как следует из представленных данных, степень окклюдизирующих поражений коронарного русла в анализируемой группе больных была необычайно высокой. У 37 (19,6%) – выявлена окклюзия двух КА, у 22 (11,6%) и 4 (2,1%) больных были окклюдизованы 3 и 4 коронарных сосуда, соответственно.

**Распределение окклюдизованных коронарных артерий
по группам пациентов**

Таблица 2.4

КА	I группа n = 50	II группа n = 63	III группа n =36	IV группа n =40
Левая КА				
Ствол ЛКА	-	-	-	-
ПМЖВ	12 (24%)	36 (57%)	21 (58%)	22 (55%)
ДВ	1 (2%)	4 (6%)	4 (11%)	3 (8%)
ОВ	9 (18%)	9 (14%)	7 (19%)	17 (43%)
ВТК	3 (6%)	5 (8%)	4 (11%)	4 (10%)
ЗБВ	-	-	2 (6%)	-
ЗМЖВ	3 (6%)	4 (6%)	-	1 (3%)
Правая КА				
Ствол	12 (24%)	16 (25%)	8 (22%)	10 (25%)
ЗМЖВ	-	4 (6%)	2 (6%)	3 (8%)
ЗБВ	-	-	-	-

У всех 189 (100%) обследованных больных были выявлены диффузные изменения КА, поражение их дистального русла или мелкие (гипоплазированные) несунтабельные артерии. Диффузные изменения ПМЖВ были выявлены у 152 (80,4%) пациентов, ДВ – у 25 (13,2%) больных, ОВ левой КА – у 46 (24,3%) больных, ВТК и ЗБВ ЛЖ левой КА – у 19 (10%) и 7 (3,7%) больных, соответственно. В системе правой КА (ПКА) диффузные изменения были выявлены в ЗМЖВ – 32 (16,9%) больных и ЗБВ ЛЖ – 14 (7,4%) пациентов (табл. 2.5).

**Распределение коронарных артерий с диффузным поражением
по группам пациентов**

Таблица 2.5

КА	I группа n = 50	II группа n = 63	III группа n = 36	IV группа n = 40
Левая КА				
Ствол ЛКА	-	-	-	-
ПМЖВ	35 (70%)	60 (95%)	27 (75%)	30 (75%)
ДВ	9 (18%)	9 (14%)	4 (11%)	3 (8%)
ОВ	12 (24%)	12 (19%)	8 (22%)	14 (35%)
ВТК	6 (12%)	5 (8%)	3 (8%)	5 (13%)
ЗБВ	2 (4%)	3 (6%)	2 (6%)	-
ЗМЖВ	-	-	-	-
Правая КА				
Ствол	12 (24%)	5 (8%)	8 (22%)	17 (43%)
ЗМЖВ	9 (18%)	12 (19%)	2 (6%)	9 (23%)
ЗБВ	4 (8%)	4 (6%)	3 (8%)	3 (8%)

2.2. Методы исследования

Данные общеклинического обследования, анкеты качества жизни (аналог SF-36) изучались и анализировались до и в различные сроки (10 суток, 6 и 12 месяцев) после операции. Для оценки динамики перфузии и функции миокарда ЛЖ, все больные были обследованы с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда ЛЖ, синхронизированной с ЭКГ пациента (синхро-ОФЭКТ миокарда) на тех же сроках (рис. 2.1.). Всего было выполнено 1323 исследования.

2.2.1. Анкеты качества жизни SF-36

Для изучения качества жизни использовали опросник общего назначения – Короткая Версия Опросника Здоровья - 36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey, или MOS SF - 36), разработанный в США в рамках исследования MOS (Medical Outcome Study), который является наиболее распространенным в клинических исследованиях и при индивидуальном мониторинге качества жизни [313]. Качество жизни оценивалось с помощью 8 шкал, характеризующих физическое и психическое состояние пациента по 100 балльной шкале, согласно которой 0 - наихудший, 100 - наилучший балл расчетной системы. Улучшение физической и психоэмоциональной активности более чем на 3 балла рассматривалось как достаточное. Вопросник заполнялся исходно, через 6 и 12 месяцев после операции. Изучаемые параметры представлены в таблице 2.6.

После внесения данных обработка результатов проводилась в три этапа:

- 1) позиционное перекодирование по 10 пунктам, требующим перекодировки;
- 2) проведение балльной оценки на компьютере путем суммирования позиций одной шкалы (необработанные результаты балльной оценки);
- 3) преобразование необработанных результатов балльной оценки для шкалы 0 - 100 (преобразованные результаты балльной оценки).

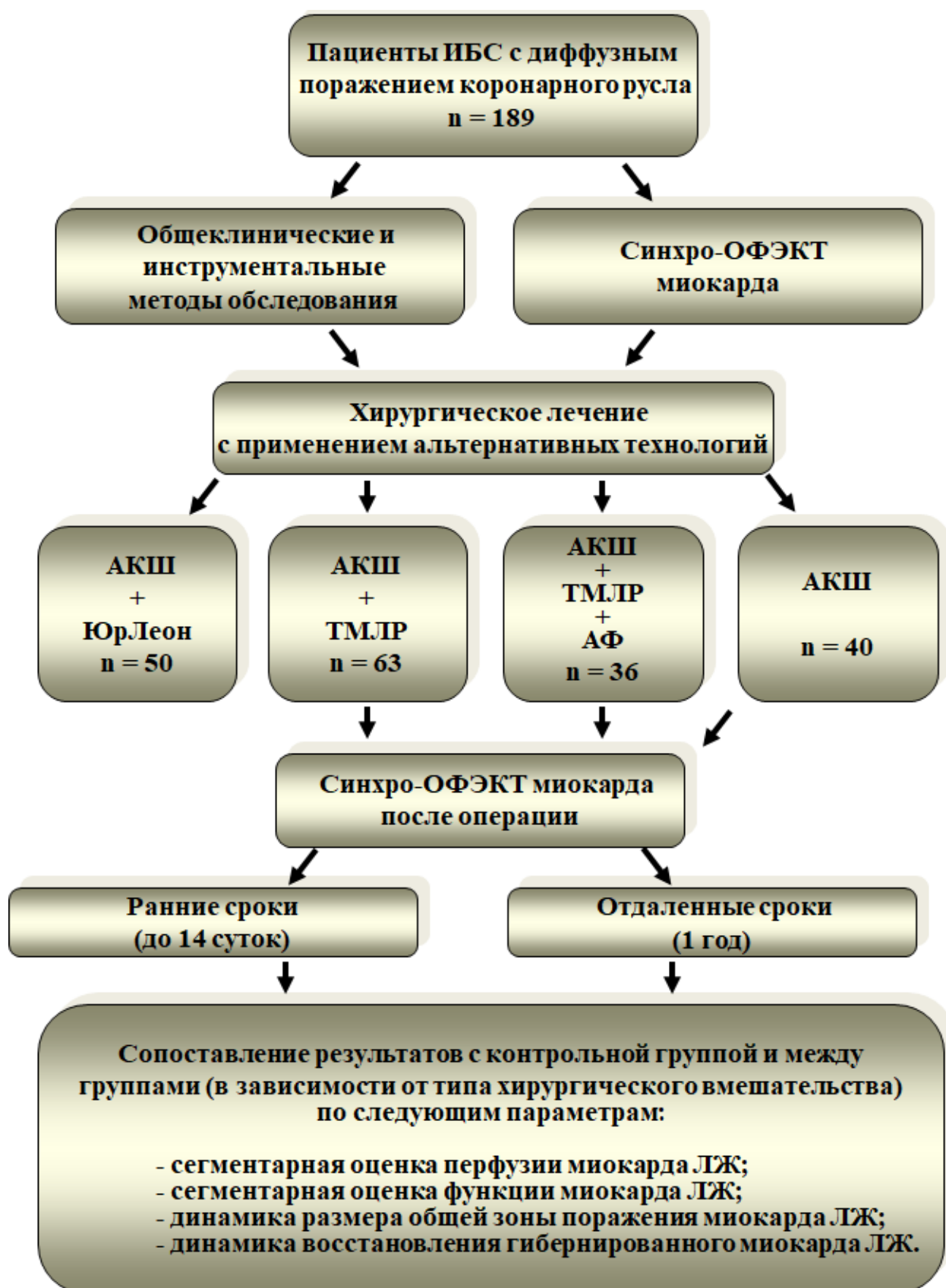


Рис 2.1. Дизайн исследования.

Параметры, оцениваемые анкетой SF-36

Таблица 2.6.

Физическая деятельность (PF)	Степень ограничения по состоянию здоровья физической нагрузки, например, самопомощь, ходьба, подъем по лестнице, наклоны, подъем тяжестей, а также умеренные и интенсивные физические упражнения
Рольевые ограничения вследствие физических проблем (RP)	Степень, с которой физическое состояние мешает работе или выполнению других повседневных обязанностей, в том числе выполнению меньше запланированного объема, ограничения вида деятельности или затруднения при выполнении работы.
Физическая боль (BP)	Интенсивность боли и воздействие боли на работу как дома, так и вне дома
Общее восприятие состояния здоровья (GH)	Персональная оценка состояния здоровья, в том числе в настоящий момент, внешний вид и сопротивляемость болезням
Жизненная активность, энергичность (VT)	Энергичность и бодрость в отличие от ощущения усталости и изнуренности
Общественная (социальная) деятельность (SF)	Степень влияния физического и эмоционального состояния на повседневную общественную деятельность
Рольевые ограничения вследствие эмоциональных проблем (RE)	Степень влияния эмоциональных проблем на работу или другую повседневную деятельность, в том числе уменьшение времени, затраченного на работу, уменьшение объема выполненной работы и ослабление внимания по сравнению с нормой
Психическое здоровье (MH)	Общее состояние психического здоровья, в том числе депрессия, возбудимость, поведенческо-эмоциональный контроль, общий положительный эффект

Фиксированные изменения состояния (НТ)	Оценка текущего состояния по сравнению с предыдущим годом
--	---

2.2.2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, синхронизированная с ЭКГ

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда ЛЖ, синхронизированная с ЭКГ пациента (синхро-ОФЭКТ миокарда) – это метод ядерной медицины, позволяющий одновременно оценивать перфузию и сократительную способность миокарда ЛЖ.

При выполнении синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖ применяли радиофармпрепарат технетрил (^{99m}Tc метоксиизобутилизонитрил) («Диамед» Россия), меченный ^{99m}Tc -технецием.

^{99m}Tc – технетрил готовили непосредственно перед исследованием. Во флакон, содержащий лиофилизат, вводили стерильный раствор пертехнетата ^{99m}Tc объемом 3 мл активностью не превышающей 1850 МБк/мл. Флакон помещали в свинцовый контейнер и нагревали на водяной бане в течение 15 минут с момента закипания воды для образования комплекса ^{99m}Tc – технетрила после чего охлаждали готовый препарат в течение 5-10 минут до комнатной температуры.

Исследование выполнялось натощак (голод не менее 6 часов) по однодневному протоколу: физическая нагрузка с велоэргометрией (ВЭМ) – покой (Рис. 2.2).

За 24 часа до исследования всем пациентам отменяли антиангинальную терапию (антагонисты кальция, нитраты) и за 48 - 72 часа – медикаменты с пролонгированным антиангинальным эффектом (бета-блокаторы).

Все больные подвергались ступенчатой нагрузке на велоэргометре по общепринятой методике. Проба с дозированной физической нагрузкой выполнялась на велоэргометре «eBike» с помощью 12 канального электрокардиографа «GE CASE V6.73» фирмы General Electric (GE) (США).

**Синхро-ОФЭКТ
с ^{99m}Tc -технетрилом**

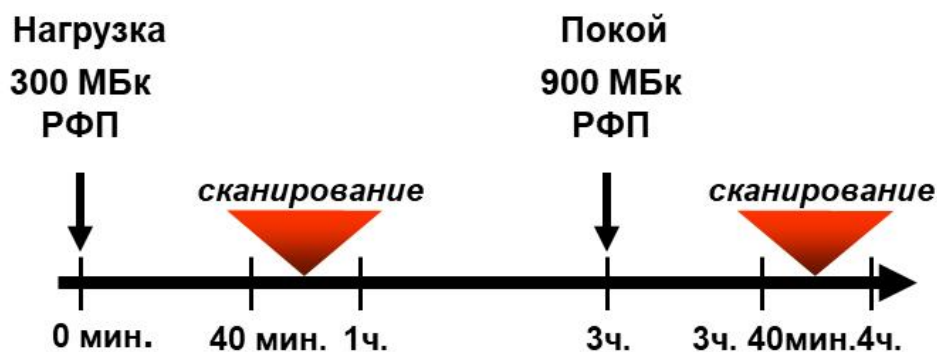


Рис. 2.2. Клинический протокол проведения синхро-ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc – технетрилом.

ВЭМ проводили в положении лежа по стандартному протоколу. Пробу начинали с предварительной регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях, в ходе пробы ЭКГ регистрировали непрерывно на каждой ступени нагрузки и в восстановительном периоде. Исследование проводили по непрерывной, ступенчато-возрастающей методике, начиная с 50 Вт и с увеличением нагрузки на 25 Вт каждые 3 минуты. Тест выполняли до появления одного из стандартных критериев прекращения нагрузки (субмаксимальная ЧСС, появление типичного ангинозного приступа, подъем или депрессия сегмента ST на ЭКГ на 2 мм и более, появление частой желудочковой экстрасистолы, подъем АД свыше 230/130 мм рт. ст. или снижение на 20 мм рт. ст., появление выраженной одышки, головокружения, усталости и отказ больного от дальнейшего выполнения пробы).

^{99m}Tc -технетрил вводили на пике физической нагрузки, активностью 300 МБк, и в покое - 900 МБк, внутривенно, болюсно. Повторное

исследование в покое выполняли с интервалом в 3 часа после нагрузки. Регистрацию изображений начинали через 40 мин. после введения препарата.

Исследование проводили на двухдетекторной ротационной томографической гамма-камере «Discovery NM/CT 670» фирмы General Electric (GE) (США) с использованием параллельного коллиматора высокого разрешения. Запись сцинтиграфического изображения осуществляли в 32 проекции, начиная с левой передней косой, в матрицу 64х64х8, с ротацией на 180°. Время экспозиции на одну проекцию составляло 30 с. Регистрацию изображений проводили с синхронизацией записи по R-зубцу ЭКГ пациента, 30 сердечных циклов на проекцию, с дискриминацией по времени 20% от средней длительности цикла, с сегментацией R-R интервала на 8 кадров.

Реконструкцию полученных томограмм выполняли с применением стандартных программ: 1) QGS/QPS реализующей механизм обратного проецирования фильтрованных проекций. Суть фильтрации заключалась в математической обработке проекций (преобразование Фурье исходных проекций, фильтрация в частной области и обратное преобразование Фурье с использованием фильтра «Butterworth» с точкой отсечения 0,66 и порядком преобразования равным 5 для получения томографических срезов толщиной 6,4 мм. В результате реконструкции получали срезы по вертикальной длинной, горизонтальной длинной и короткой осям ЛЖ в соответствии с поперечными, фронтальными и сагиттальными сечениями ЛЖ (Рис. 2.3).

2) Для оценки жизнеспособности миокарда ЛЖ использовали программу Corridor 4DM (GE) (США) с автоматическим полуколичественным расчетом процента нормально перфузируемой ткани от общего объема миокарда ЛЖ в целом и конкретно для каждого сосудистого бассейна КА, зоны гибернированного миокарда и необратимого рубцового поражения (Рис. 2.4).

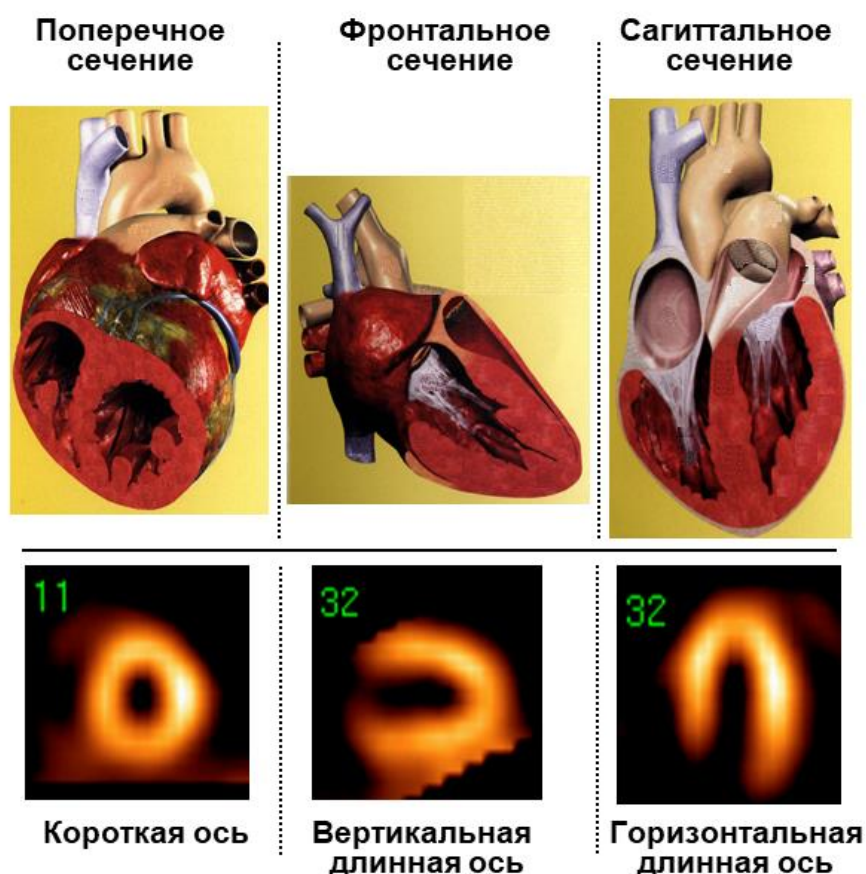


Рис. 2.3. Томографические миокардиальные срезы, выполненные по короткой, вертикальной длинной и горизонтальной длинной осям ЛЖ.

Анализ перфузионных изображений

Для визуального анализа использовали томографические срезы по короткой, длинной вертикальной и длинной горизонтальной осям ЛЖ.

Для полуколичественного анализа томосцинтиграмм использовали метод полярного картирования реконструированного томографического изображения миокарда («бычий глаз») с использованием стандартной компьютерной программы «QGS/QPS» (Рис. 2.5).

На полярной диаграмме, где миокард ЛЖ разбивался на 20 сегментов, автоматически выявлялась область (сегмент) с максимальной аккумуляцией РФП. Все остальные сегменты нормализовывались относительно максимального. На полярных диаграммах оценивали следующие параметры:

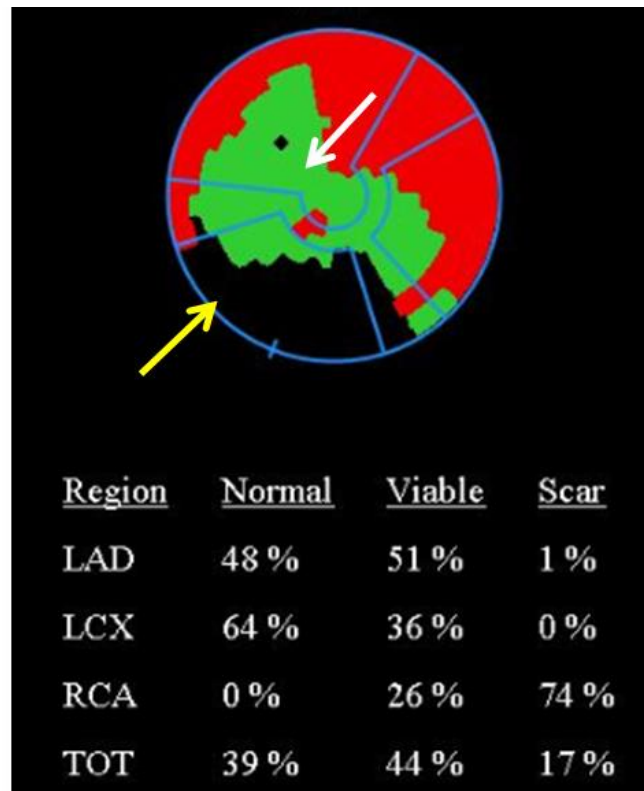


Рис. 2.4. Оценка жизнеспособности миокарда ЛЖ. На полярной диаграмме визуализируется дефект перфузии общей площадью 61% от площади миокарда ЛЖ (отмечен черным и зелеными цветами). Зона необратимых рубцовых изменений составляет 17% (задняя стенка с распространением на заднюю МЖП – желтая стрелка). Зона гибернированного миокарда составляет 44% (верхушка, МЖП, передняя и задне-боковая стенки ЛЖ – белая стрелка).

- показатели сегментарного накопления РФП;
- выраженность нарушений перфузии при сопоставлении с нормальной базой данных;
- зону гипоперфузии (от площади миокарда ЛЖ);
- обратимость нарушений перфузии, свидетельствующую о выраженности стресс-индуцированной ишемии миокарда (при сопоставлении результатов исследований при нагрузке и в покое).

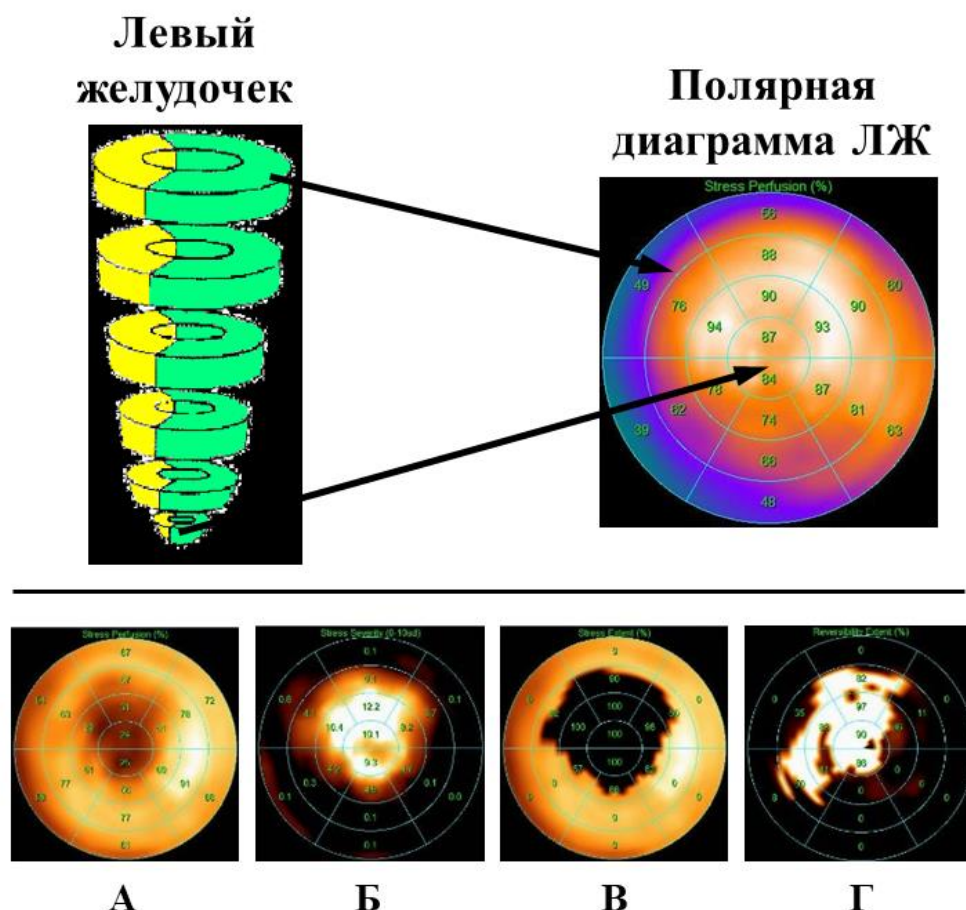


Рис. 2.5. Томографические миокардиальные срезы по короткой, вертикальной длинной и горизонтальной длинной осям ЛЖ (А – показатели сегментарного накопления РФП; Б – выраженность нарушений перфузии; В – объем гипоперфузии (в %); Г – обратимость нарушений перфузии).

Критерии оценки перфузионных изображений

В зависимости от степени нарушения перфузии все сегменты миокарда в исходном исследовании были классифицированы в 4 группы (табл. 2.7): 1 – нормальная перфузия с уровнем накопления РФП более 75% от максимального; 2 – умеренное снижение перфузии (50 - 74%); 3 – значительное снижение перфузии (30 - 49%); 4 – выраженное снижение перфузии с уровнем накопления РФП менее 30%). Миокардиальный сегмент считали гипоперфузируемым при снижении перфузионных показателей от 2 до 4 баллов.

Классификация сегментов миокарда ЛЖ по степени нарушения перфузии

Таблица 2.7

Группы	Степень нарушения перфузии	Накопление РФП
1	нормальная перфузия	> 75%
2	умеренное снижение перфузии	50 – 74%
3	значительное снижение перфузии	30 – 49%
4	выраженное снижение перфузии	< 30%

При оценке эффективности операции сцинтиграфическими критериями успешной реваскуляризации миокарда считали увеличение накопления РФП на 1 балл и более от исходного уровня и/или уменьшение распространенности области нарушенной перфузии хотя бы на 1 сегмент в бассейне шунтированной коронарной артерии и/или зоне не прямой реваскуляризации миокарда.

Для характеристики жизнеспособности миокарда, выявленной на полярных диаграммах области сниженной и/или отсутствующей аккумуляции РФП, называемые дефектами перфузии, классифицировали как обратимые, частично-обратимые и необратимые. **Обратимыми** считали дефекты перфузии, которые регистрировались на исходных постнагрузочных изображениях и отсутствовали на изображениях в покое. **Частично-обратимыми** считали дефекты перфузии, которые визуализировались на исходных сцинтиграммах, а на изображениях в покое уменьшались по выраженности и распространенности. **Необратимыми** считали дефекты перфузии, которые сохранялись без изменений при нагрузке и в покое. В случаях с частично-обратимыми и необратимыми дефектами перфузии в покое при снижении сегментарных показателей в 50% и менее от максимального для подтверждения жизнеспособности миокарда эти

показатели сопоставлялись с показателями регионального систолического утолщения.

Анализ функции миокарда ЛЖ

Анализ функции миокарда ЛЖ проводили с помощью стандартной компьютерной программы «QGS» [134; 135]. В основе полностью автоматизированного алгоритма определения эндокардиальной и эпикардиальной поверхностей миокарда заложен принцип выделения срединной миокардиальной поверхности с максимальным счетом в каждом срезе ЛЖ по короткой оси. Математическая обработка томографических срезов, использующая принцип несимметричного Гауссовского распределения, определения оптимального процента отсечения и аппроксимацию полученных результатов на срезы ЛЖ, содержащие области слабого накопления радионуклида, дает возможность определить наиболее вероятные границы стенки ЛЖ. А именно: внутреннюю границу миокарда – эндокардиальную поверхность ЛЖ, и наружную границу миокарда – эпикардиальную поверхность ЛЖ. Объем, ограниченный эндокардиальной поверхностью ЛЖ в систолу, соответствовал конечно-систолическому объему ЛЖ (КСО); объем, ограниченный эндокардиальной поверхностью ЛЖ в диастолу, соответствовал конечно-диастолическому объему ЛЖ (КДО). Общая фракция выброса ЛЖ автоматически рассчитывалась по формуле:

$$\text{ФВ} = \frac{\text{КДО} - \text{КСО}}{\text{КДО}} \times 100\%,$$

где: ФВ – фракция выброса ЛЖ; КДО и КСО – автоматически рассчитываемые параметры конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ.

Толщина стенки ЛЖ определялась как расстояние между внутренней и наружной границами миокарда. Систолическое утолщение определялось

разницей толщины стенки левого желудочка в систолу и диастолу [134; 135]. Результаты количественного определения систолического утолщения, выраженного в процентах, были представлены в виде полярных диаграмм систолического утолщения, сформированных аналогично полярным диаграммам перфузии ЛЖ (Рис. 2.6), что позволяло сопоставлять данные по оценке перфузии и функции в одном и том же миокардиальном сегменте.

Критерии оценки функции миокарда ЛЖ

Выраженность региональных нарушений систолического утолщения миокарда (СУМ) ЛЖ также оценивали полуколичественным методом с использованием 4-балльной шкалы (табл. 2.8): 1 балл – нормальное систолическое утолщение (не менее 70% от нормы для данного сегмента); 2 балла - умеренное снижение систолического утолщения (не менее 40% от нормы для данного сегмента); 3 балла - значительное снижение систолического утолщения (не менее 10% от нормы для данного сегмента); 4 балла – выраженное снижение систолического утолщения (менее 10% от нормы для данного сегмента).

Классификация сегментов миокарда ЛЖ по степени нарушения регионального систолического утолщения

Таблица 2.8

Группы	Степень нарушения функции	% от нормы
1	нормальное региональное СУМ	$\geq 70\%$
2	умеренное снижение регионального СУМ	$\geq 40\%$
3	значительное снижение регионального СУМ	$\geq 10\%$
4	выраженное снижение регионального СУМ	$< 10\%$

Миокардиальный сегмент считали дисфункциональным, если по показателям процента регионального систолического утолщения он попадал в шкалу от 2 до 4 баллов.

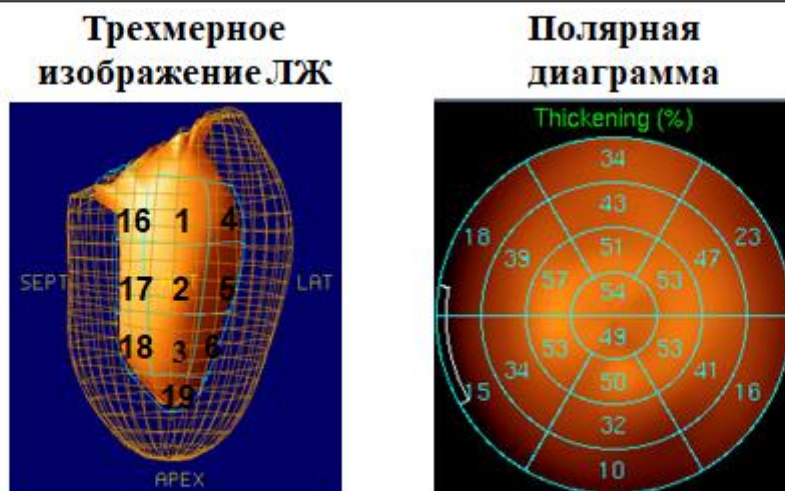
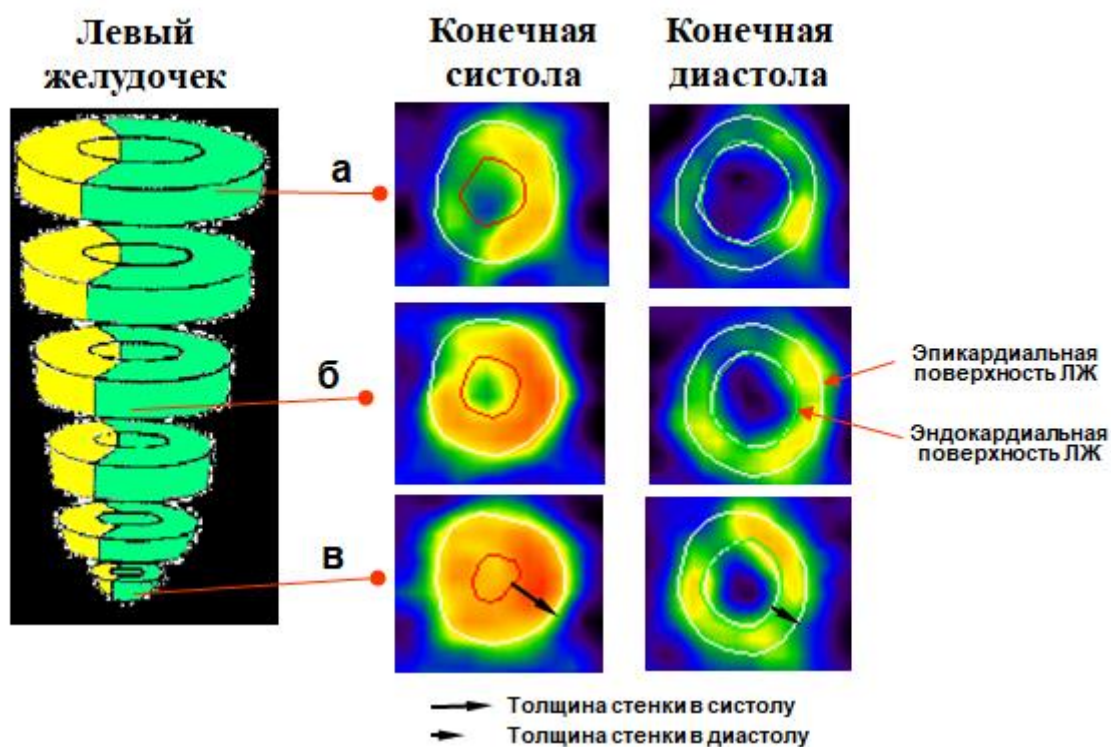


Рис. 2.6. Оценка функции миокарда ЛЖ по данным синхро-ОФЭКТ. Уровни миокарда ЛЖ: а – базальный, б – средний, в – верхушечный.

Об улучшении сократимости миокарда ЛЖ после операции судили по изменению показателей процента регионального систолического утолщения более (или равно) чем на 1 балл.

Для дифференциальной диагностики гибернированного миокарда перфузионные полярные диаграммы сопоставляли с функциональными, на которых сопоставляли перфузионные показатели и зоны снижения регионального систолического утолщения миокарда ЛЖ. На восстановление жизнеспособного (гибернированного) миокарда в зоне гипоперфузии можно было рассчитывать, если снижение регионального систолического утолщения было умеренным (так называемое несоответствие), при наличии выраженного снижения систолического утолщения (соответствие), такой миокард считался нежизнеспособным (Рис. 2.7, 2.8).

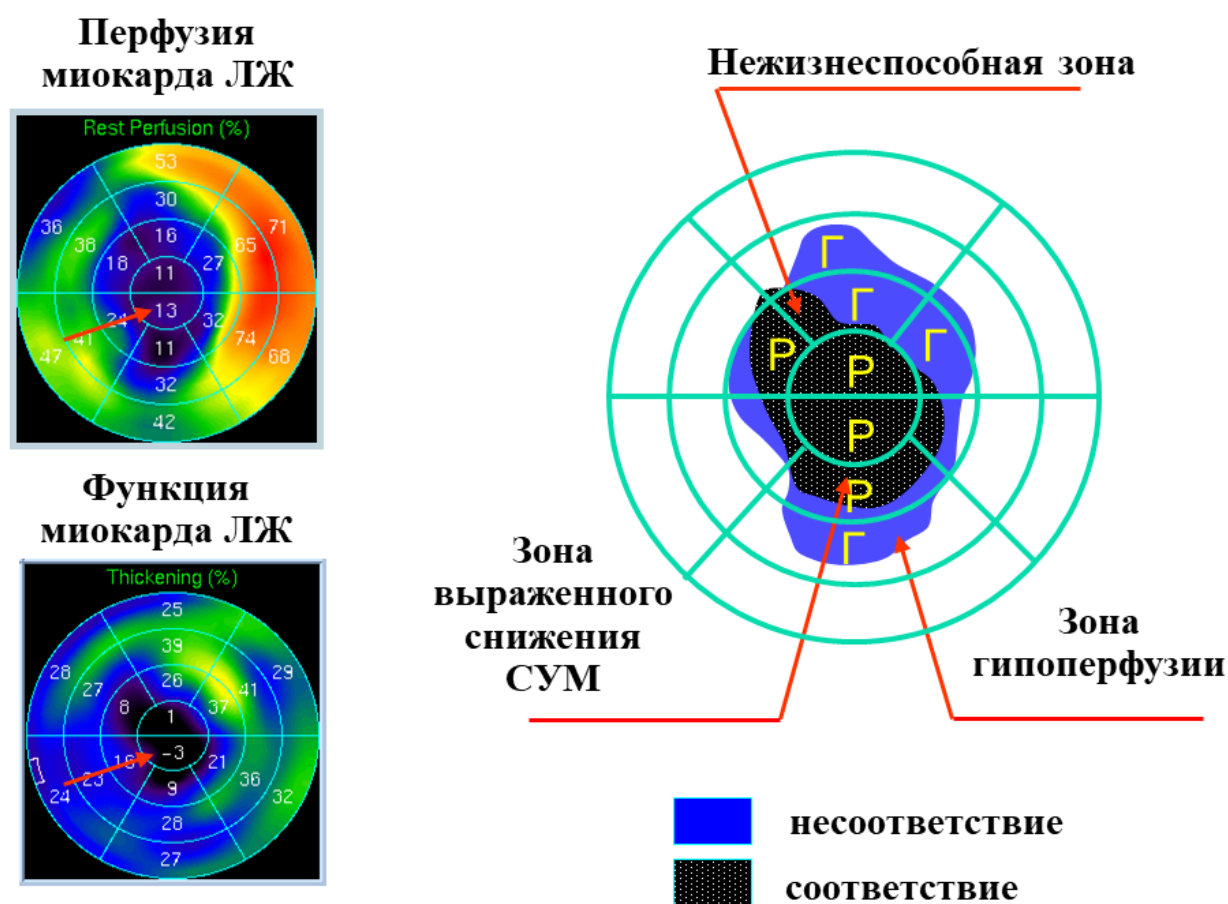


Рис. 2.7. Схема сопоставления данных оценки перфузии и функции миокарда ЛЖ (Р – рубец, Г – гибернированный миокард, СУМ – региональное систолическое утолщение миокарда).

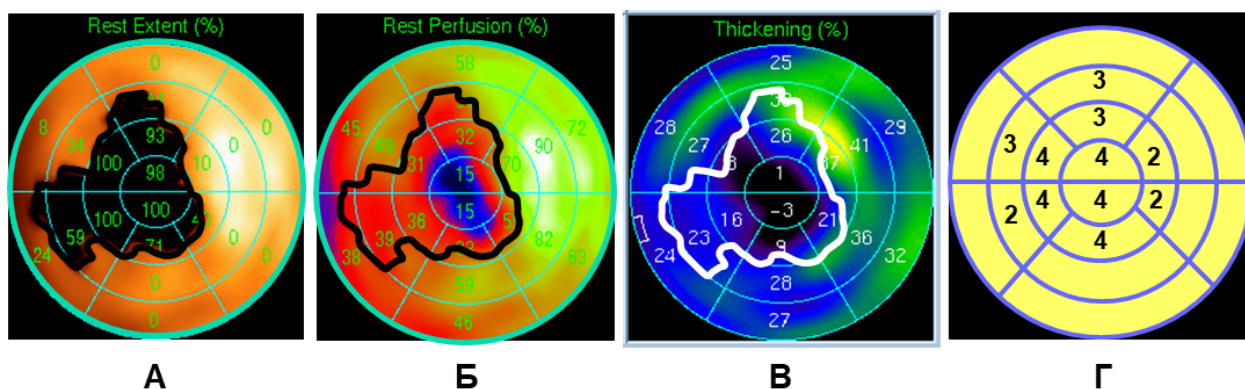


Рис. 2.8. Сопоставление перфузии и функции миокарда ЛЖ (А – дефект перфузии в покое (гипоперфузируемая зона), Б – сегментарное накопление РФП в гипоперфузируемой зоне, В – региональное систолическое утолщение миокарда в гипоперфузируемой зоне, Г – полуколичественный анализ регионального систолического утолщения миокарда в гипоперфузируемой зоне с использованием балльной системы).

2.2.3. Селективная коронарография

Пациентам в предоперационном периоде выполнялась селективная коронарография на ангиографах Toshiba и Siemens (Artis Q). Артериальный доступ (трансрадиальный, трансульнарный или трансфеморальный) осуществлялся под инфльтрационной анестезией по методике Seldinger. Выполнялся ангиографический контроль места артериального доступа для исключения признаков диссекции артериальной стенки и экстравазации контрастного препарата. Селективную ангиографию левой коронарной артерии выполняли в 4 стандартных проекциях: правая косая каудальная, правая косая краниальная, левая косая краниальная, левая косая каудальная («паук»). Селективную ангиографию правой коронарной артерии выполняли в стандартных проекциях: левая косая, левая косая краниальная, правая косая каудальная, правая косая краниальная. Трактовка результатов проводилась врачами по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения и кардиохирургами. Определяли тип кровоснабжения сердца, локализацию, характер и степень атеросклеротического поражения коронарного русла.

2.2.4. Коронаро-сцинтиграфическая оценка полярных диаграмм

Для верификации данных синхро-ОФЭКТ миокарда была использована коронаро-сцинтиграфическая схема оценки полярных

диаграмм (Рис. 2.9), разработанная в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН [7; 16; 29], на которой сопоставлялись данные коронарографии и данные оценки перфузии и функции посегментно у каждого больного.

Каждая из зон хирургического воздействия отмечалась на указанной схеме. С целью топической оценки изменений перфузии и функции миокарда после лечения указанная схема анализировалась на всех этапах в до и послеоперационном периодах.

2.2.5. Электрокардиография (ЭКГ)

ЭКГ в 12 отведениях выполнялась на электрокардиографе «Мас 1200 ST» фирмы General Electric (GE). Запись производилась по общепринятой методике. При анализе электрокардиограммы определяли регулярность сердечной деятельности, расположение электрической оси сердца, ширину зубца Р, интервалов RR, PQ, QT, морфологию комплекса QRS. Оценивались степени гипертрофии и дилатации камер сердца, наличие и выраженность нарушений ритма. Проводился анализ наличия деформации конечной части желудочкового комплекса, сегмента ST и зубца Т в левых грудных отведениях.

2.2.6. Эхокардиография (ЭхоКГ)

ЭхоКГ проводили на аппаратах «Vivid 7», «Vivid E9» фирмы General Electric (GE), (США) в соответствии с национальным руководством по функциональной диагностике. Исследование включало оценку состояния клапанного аппарата, объемов и размеров полостей (конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), ударный объем (УО) из четырехкамерной и двухкамерной апикальных позиций, ФВ левого желудочка по методам Teicholz и Simpson. Проводили оценку сегментарной сократимости для выявления зон гипокинезии, акинезии, дискинезии. Исследование проводилось до операции и на всех сроках после вмешательства.

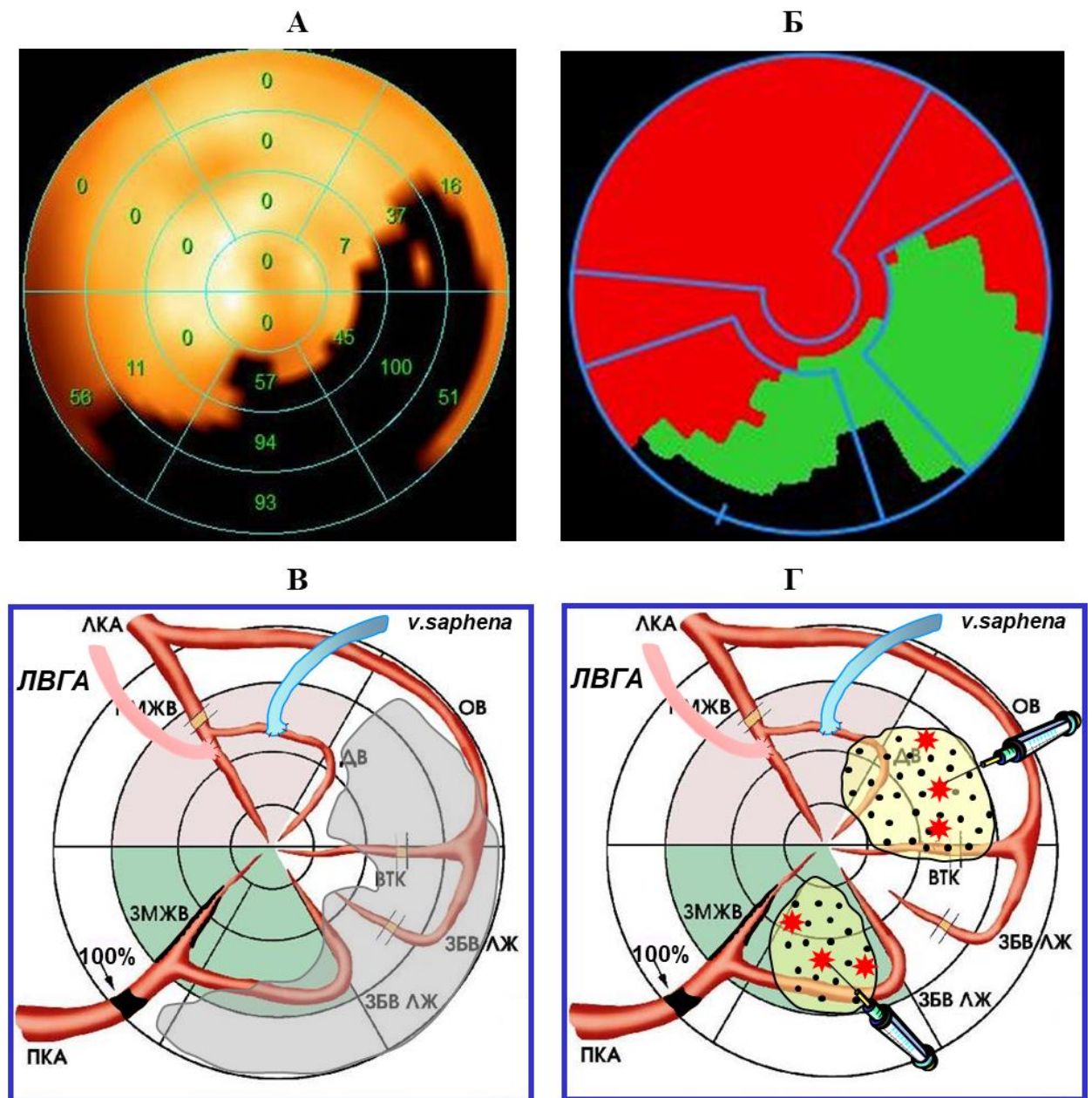


Рис. 2.9. Схема сопоставления данных коронарографии и сцинтиграфии миокарда с детальной тактикой операции (перфузия миокарда (А), жизнеспособность миокарда (Б) сопоставление с КАГ(В), детальный план операции (Г)).

План операции: шунтирование передней межжелудочковой артерии и ее диагональной ветви, в области с жизнеспособным миокардом (средние и верхушечные сегменты задней и боковой стенок), в бассейне нешунтабельных правой и огибающей коронарных артерий размечается зона лазерного воздействия (показано желтым цветом) и интрамиокардиального введения ангиогенного фактора (показано звездочками).

2.2.7. Статистический анализ

База данных формировалась на персональном компьютере в электронных таблицах Excel пакета MS Office 2018 («Microsoft Corporation», USA). Вся статистическая обработка данных выполнялась в программе Statistica 12 (StatSoft, USA). Оценивалось распределение данных и выбирались методы параметрического (t-критерий Стьюдента) и непараметрического анализа (для двух зависимых выборок – критерий Уилкоксона, для двух независимых выборок — критерий Манна-Уитни, для нескольких связанных выборок – критерий Фридмана и для нескольких независимых – U-критерий Краскела-Уоллиса). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнительный анализ исходов лечения проведен с использованием лограновского критерия и простоем кривых Каплана-Майера. Показатели описательной статистики включали число наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD).

ГЛАВА III. РАЗВИТИЕ МЕТОДИКИ СТИМУЛЯЦИИ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОГО НЕОАНГИОГЕНЕЗА

На протяжении многих лет методы хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца претерпевали значительные изменения. Ранее забытые способы снова стали актуальными, а быстрое развитие клеточных технологий позволило по-новому взглянуть на лечение больных. К тому же клинический опыт ведения пациентов, перенесших гнойно-септические осложнения (перикардит, медиастинит и др.) в ранний и поздний послеоперационный период, подтверждает, что несмотря на облитерацию в некоторых случаях большинства аутовенозных шунтов, пациенты отмечают снижение частоты и интенсивности приступов стенокардии, улучшение качества жизни. Во время операций по лечению перикардитов, когда кардиолиз сопровождался обильным кровотечением из эпикарда и перикарда, были обнаружены экстракардиальные артериальные коллатерали. Таким образом, окружающие сердце ткани могут служить источником кровоснабжения миокарда. Это заставляет пересмотреть роль неоангиогенеза, вызванного воздействием на перикард и эпикард у пациентов во время операций на открытом сердце. Особенно это важно при диффузном поражении коронарного русла, когда полная прямая реваскуляризация миокарда становится невозможной, необходимо учитывать эти особенности и использовать все современные технологии, доступные в настоящее время.

Основываясь на опыте предыдущих поколений и результатах современных исследований в области клеточной терапии, академик РАН Ю.Л. Шевченко разработал инновационный метод стимуляции экстракардиального неоангиогенеза (методика «ЮрЛеон»), направленный на формирование дополнительных путей кровоснабжения и сосудистых анастомозов между коронарным руслом и артериями различных тканей

средостения, окружающих сердце (Патент на изобретение RU №2758024С1. Заявка №2021105731).

В настоящее время существует несколько модификаций этой методики.

3.1. Методика ЮрЛеон I

- 1) Интраоперационный этап – включает механическую обработку эпикарда и перикарда с целью их десквамации (Рис. 3.1);

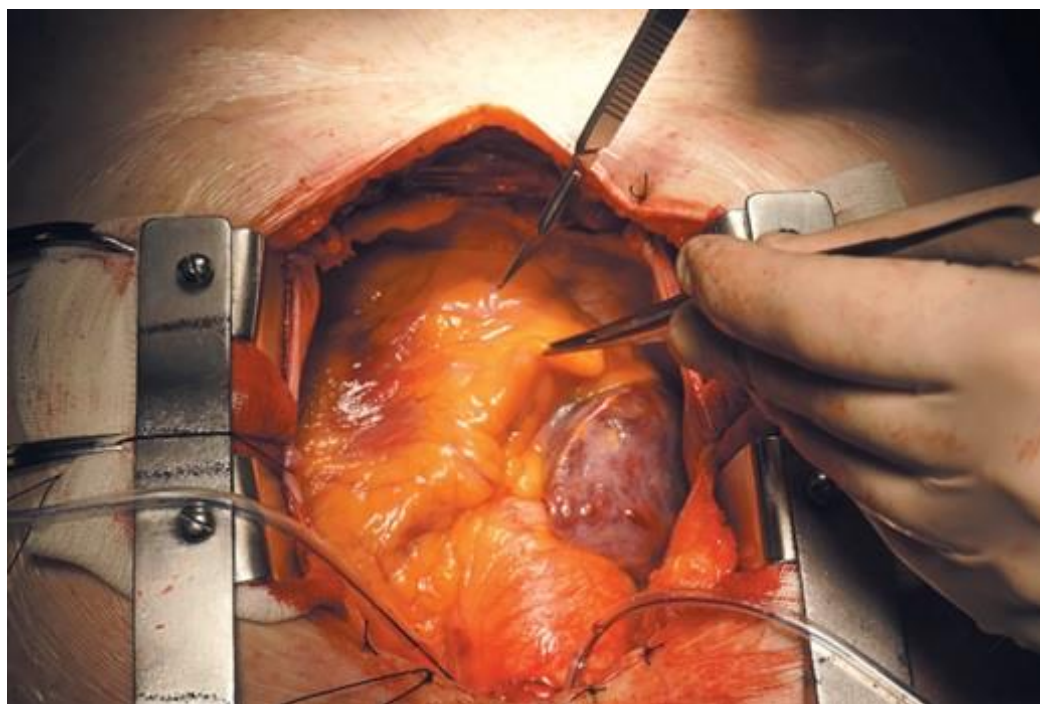


Рис. 3.1. Механическая обработка перикарда и эпикарда (нанесение поверхностных экскораций).

- 2) Послеоперационный этап – заключается во введении стерильного дренажного экссудата, отделяющегося по дренажам в 1 сутки после операции, интраперикардially в момент удаления дренажей (Рис. 3.2) [59].



Рис. 3.2. Введение стерильного дренажного аспирата в перикардialную полость через дополнительный специальный дренаж.

Эта методика выполнялась пациентам, которым изначально планировалась неполная хирургическая реваскуляризация миокарда (в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце). При поступлении и обследовании больных определялись зоны миокарда, которые по разным причинам не могли быть напрямую реваскуляризированы. После основного этапа коронарного шунтирования, выполненного по стандартной методике, проводилась механическая обработка эпикарда и перикарда, особо выделялась зона, кровоснабжаемая нешунтируемой венечной артерией. Методика индукции асептического перикардита осуществлялась путем воздействия на большую часть перикарда (боковые, задняя его поверхности) и эпикарда (передняя стенка ЛЖ, задняя и боковая стенки ЛЖ) с помощью специальных инструментов и способов: скальпелем наносились поверхностные экскорации на эпикарде и перикардialной поверхности; использовался специальный инструмент, состоящий из ручки-крепления и абразивного элемента; механическую обработку перикарда и эпикарда проводили с помощью специальной стерильной абразивной перчатки.

По окончании основного этапа операции устанавливали отдельный дополнительный тонкий перикардиальный дренаж с помещением перикардиального его конца по диафрагмальной поверхности под сердце.

Все установленные дренажи подключали к стерильному резервуару с системой активной аспирации. На вторые сутки дренажный аспират извлекали в стерильных условиях. Полученную жидкость центрифугировали для отделения разрушившихся форменных элементов крови и их фрагментов, хранили в стерильных условиях при температуре до +4 градусов по Цельсию. Только после удаления всех установленных для контроля гемостаза дренажей вводили полученный раствор объемом 50 мл через дополнительный тонкий перикардиальный дренаж с последующим его удалением и герметизацией дренажного отверстия.

Были проведены специальные экспериментальные и клинические исследования. В рамках изучения влияния хирургического воздействия на эпикард и перикард, проведенного на лабораторных кроликах, были проанализированы морфологические характеристики ангиогенеза после применения методик для стимуляции экстракардиальной реваскуляризации в модели инфаркта миокарда. В результате была определена оптимальная методика механического воздействия [60].

В ходе исследований было установлено, что содержание факторов роста эндотелия сосудов в тканях тела у людей с ишемической болезнью сердца больше, чем у других. Наибольшая концентрация VEGF была найдена в эпикардиальной жировой ткани. На втором месте по количеству VEGF оказалась ткань тимуса. Концентрация VEGF в эпикардиальном жире составила 230 ± 30 pg/ml, а в полученном экссудате из полости перикарда в первые сутки после коронарного шунтирования — $216 \pm 6,44$ pg/ml, в плазме крови — 80 ± 10 pg/ml. Полученные данные свидетельствовали о вероятной возможности применения эпикардиального жира и экссудата из полости перикарда в роли источников факторов роста сосудов и стимуляторов ангиогенеза. По данным исследования эпикардиальная жировая ткань

содержала 12300 ± 100 мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в 1 г, а перикардальная жировая ткань – 8400 ± 150 МСК в 1 г [58]. Эти данные послужили толчком к совершенствованию и дальнейшему развитию способа стимуляции экстракардиальной васкуляризации.

3.2. Методика ЮрЛеон II

Позднее была разработана методика ЮрЛеон II, основанная на результатах проведенных исследований *in vivo* и *in vitro*. Она включала дооперационный этап – подготовку обогащённой тромбоцитами плазмы крови. Интраоперационный этап – извлечение жировой ткани из полости переднего средостенья и эпикардального жира, подготовку липидной матрицы, механическую обработку эпикарда и перикарда с целью их десквамации, размещение полученной матрицы и ее фиксация в перикардальной полости. Послеоперационный этап – введение дренажного аспирата интраперикардиально на 2 сутки после операции [25].

Эта методика выполнялась пациентам с ИБС, диффузным поражением коронарного русла и высоким риском большой кровопотери (при поздней отмене антитромбоцитарной терапии перед госпитализацией, экстренной операции, при бимаммарном шунтировании и др.). Концентрат факторов свертывания крови и тромбоцитов, который находится в липидно-фибриновой матрице приводит к ускорению процессов тромбообразования в зоне хирургической агрессии в ближайшем послеоперационном периоде, способствуя снижению кровоточивости повреждённых тканей и, соответственно, уменьшению отделяемого по дренажам [26].

Приготовление липидно-фибринового матрикса состояло из нескольких этапов.

Первый – получение венозной крови. При работе с тромбоцитами всегда требуется добавление антикоагулянта; учитывая непродолжительное время хранения обогащённой тромбоцитами плазмы, использовали 10 мл 3,8% раствора цитрата натрия.

Второй этап – получение обогащённой тромбоцитами плазмы. Разработанный в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова способ получения обогащённой тромбоцитами плазмы предполагал однократное центрифугирование со скоростью 1000 об/мин в течение 7 мин.

Третий этап – активация дегрануляции тромбоцитов плазмы. С этой целью использовали кальция хлорид раствор для инъекций 10% в количестве 0,2 мл на 1 мл обогащённой тромбоцитами плазмы, а также добавление аутожира в полученную обогащённую тромбоцитами плазму.

Четвёртый этап – уплотнение (дегидратация) липидно-тромбоцитарно-фибринового геля, путем обезвоживания биологического материала. Проводили в стандартных стерильных чашках Петри или почкообразных лотках путем отжатия стерильной марлевой салфеткой (Рис. 3.3).



Рис.3.3. Формирование липидно-фибриновой матрицы.

Интраоперационный этап.

У всех пациентов, включённых в исследование, во время выполнения КШ в стерильных операционных условиях производили изъятие тканевого

аутоматериала (жира) в области инволютивно изменённого тимуса и эпикардиальной жировой ткани, выделение которой проводили до этапа подключения аппарата ИК путем скарификации эпикарда скальпелем и/или ножницами, используя зоны, наиболее обогащённые данной тканью, однако содержащие наименьшее количество эпикардиальных сосудов. Производилась подготовка липидно-фибриновой матрицы, путем добавления тканевого гомогената в полученную обогащённую тромбоцитами плазму. Выполнялась механическая обработка эпикарда и перикарда с целью их десквамации, размещение полученной матрицы и фиксация в перикардиальной полости.

Послеоперационный этап заключался во введение дренажного аспирата интраперикардиально на 2 сутки после операции, аналогично действиям при методике ЮрЛеон I, однако использовали меньший объем вводимой жидкости (до 30 мл).

В эксперименте на кроликах доказано, что «матрица» обеспечивала длительное высвобождение VEGF для создания оптимальных условий для процессов неоангиогенеза в полости перикарда и репарации кардиомиоцитов [61].

3.3. Методика ЮрЛеон III

Более поздняя модификация стала применяться у всех пациентов с ИБС. В отличие от предыдущей методики, вместо липидно-фибриновой «матрицы» в качестве субстрата факторов роста использовался медиастинальный жировой лоскут, который фиксировался на сердце после субтотальной перикардэктомии [63]. Методика включала следующие этапы:

Интраоперационный – перед окончанием выполнения КШ с целью десквамации эпикарда и перикарда проводится механическая обработка абразивным материалом (поверхностные экскорации скальпелем; специальным инструментом, состоящим из ручки-крепления и абразивного элемента; стерильной абразивной перчатки) для индукции асептического

перикардита выделяя зоны миокарда, в которых не проводилась прямая реваскуляризация из-за диффузного поражения коронарного русла (Рис. 3.4). Над передней и боковой стенками ЛЖ выполняется субтотальная или частичная перикардэктомия с отсепаровкой медиастинальных тканей (перикардальный жир, ткани инволютивно измененного тимуса) (Рис. 3.5), затем проводится липокардиопексия – окутывание сердца и фиксация к эпикарду подготовленных тканей (Рис. 3.6). По диафрагмальной поверхности в оставшуюся полость перикарда устанавливается дренаж и подключается к стерильному резервуару с системой активной аспирации.

Послеоперационный этап – в первые сутки послеоперационного периода дренажное отделяемое, содержащее факторы роста эндотелия сосудов хранят в стерильном резервуаре при температуре +4 С°. Аспират центрифугируется для отделения разрушившихся форменных элементов крови на третьи сутки после вмешательства и вводится в специальный дренаж в объеме 50 мл, после процедуры дренаж удаляется.

Дополнение коронарного шунтирования методикой ЮрЛеон продемонстрировало свою клиническую эффективность и безопасность в лечении больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла, улучшая клинические показатели, прогноз выживаемости, качества жизни по средствам стимуляции ангиогенеза для формирования новых сосудистых анастомозов и коллатералей у пациентов, которым невозможно выполнить полную реваскуляризацию. По данным контрольной коронарошунтографии в сроки 3-12 месяцев после операции у пациентов после проведения методики стимуляции экстракардиальной васкуляризации уже выявляются артериальные ветви из экстракардиальных источников [57].

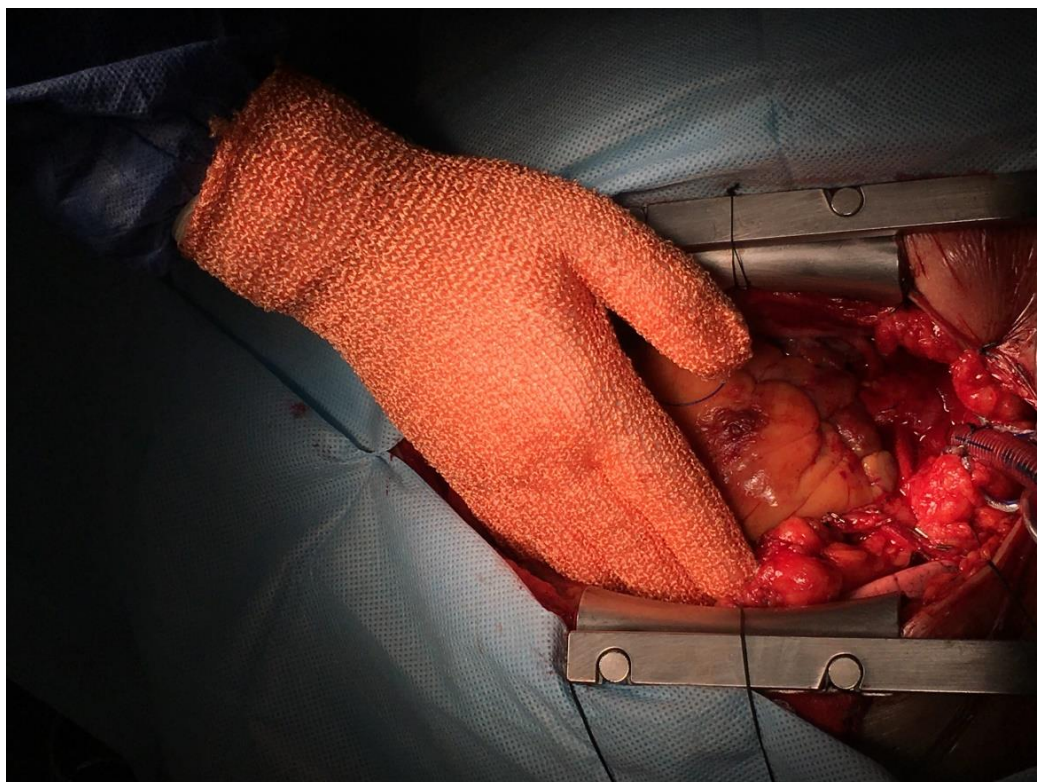


Рис. 3.4. Механическая обработка эпикарда и перикарда абразивным материалом (стерильной абразивной перчаткой).

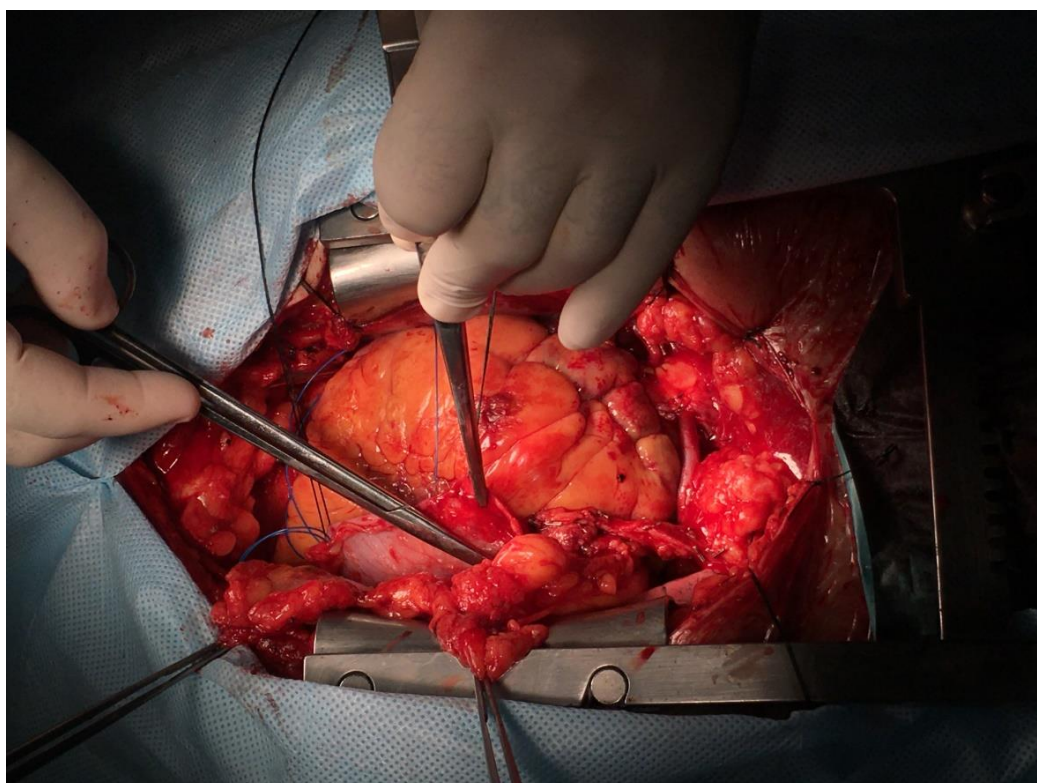


Рис. 3.5. Субтотальная перикардэктомия с отсепаровкой медиастинальных тканей (перикардальный жир, ткани инволютивно измененного тимуса).

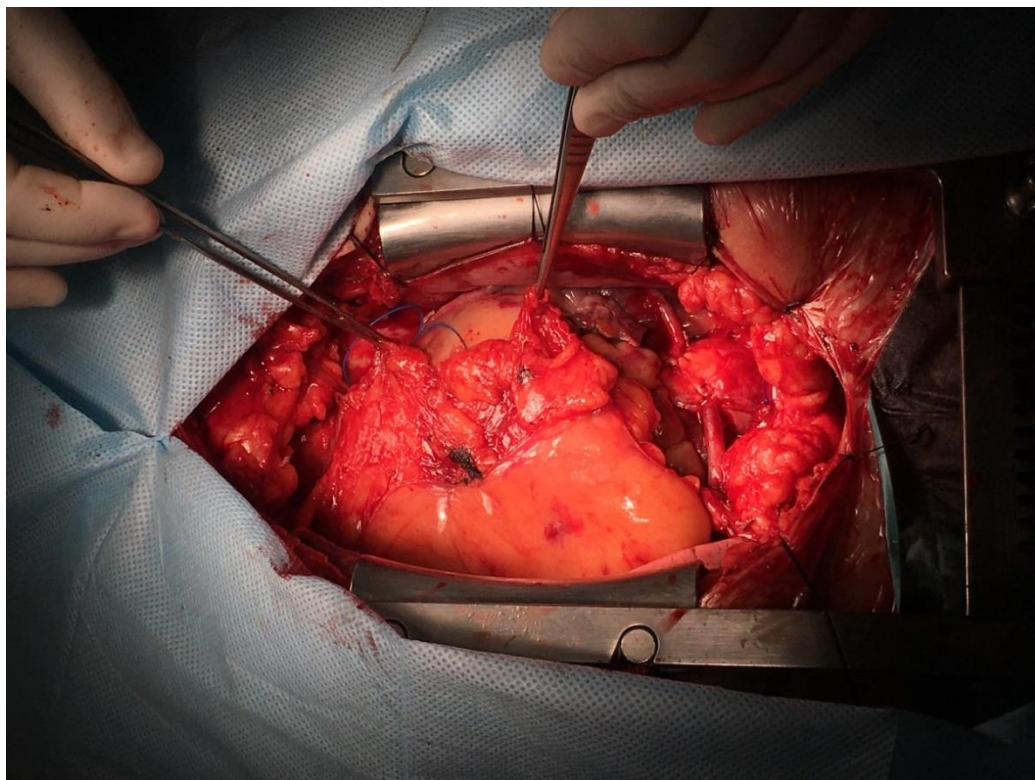


Рис. 3.6. Липокардиопексия.

ГЛАВА IV. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ АНАЛИЗЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИБС С ДИФфуЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Проанализированы клинические результаты обследования больных во всех когортах. Была оценена летальность на протяжении этапа госпитализации и в различные сроки после оперативного вмешательства (10 - 14 суток, 6 месяцев, 1 год), а также изучено качество жизни больных (КЖ). Непосредственная оценка КЖ проводилась при помощи опросника SF-36 и оценки клинических показателей пациентов.

Анализ качества жизни анализировался косвенно по динамике ФК стабильно ИБС, потребности нитратов в течении суток, фракции выброса ЛЖ, переносимости физических нагрузок. Опросник SF-36, включающий в себя 8 шкал оценки КЖ, позволил оценить физическое и психоэмоциональное состояние пациентов по всем группам до и после хирургического лечения. Наблюдение проводилось в течение 12 месяцев с анализом общей выживаемости, повторных госпитализаций, также оценивалось количество рецидивов ИБС, повторных инфарктов миокарда ЛЖ.

С целью анализа перфузии и функции миокарда ЛЖ у больных стабильной ИБС на дооперационном и послеоперационном этапе хирургического лечения была выполнена сцинтиграфия миокарда с нагрузкой и в покое.

Клиническая характеристика пациентов на 10 – 14 сутки после хирургического вмешательства представлена в таблице 4.1.

У больных ИБС во всех группах было отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение выраженности клинических симптомов стенокардии напряжения минимум на 1 функциональный класс, при этом статистически значимой разницы между когортами пациентов не выявлено ($p = NS$).

Непосредственные результаты реваскуляризации миокарда

Таблица 4.1

Группы	I группа АКШ+Юр.Леон n = 50		II группа АКШ+ТМЛР n = 63		III группа АКШ+ТМЛР+АФ n = 36		IV группа АКШ n = 40	
	Д/о	П/о	Д/о	П/о	Д/о	П/о	Д/о	П/о
ФК стенокардии (CCS)	3,7±0,5	1,4±0,7*	3,4±0,6	1,6±0,6*	3,5±0,5	1,5±0,6*	3,4±0,4	1,9±1,1*
Потребность в нитроглицерине, мг/сут.	2,8±1,7	1,0±0,4*	3,2±1,5	1,1±0,4*	2,9±1,5	0,9±0,4*	3,1±1,2	1,2±0,7*
Фракция выброса ЛЖ (%)	51,2±7,2	53,1±7,1	50,8±6,9	52,1±6,2	51,4±6,3	54,1±3,9	49,3±7,2	50,6±6,0

* - статистически значимые различия до и после операции (p<0,05)

У пациентов I группы (АКШ+ЮрЛеон) ФК стенокардии снизился с $3,7 \pm 0,5$ до $1,4 \pm 0,7$; после АКШ+ТМЛР (II группа) с $3,4 \pm 0,6$ до $1,6 \pm 0,6$; в III группе больных, которым выполнялось АКШ+ТМЛР+АФ с $3,5 \pm 0,5$ до $1,5 \pm 0,6$; в контрольной IV группе (изолированное АКШ) с $3,4 \pm 0,4$ до $1,9 \pm 1,1$ (Рис. 4.1).

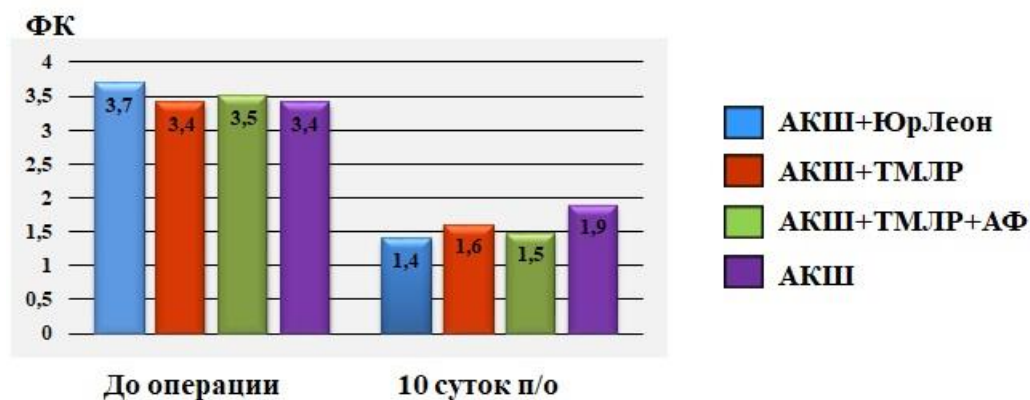


Рис. 4.1. ФК стенокардии (CCS) до операции и в ранние сроки после лечения.

Суточная потребность в нитроглицерине (Рис. 4.2) к 10 суткам после вмешательства в I группе снизилась с $2,8 \pm 1,7$ мг/сут. до $1,0 \pm 0,4$ мг/сут.; во II группе с $3,2 \pm 1,5$ мг/сут. до $1,1 \pm 0,4$ мг/сут.; в III группе с $2,9 \pm 1,5$ мг/сут. до $0,9 \pm 0,4$ мг/сут.; в IV группе с $3,1 \pm 1,2$ мг/сут. до $1,2 \pm 0,7$ мг/сут. Как видно из рисунка, статистически значимых различий между группами больных выявлено не было ($p=NS$).

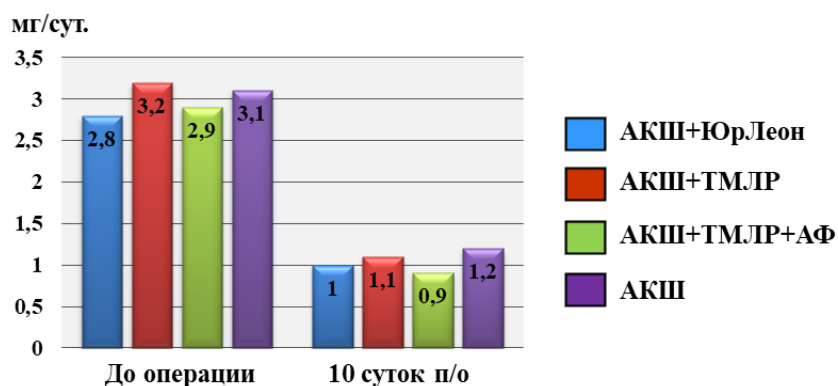


Рис. 4.2. Динамика в потребности нитроглицерина (мг/сут.).

С помощью Эхо-КГ был проведен анализ динамики общей фракции выброса ЛЖ во всех четырех группах, который показал, что сократительная

функция миокарда ЛЖ недостоверно улучшилась ($p=NS$) во всех группах (Рис. 4.3). В I и III группах пациентов отмечалось более выраженное улучшение сократимости миокарда ЛЖ ($51,2\pm 7,2\%$ до операции и $53,1\pm 7,1\%$ после операции – I группа; $51,4\pm 6,3\%$ и $54,1\pm 3,9\%$ - III группа).

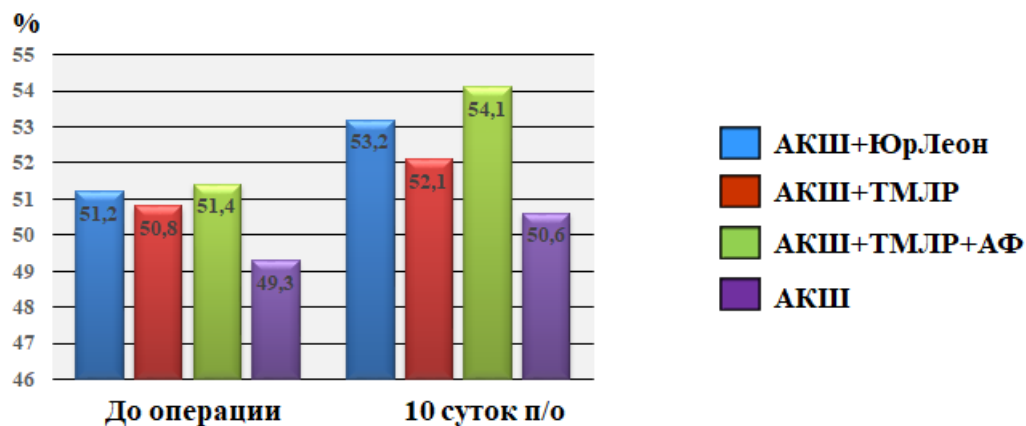


Рис. 4.3. Общая фракция выброса ЛЖ (%) до операции и в ранние сроки после лечения.

Анализ динамики ФК СН через 6 месяцев после вмешательства показал статистически значимое ($p<0,05$) снижение во всех четырех группах больных (табл. 4.2, Рис. 4.4). Значимая ($p<0,05$) разница между группами была только с группой после изолированного АКШ. ФК стенокардии к 6 месяцу после вмешательства составлял $1,4\pm 0,7$ (IV группа), в то время как в I группе он был $0,5\pm 0,5$, во второй группе - $0,7\pm 0,4$, в III группе - $0,5\pm 0,5$.

Потребность в среднесуточном нитроглицерине достоверно снизилась во всех группах: после АКШ+ЮрЛеон с $2,8\pm 1,7$ мг/сут. до $0,3\pm 0,2$ мг/сут.; в группе АКШ+ТМЛР с $3,2\pm 1,5$ мг/сут. до $0,3\pm 0,3$ мг/сут.; с $2,9\pm 1,5$ мг/сут. до $0,3\pm 0,3$ мг/сут. после АКШ+ТМЛР+АФ. В контрольной группе (изолированное АКШ) среднесуточное количество нитроглицерина снизилось с $3,1\pm 1,2$ мг/сут. до $0,9\pm 0,9$ мг/сут., но этот показатель был статистически выше ($p<0,05$) по сравнению с группами пациентов, которым АКШ выполнялось в сочетании с альтернативными методами реваскуляризации миокарда (Рис. 4.5).

Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда

Таблица 4.2

Группы	I группа АКШ+ЮрЛеон n = 50		II группа АКШ+ТМЛР n = 63		III группа АКШ+ТМЛР+АФ n = 36		IV группа АКШ n = 40	
	Д/о	6 мес. п/о	Д/о	6 мес. п/о	Д/о	6 мес. п/о	Д/о	6 мес. п/о
ФК стенокардии (CCS)	3,7±0,5	0,5±0,5*	3,4±0,6	0,7±0,4*	3,5±0,5	0,5±0,5*	3,4±0,4	1,4±0,7*
Потребность в нитроглицерине, мг/сут.	2,8±1,7	0,3±0,2*	3,2±1,5	0,3±0,3*	2,9±1,5	0,3±0,3*	3,1±1,2	0,9±0,9*
Фракция выброса ЛЖ (%)	51,2±7,2	55,4±5,1*	50,8±6,9	54,1±3,9*	51,4±6,3	54,9±6,9*	49,3±7,2	54,4±4,2*
Порог толерантности, Вт	56,5±20,2	89,7±20,1*	50,2±17,9	79,6±17,1*	55,4±24,6	91,6±13,4*	54,4±21,4	69,1±13,4*

* - статистически значимые различия до и после операции (p<0,05)

Сократительная функция ЛЖ (Рис. 4.6) достоверно ($p<0,05$) улучшилась во всех когортах больных, наиболее выраженное улучшение ФВ ЛЖ отмечалось в I и III группах. К 6 месяцам ФВ ЛЖ в данных группах составляла $55,4\pm5,1\%$ и $54,9\pm6,9\%$, соответственно. Во II группе ФВ ЛЖ улучшилась в среднем до $54,1\pm3,9\%$, в IV группе до $54,4\pm4,2\%$.

Анализ динамики порога толерантности (ПТ) к физическим нагрузкам статистически значимо ($p<0,05$) увеличился во всех группах (Рис. 4.7). Наиболее выраженное увеличение ПТ было зарегистрировано в группах АКШ+ЮрЛеон и АКШ+ТМЛР+АФ с $56,5\pm20,2$ Вт до $89,7\pm20,1$ Вт и с $55,4\pm24,6$ Вт до $91,6\pm13,4$ Вт, соответственно. В группе АКШ+ТМЛР порог толерантности увеличился с $50,2\pm17,9$ Вт до $79,6\pm17,1$ Вт. Менее значимое увеличение ПТ отмечалось в группе изолированного АКШ и к 6 месяцам после вмешательства составило $69,1\pm13,4$ Вт ($54,4\pm21,4$ Вт до операции).

Анализ данных, полученных с помощью опросника SF-6 физическое и психическое состояние больных увеличилось достоверно ($p<0,05$) во всех четырех группах больных и к 6 месяцам после операции составило: в I группе $64,1\pm7,9$; $61,1\pm7,1$ против $34,6\pm9,1$; $41,5\pm8,9$ до операции; во II группе $62,9\pm6,8$, $58,1\pm6,1$, после операции и $36,4\pm8,1$, $44,4\pm7,6$ до вмешательства; в III и IV группах $65,1\pm8,3$, $62,1\pm7,6$ и $64,7\pm5,9$; $58,1\pm6,3$ после операции - $31,7\pm8,6$, $40,2\pm6,9$ и $32,4\pm6,1$; $39,4\pm7,2$ до операции, соответственно. Данные представлены в таблице 4.3 и на рисунке 4.8.

К году после операции (табл. 3.4, Рис. 4.4) достоверное ($p<0,05$) снижение ФК стенокардии отмечено во всех группах.

У больных после АКШ+ЮрЛеон снизился с $3,7\pm0,5$ до $0,4\pm0,4$, после АКШ+ТМЛР с $3,4\pm0,6$ до $0,6\pm0,6$, АКШ+ТМЛР+АФ с $3,5\pm0,5$ до $0,4\pm0,3$, в контрольной группе изолированного АКШ с $3,4\pm0,4$ до $1,3\pm0,6$. Наиболее выраженное снижение ФК стенокардии было выявлено в группах АКШ в сочетании с непрямыми методами реваскуляризации, оно было статистически значимо выше, по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

Данные анкеты SF-36 (оценка качества жизни)

Таблица 4.3

Группы	I группа АКШ+ЮрЛеон n = 50		II группа АКШ+ТМЛР n = 63		III группа АКШ+ТМЛР+АФ n = 36		IV группа АКШ n = 40	
	До	6 мес. п/о	До	6 мес. п/о	До	6 мес. п/о	До	6 мес. п/о
Физическое состояние	34,6±9,1	64,1±7,9*	36,4±8,1	62,9±6,8*	31,7±8,6	65,1±8,3*	32,4±6,1	64,7±5,9*
Психоэмоциональное состояние	41,5±8,9	61,1±7,1*	44,4±7,6	58,1±6,1*	40,2±6,9	62,1±7,6*	39,4±7,2	58,1±6,3*

* - статистически значимые различия до и после операции (p<0,05)

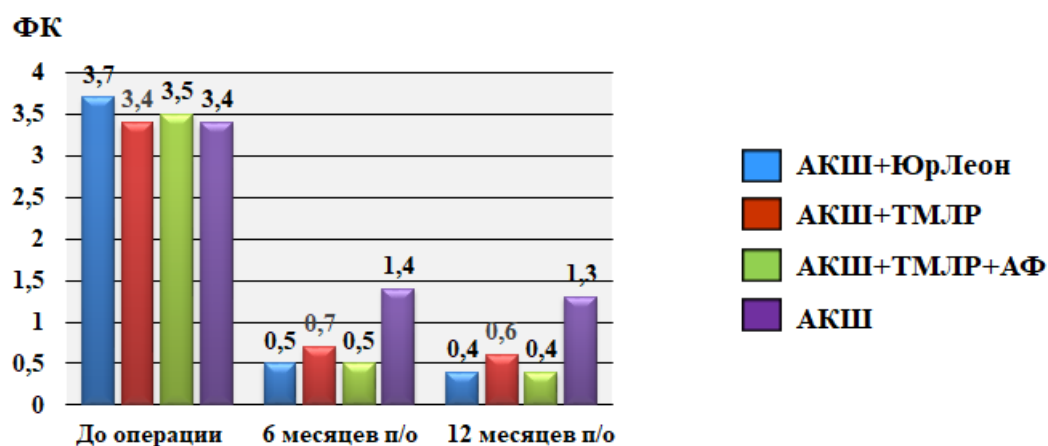


Рис. 4.4. ФК стенокардии (ССS) до операции и в различные сроки после лечения.

Статистически значимое снижение суточной потребности в нитроглицерине отмечено во всех группах ($p < 0,05$). Так, к году после вмешательства в группе АКШ+ЮрЛеон количество среднесуточного нитроглицерина снизилась с $2,8 \pm 1,7$ мг/сут. до $0,2 \pm 0,2$ мг/сут., после АКШ+ТМЛР с $3,2 \pm 1,5$ мг/сут. до $0,2 \pm 0,2$ мг/сут., после АКШ+ТМЛР+АФ с $2,9 \pm 1,5$ мг/сут. до $0,2 \pm 0,2$ мг/сут., после АКШ с $3,1 \pm 1,2$ мг/сут. до $0,8 \pm 0,8$ мг/сут. Значимые достоверные различия ($p < 0,05$) были выявлены только в сравнении с группой изолированного АКШ. В группах АКШ в сочетании с альтернативными технологиями статистически значимых различий ($p = NS$) зарегистрировано не было (Рис. 4.5).

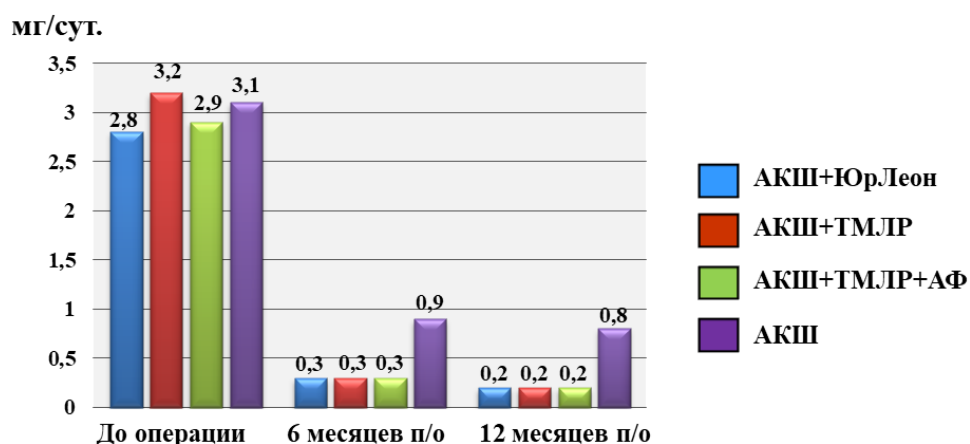


Рис. 4.5. Динамика в потребности нитроглицерина (мг/сут.).

Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда

Таблица 4.4

Группы	I группа АКШ+ЮрЛеон n = 50		II группа АКШ+ТМЛР n = 63		III группа АКШ+ТМЛР+АФ n = 36		IV группа АКШ n = 40	
	До	12 мес. п/о	До	12 мес. п/о	До	12 мес. п/о	До	12 мес. п/о
ФК стенокардии (CCS)	3,7±0,5	0,4±0,4*	3,4±0,6	0,6±0,6*	3,5±0,5	0,4±0,3*	3,4±0,4	1,3±0,6*
Потребность в нитроглицерине, мг/сут.	2,8±1,7	0,2±0,2*	3,2±1,5	0,2±0,2*	2,9±1,5	0,2±0,2*	3,1±1,2	0,8±0,8*
Фракция выброса ЛЖ (%)	51,2±7,2	60,1±6,1*	50,8±6,9	56,6±6,2*	51,4±6,3	59,4±7,9*	49,3±7,2	54,9±5,1*
Порог толерантности, Вт	56,5±20,2	100,9±24,6*	50,2±17,9	91,9±15,6*	55,4±24,6	103,7±21,7*	54,4±21,4	79,2±17,1*

* - статистически значимые различия до и после операции (p<0,05)

Систолическая функция ЛЖ достоверно ($p<0,05$) улучшилась во всех группах. Менее выраженное ($p=NS$) увеличение ФВ ЛЖ отмечалось в группах АКШ+ТМЛР и изолированного АКШ (с $50,8\pm6,9\%$ до $56,6\pm6,2\%$ после операции и с $49,3\pm7,2\%$ до $54,9\pm5,1\%$, соответственно). В группе АКШ+ЮрЛеон ФВ ЛЖ увеличилась с $51,2\pm7,2\%$ до $60,1\pm6,1\%$, а в группе АКШ+ТМЛР+АФ с $51,4\pm6,3\%$ до $59,4\pm7,9\%$ (Рис. 4.6).

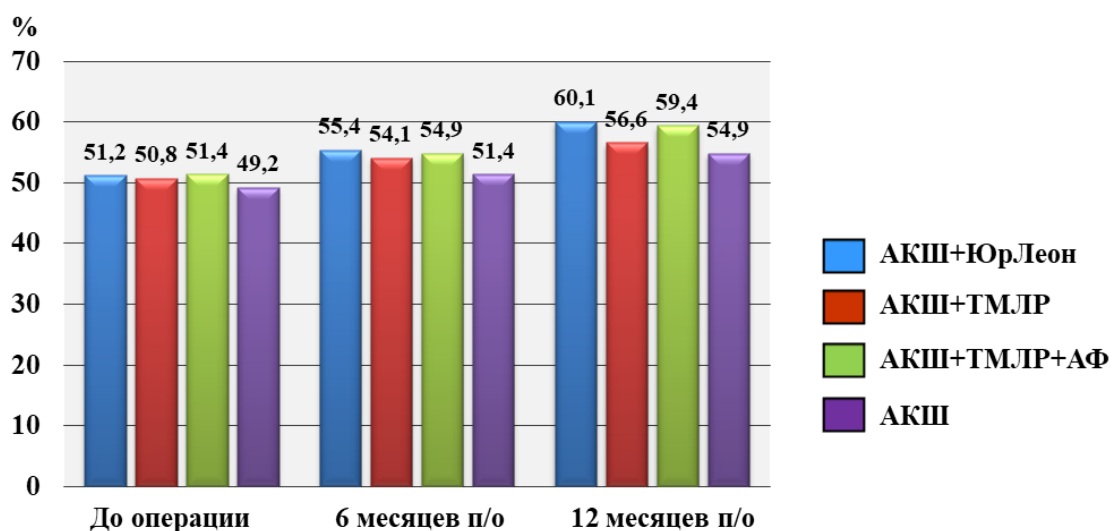


Рис. 4.6. Общая фракция выброса ЛЖ (%) до операции и в различные сроки после лечения.

Порог толерантности к 12 месяцам после операции достоверно ($p<0,05$) увеличился во всех четырех группах: в I группе с $56,5\pm20,2$ Вт до $100,9\pm24,6$ Вт; во II группе с $50,2\pm17,9$ Вт до $91,9\pm15,6$ Вт; в III группе с $55,4\pm24,6$ Вт до $103,7\pm21,7$ Вт; в IV группе с $54,4\pm21,4$ Вт до $79,2\pm17,1$ Вт. Достоверные ($p<0,05$) различия в пороге толерантности к нагрузкам между группами были выявлены только с контрольной (IV) группой (Рис. 4.7).

Количество баллов, отражающее психоэмоциональное состояние пациентов к 12 месяцам после вмешательства продолжало увеличиваться во всех группах больных без статистически значимых различий ($p=NS$) между пациентами всех групп: I группа - $68,7\pm8,2$, II группа - $63,9\pm7,1$, III группа - $69,8\pm8,3$, IV группа - $62,4\pm6,9$.

Физическое состояние больных в группах после АКШ в сочетании с альтернативными методами реваскуляризации миокарда увеличивалось и

составило: АКШ+ЮрЛеон - $72,4 \pm 8,1$, АКШ+ТМЛР - $69,4 \pm 7,4$, АКШ+ТМЛР+АФ - $71,6 \pm 7,9$.

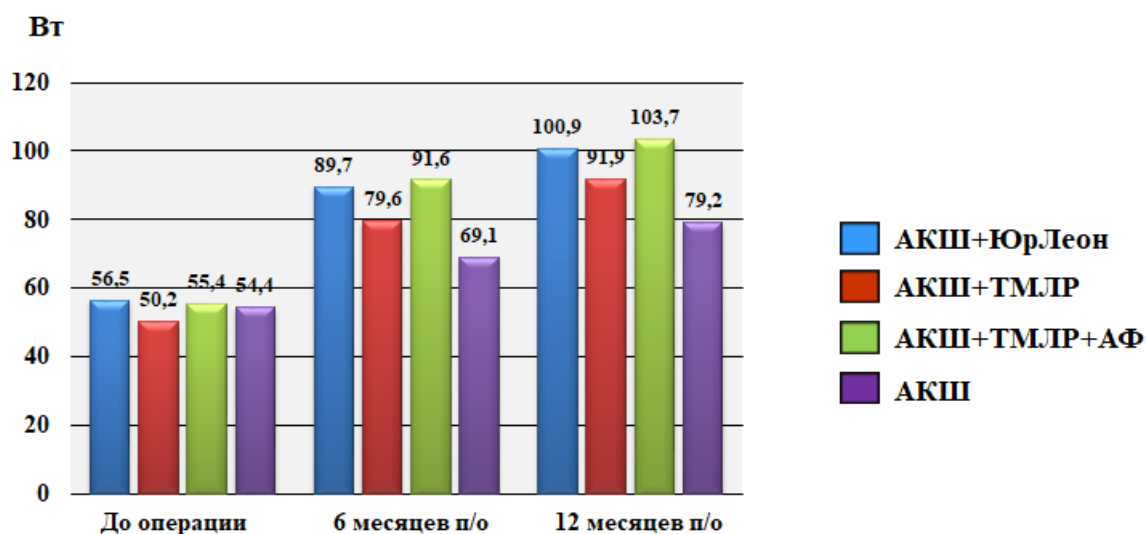


Рис. 4.7. Толерантность к физической нагрузке (Вт).

В контрольной IV группе пациентов (изолированное АКШ) к году после вмешательства количество баллов, отражающее физическую активность, снизилось до $61,4 \pm 7,3$ без статистически значимых различий между группами пациентов (табл. 4.5, Рис. 4.8).

На госпитальном этапе и в различные сроки после лечения летальных исходов зарегистрировано не было. Частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий во всех группах достоверно не отличалась ($p=NS$). Удельный вес MACE (исключая острую сердечную или некардиальную смерть) составил 8,0% (I группа), 12,7% (II группа), 11,1% (III группа) и 15% (IV группа). В ранние сроки после операции значимых отличий не обнаружено между группами, однако отмечена тенденция к уменьшению количества случаев MACE у пациентов после АКШ+ЮрЛеон. В I группе выявлено 3 пациента, перенесших острый инфаркт миокарда в раннем послеоперационном периоде, 1 пациент перенес ОНМК; во II группе – 8 пациентов перенесли ОИМ; в III группе - 4 и в IV - 5 пациентов. Также у 1 (2,5%) пациента IV группы развилось острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу во второй половине периода наблюдения (Рис.4.9).

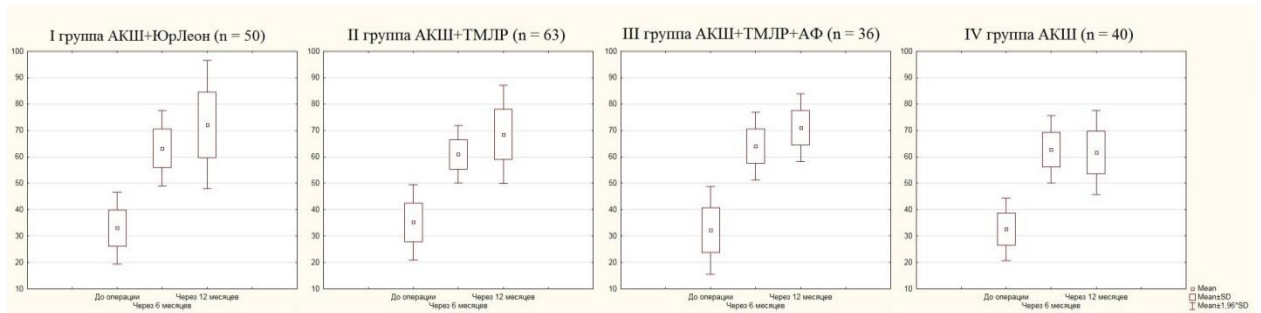
Данные анкеты SF-36 (оценка качества жизни)

Таблица 4.5

Группы	I группа АКШ+ЮрЛеон n = 50		II группа АКШ+ТМЛР n = 63		III группа АКШ+ТМЛР+АФ n = 36		IV группа АКШ n = 40	
	До	12 мес. п/о	До	12 мес. п/о	До	12 мес. п/о	До	12 мес. п/о
Физическое состояние	34,6±9,1	72,4±8,1*	36,4±8,1	69,4±7,4*	31,7±8,6	71,6±7,9*	32,4±6,1	61,4±7,3*
Психоэмоциональное состояние	41,5±8,9	68,7±8,2*	44,4±7,6	63,9±7,1*	40,2±6,9	69,8±8,3*	39,4±7,2	62,4±6,9*

* - статистически значимые различия до и после операции (p<0,05)

Физическое состояние



Психозмоциональное состояние

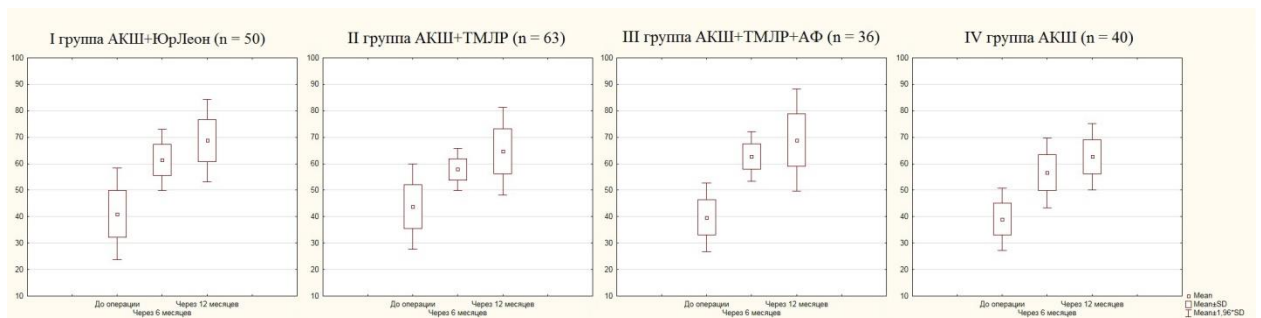


Рис. 4.8. Данные анкеты SF-36 (оценка качества жизни).

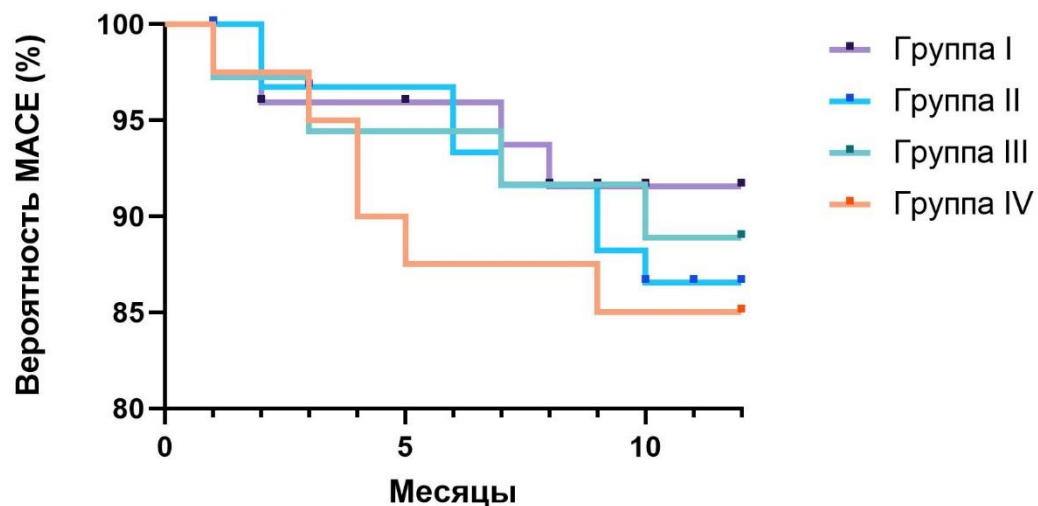


Рис. 4.9. Выявление случаев MACE у исследуемых групп.

Рецидив ишемии миокарда, определяемый как повторное появление клиники стенокардии напряжения, ее усугубление на I ФК или выявление значимого объема ишемии ЛЖ по данным радионуклидной томографии миокарда ЛЖ у пациентов с бессимптомной ишемией миокарда, к концу периода наблюдения был отмечен у 5 (10,0%) больных, перенесших процедуру АКШ+ЮрЛеон, 8 (12,7%) пациентов после АКШ+ТМЛР, у 4 (11,1%) испытуемых с АКШ+ТМЛР+АФ в анамнезе и 6 (15,0%) больных контрольной группы ($p=NS$).

Таким образом, резюмируя результаты клинического и инструментального обследования пациентов можно сделать вывод, что к 12 месяцам после операции статистически значимое ($p<0,05$) уменьшение ФК стенокардии напряжения, снижение потребности в нитроглицерине, повышение ПТ к физическим нагрузкам и улучшение КЖ пациентов было зарегистрировано во всех четырех группах пациентов: АКШ+ЮрЛеон, АКШ+ТМЛР, АКШ+ТМЛР+АФ и изолированное АКШ. Улучшение по всем показателям было более значимым ($p<0,05$) в группах больных, у которых АКШ сочеталось с непрямыми методами восстановления коронарного кровотока. Между группами пациентов после АКШ с применением альтернативных технологий значимых различий на всех сроках наблюдения выявлено не было ($p=NS$).

ГЛАВА V. РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРФУЗИИ И ФУНКЦИИ МИОКАРДА ЛЖ ДО И ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

5.1. Общие перфузионные показатели исходно и в различные сроки после реваскуляризации

Всего анализу было подвергнуто 1323 исследования перфузионной ОФЭКТ миокарда на различных этапах лечения: непосредственно перед оперативным вмешательством, через 10–14 суток, а также через 6 и 12 месяцев после реваскуляризации.

Анализ динамики перфузии миокарда ЛЖ показал, что улучшение перфузии, которое в первую очередь, проявлялось в уменьшении объема гипоперфузируемой зоны отмечалось во всех группах пациентов на всех сроках и этапах наблюдения.

После оперативного вмешательства в процессе исследования миокарда по данным ОФЭКТ мы определяли степень уменьшения ишемических изменений ЛЖ за счет уменьшения дефекта перфузии при исследовании с функциональными пробами.

В связи с невозможностью выполнения нагрузочного теста в раннем послеоперационном периоде (10 – 14 суток) всем пациентам на данном этапе проводили синхро-ОФЭКТ миокарда в покое для оценки дефектов перфузии и динамики восстановления гибернированного миокарда на ранних сроках.

По данным синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖв раннем после операционном периоде во всех группах пациентов отмечалось достоверное ($p < 0,05$) уменьшения дефекта перфузии в покое. У пациентов в группе АКШ в сочетании с ЮрЛеон ДП в покое к 10 суткам после операции уменьшился с $13,5 \pm 8,1\%$ до $9,8 \pm 4,9\%$. В группе АКШ+ТМЛР с $14,3 \pm 6,8\%$ до вмешательства до $9,8 \pm 4,7\%$. После операции АКШ+ТМЛР+АФ – с $11,7 \pm 4,2\%$ до $9,1 \pm 2,9\%$. В контрольной группе изолированного АКШ с $12,5 \pm 7,6\%$ до $9,2 \pm 4,3\%$ (табл. 5.1, Рис. 5.1).

Изменение размеров дефектов перфузии в покое исходно и в ранние сроки (10 – 14 суток) после реваскуляризации миокарда

Таблица 5.1

	До операции (%)	10 суток п/операции (%)
АКШ+ЮрЛеон	13,5±8,1	9,8±4,9*
АКШ+ТМЛР	14,3±6,8	9,8±4,7*
АКШ+ТМЛР+АФ	11,7±4,2	9,1±2,9*
АКШ	12,5±7,6	9,2±4,3*

* - статистически значимые различия до и после операции ($p < 0,05$)

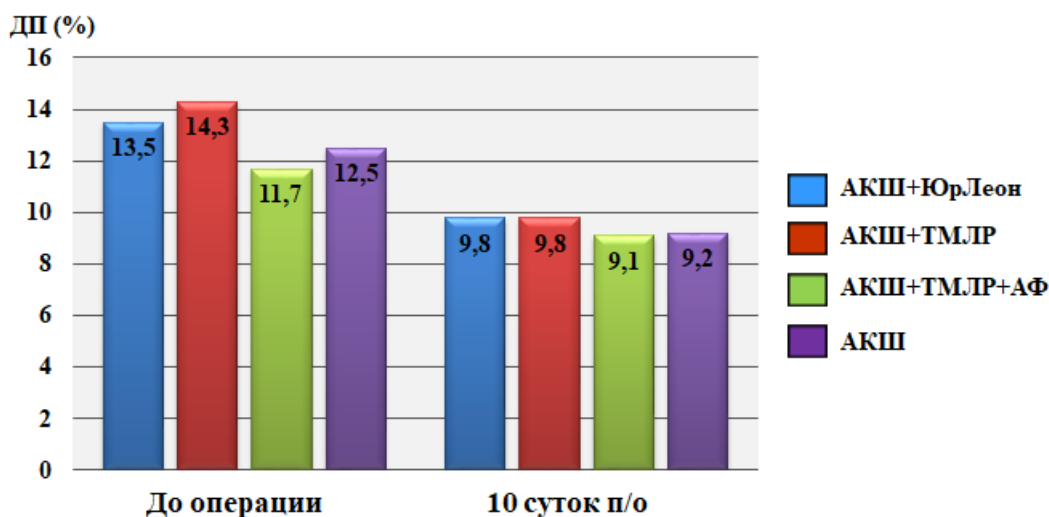


Рис. 5.1. ДП в покое исходно и в ранние сроки (10 – 14 суток) после реваскуляризации.

С целью оценки вклада различных типов оперативных вмешательств в динамику перфузионных показателей, был проведен анализ их изменений исходно, через 6 месяцев и 1 год после реваскуляризации у всех групп, включенных в исследование (табл. 5.2, 5.3).

На данных этапах радионуклидная томография миокарда ЛЖ всем пациентам проводилась по протоколу: нагрузка – покой.

Динамика гипоперфузируемых зон при нагрузке исходно и в различные сроки после хирургической реваскуляризации миокарда

Таблица 5.2

Группы	I группа АКШ+ЮрЛеон n = 50	II группа АКШ+ТМЛР n = 63	III группа АКШ+ТМЛР+АФ n = 36	IV группа АКШ n = 40
1. Исходно	22,1±9,1	21,9±6,9	18,3±7,1	20,1±8,2
2. 6 мес. после операции	7,1±3,1	8,1±3,2	6,9±5,9	9,5±5,2
3. 12 мес. после операции	4,3±2,8	7,8±3,5	4,2±2,9	8,2±3,4
Достоверность p<0,05	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₂₋₃ ,	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ ,	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₂₋₃ ,	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ ,

Динамика гипоперфузируемых зон в покое исходно и в различные сроки после хирургической реваскуляризации миокарда

Таблица 5.3

Группы	I группа АКШ+ЮрЛеон n = 50	II группа АКШ+ТМЛР n = 63	III группа АКШ+ТМЛР+АФ n = 36	IV группа АКШ n = 40
1. Исходно	13,5±8,1	14,3±6,8	11,7±4,2	12,5±7,6
2. 6 мес. после операции	5,9±3,3	7,1±3,9	5,6±3,1	6,3±3,1
3. 12 мес. после операции	3,7±2,4	6,8±4,1	3,6±2,9	6,3±3,3
Достоверность p<0,05	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₂₋₃ ,	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ ,	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₂₋₃ ,	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ ,

Первоначально оценивалась динамика объема дефектов перфузии при нагрузке для анализа размеров зон стресс-индуцированной ишемии и в покое

для анализа зон гибернации. На рисунке 5.2 продемонстрирована динамика ДП в зависимости от типа выполненного хирургического вмешательства.

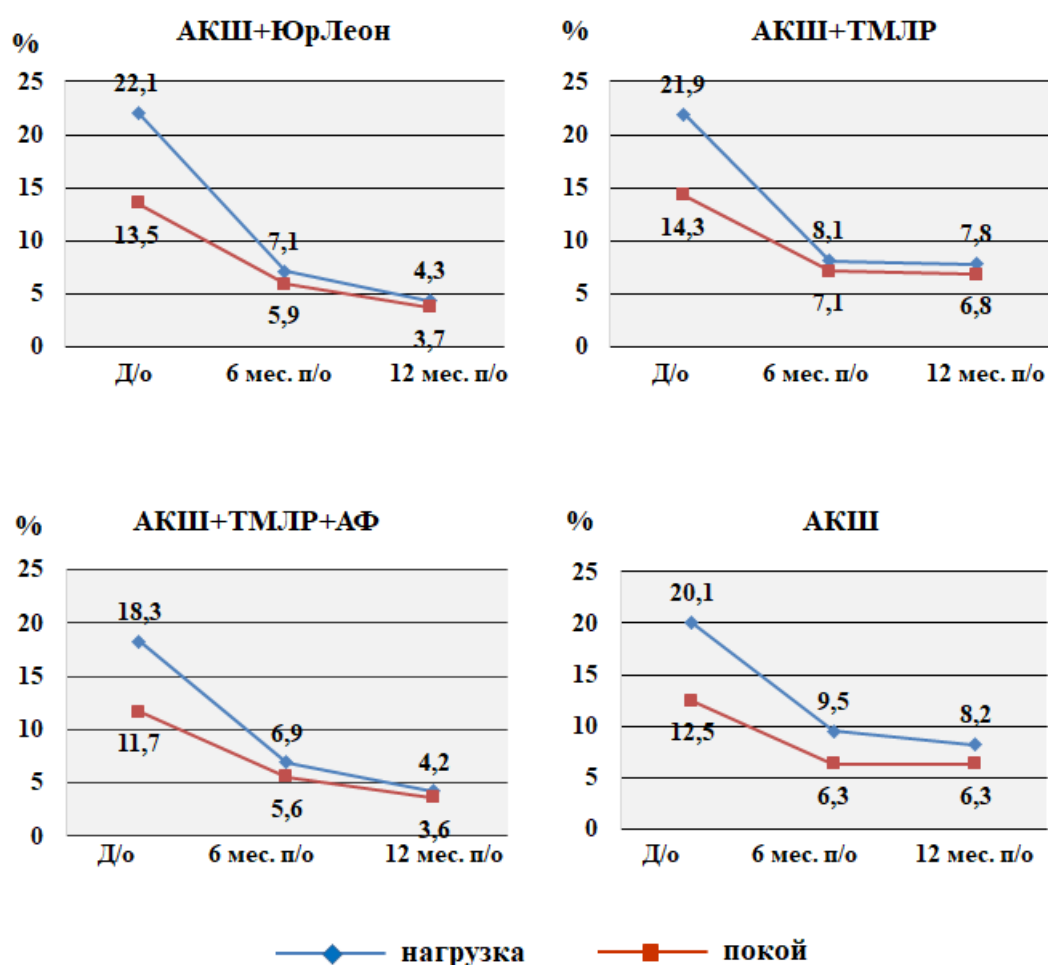


Рис. 5.2. Площадь ДП по данным радионуклидной томографии миокарда ЛЖ.

Как видно из рисунка, к году после реваскуляризации статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение ДП при нагрузке и в покое отмечалось во всех группах больных, вне зависимости от способа оперативного пособия. При выполнении контрольной перфузионной стресс-сцинтиграфии миокарда после проведения прямой реваскуляризации, в том числе дополненной интегрированными методиками стимуляции неоангиогенеза, было отмечено уменьшение ишемического дефекта перфузии за счет улучшения накопления РФП при нагрузке у больных всех исследуемых групп.

В I группе больных, которым выполнялось АКШ+ЮрЛеон, ДП при нагрузке к году после операции уменьшился с исходных $22,1 \pm 9,1\%$ до $4,3 \pm 2,8\%$, а в покое с $13,5 \pm 8,1\%$ до $3,7 \pm 2,4\%$; во II группе (АКШ+ТМЛР) с $21,9 \pm 6,9\%$ до $7,8 \pm 3,5\%$ при нагрузке и с $14,3 \pm 6,8\%$ до $6,8 \pm 4,1\%$ в покое; в III группе, где АКШ сочеталось с ТМЛР и интрамиокардиальным введением АФ, гипоперфузируемая зона уменьшилась с $18,3 \pm 7,1\%$ до $4,2 \pm 2,9\%$ при нагрузке, и с $11,7 \pm 4,2\%$ до $3,6 \pm 2,9\%$ в покое. В когорте прямой хирургической реваскуляризации также было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение ДП и при нагрузке с $20,1 \pm 8,2\%$ до $8,2 \pm 3,4\%$, и в покое с $12,5 \pm 7,6\%$ до $6,3 \pm 3,3\%$, однако эти результаты хоть и недостоверно ($p = NS$) были хуже, чем в группах больных, которым выполнялось АКШ в сочетании с интегрированными методами реваскуляризации миокарда.

Таким образом, можно резюмировать, что у больных всех исследуемых когорт, включая контрольную, после проведения прямой хирургической реваскуляризации, при выполнении ОФЭКТ с нагрузкой, отмечается уменьшение гипоперфузируемой зоны с улучшением накопления РФП, что свидетельствует об уменьшении зоны стресс-индуцированных нарушений перфузии, а умеренная положительная динамика по уменьшению дефектов перфузии в покое – о частичном восстановлении гибернированного миокарда в постинфарктной зоне.

5.2. Динамика сегментарных показателей перфузии миокарда ЛЖ

С целью объективизации вклада интегрированных методов реваскуляризации (ИМР) миокарда в улучшение кровоснабжения ЛЖ после выполнения оперативного вмешательства мы провели детальный анализ сегментарного накопления РФП по данным ОФЭКТ. Эффективность непрямой реваскуляризации оценивалась путем сравнения полученных результатов перфузионной сцинтиграфии в группах ИМР и когорте изолированного АКШ.

Поскольку на дооперационном этапе исследования степень нарушения перфузии миокарда ЛЖ в его различных отделах не являлась одинаковой, мы классифицировали сегменты по характеру накопления РФП при проведении ОФЭКТ в рамках нашего исследования мы классифицировали все сегменты по уровню снижения перфузии и разделили их на 4 группы по исходному уровню накопления РФП. Миокардиальные сегменты с исходным накоплением радиофармпрепарата $> 75\%$ от максимального значения (норма) составили 1 группу. Все остальные сегменты с исходным снижением накопления РФП различной степени выраженности расценивались как патологические. Сегменты с умеренным ($50 - 74\%$ от максимального) и выраженным ($30 - 49\%$) снижением перфузии вошли во 2 и 3 группы, соответственно. В 4 группу вошли сегменты со значительным снижением или так называемые, аперфузируемые сегменты, накопление в которых не превышало 30% от максимального (табл. 2.7).

Во всех 3780 миокардиальных сегментах проанализирована динамика уровня накопления индикатора при нагрузке и в покое исходно и на каждом сроке наблюдения.

В раннем послеоперационном периоде (10 – 14 суток) учитывались результаты сцинтиграфии миокарда только в покое (табл. 5.4 – 5.7).

В I группе АКШ+ЮрЛеон статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение перфузии наблюдалось во 2 и 3 группах сегментов. Накопление РФП в данных сегментах после операции увеличилось с $64,7 \pm 4,3$ до $69,3 \pm 8,9$ и с $46,8 \pm 3,2$ до $52,6 \pm 6,9$, соответственно. В 1 и 4 группах достоверного улучшения перфузии после операции в покое выявлено не было ($p = NS$).

**Средние перфузионные показатели (в %) в покое
через 10 суток после АКШ+ЮрЛеон**

Таблица 5.4

Накопление радиофарм- препарата, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	>75 %	51 - 74%	30 - 50%	<30%
	<i>n=492</i>	<i>n=419</i>	<i>n=64</i>	<i>n=25</i>
Исходно	82,6±5,6	64,7±4,3	46,8±3,2	22,4±6,1
10 суток п/о	82,7±8,1	69,3±8,9*	52,6±6,9*	23,6±5,7

* - статистически значимые различия до и после операции (p<0,05)

**Средние перфузионные показатели (в %) в покое
через 10 суток после АКШ+ТМЛР**

Таблица 5.5

Накопление радиофарм- препарата, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	>75 %	51 - 74%	30 - 50%	<30%
	<i>n=638</i>	<i>n=477</i>	<i>n=121</i>	<i>n=24</i>
Исходно	81,3±5,0	61,1±6,6	44,2±3,9	22,4±4,1
10 суток п/о	81,6±5,4	65,8±6,1*	48,3±7,1*	23,6±3,1

* - статистически значимые различия до и после операции (p<0,05)

В группе АКШ+ТМЛР перфузионные показатели после операции в покое увеличились до 65,8±6,1 против 61,1±6,6 до вмешательства. В 3 группе сегментов - до 48,3±7,1 с 44,2±3,9. В группе АКШ+ТМЛР+АФ улучшение перфузии после вмешательства в покое также были выявлены в 2 и 3 группах патологических сегментов. В этой группе пациентов сегментарное накопление РФП увеличилось с 64,6±6,1 до 65,4±7,3 и с 46,1±3,1 до 51,4±4,9, соответственно.

**Средние перфузионные показатели (в %) в покое
через 10 суток после АКШ+ТМЛР+АФ**

Таблица 5.6

Накопление радиофарм- препарата, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	>75 %	51 - 74%	30 - 50%	<30%
	<i>n=346</i>	<i>n=318</i>	<i>n=37</i>	<i>n=19</i>
Исходно	83,7±4,9	64,6±6,1	46,1±3,1	20,9±4,4
10 суток п о	81,2±7,1	66,4±7,3*	51,4±4,9*	22,3±5,9

* - статистически значимые различия до и после операции (p<0,05)

**Средние перфузионные показатели (в %) в покое
через 10 суток после АКШ**

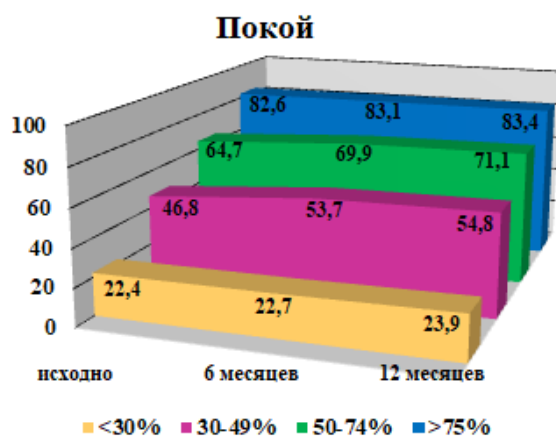
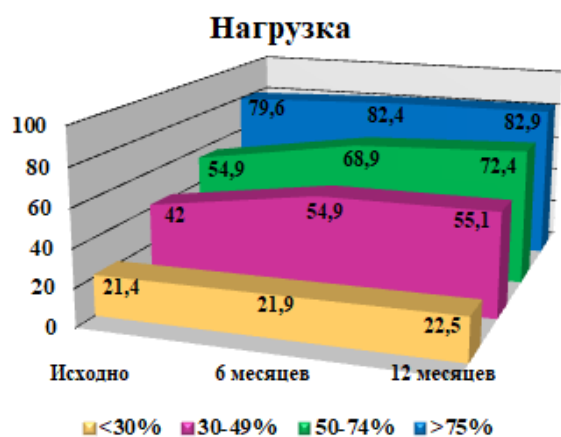
Таблица 5.7

Накопление радиофарм- препарата, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	>75 %	51 - 74%	30 - 50%	<30%
	<i>n=382</i>	<i>n=329</i>	<i>n=69</i>	<i>n=20</i>
Исходно	82,1±5,1	63,4±5,4	43,2±4,7	24,8±4,1
10 суток п о	80,9±5,9	66,5±6,9*	47,1±6,7*	24,1±3,1

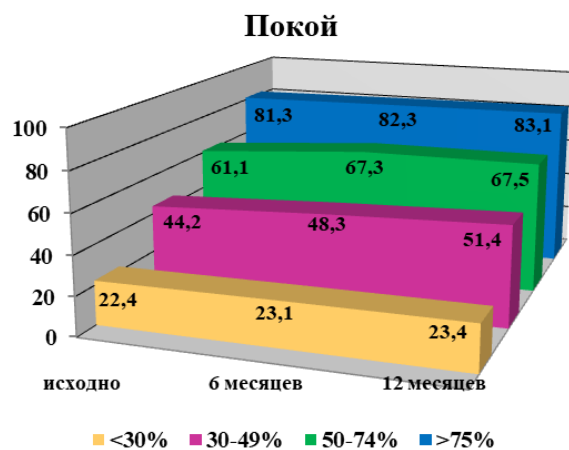
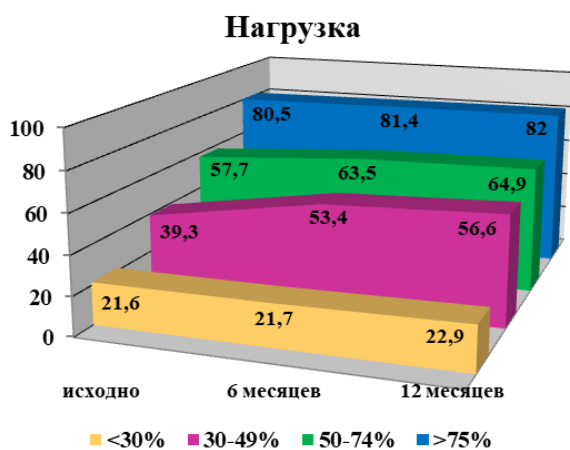
* - статистически значимые различия до и после операции (p<0,05)

Необходимо отметить, что достоверное улучшение перфузии миокарда ЛЖ и уменьшение объема ишемического дефекта после выполнения изолированного АКШ и АКШ, дополненного ИМР, было выявлено только в сегментах с умеренным и значительным снижением накопления РФП к 6 месяцам после вмешательства и положительная динамика визуализировалась и к году после лечения (Рис. 5.3, табл. 5.8 – 5.15).

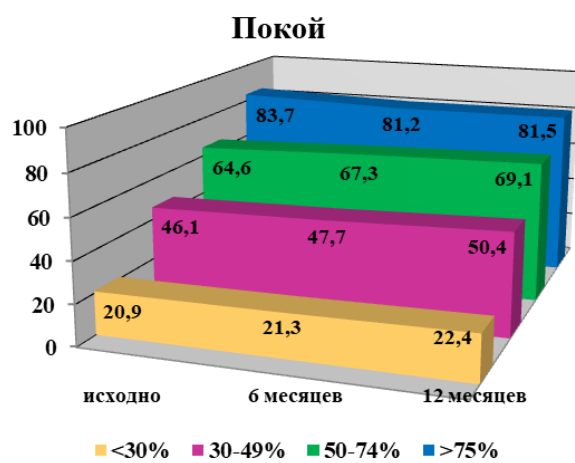
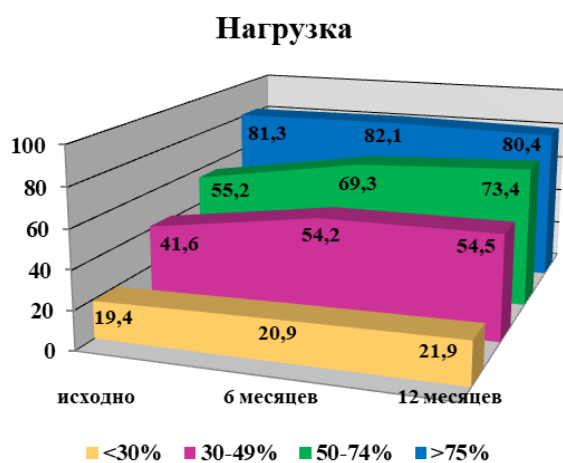
В группе пациентов, которым выполнялось изолированное АКШ также наблюдалось улучшение перфузии после операции.



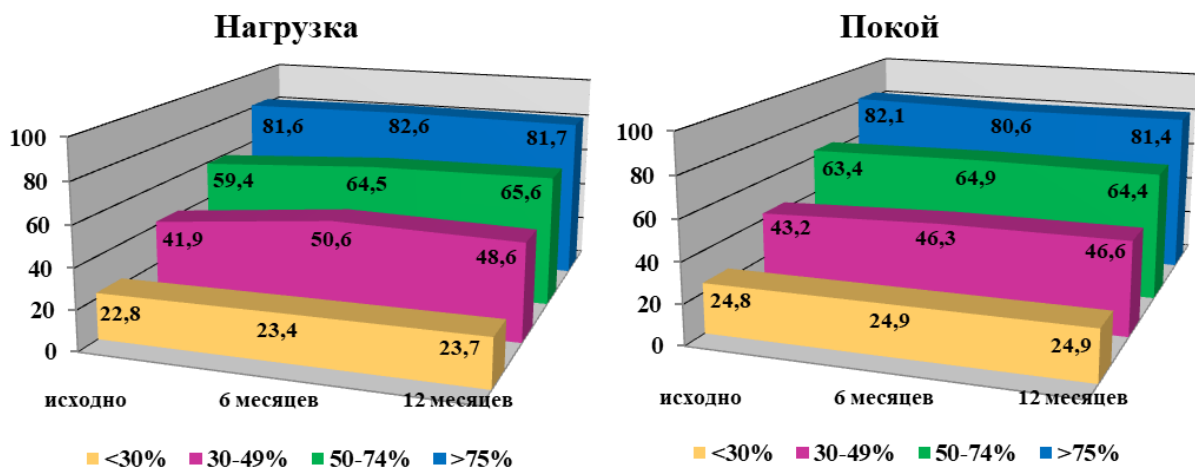
А



Б



В



Г

Рис. 5.3. Перфузионные показатели миокарда ЛЖ по данным радионуклидной томографии (А – АКШ+ЮрЛеон, Б – АКШ+ТМЛР, В – АКШ+ТМЛР+АФ, Г – АКШ).

Увеличение уровня накопления РФП во 2 и 3 группах сегментов было статистически значимым ($p < 0,05$), но менее выраженным, чем в группах после АКШ в сочетании с альтернативными методами реваскуляризации.

Через 12 месяцев наблюдения достоверное улучшение уровня перфузии показали сегменты, относящиеся ко 2 и 3 группам типа накопления РФП, однако данные изменения были зарегистрированы только при функциональных пробах.

Сегменты с выраженным нарушением перфузии (4 тип накопления РФП) в отдаленном периоде наблюдения не показали статистически значимого ($p = NS$) улучшения перфузии, что было интерпретировано нами как последствия необратимых фиброзных изменений. В группе сегментов с исходно удовлетворительным уровнем перфузии (1 тип накопления РФП) в отдаленном периоде наблюдения после оперативного вмешательства не было выявлено статистически значимых ($p = NS$) изменений по данным ОФЭКТ.

**Средние показатели перфузии миокарда ЛЖ при нагрузке (в %) в
группе АКШ+ЮрЛеон**

Таблица 5.8

Накопление радиофарм- препарата, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	>75 %	50 - 74%	30 - 49%	<30%
	<i>n=391</i>	<i>n=499</i>	<i>n=80</i>	<i>n=30</i>
1. До операции	79,6±6,4	54,9±5,9	42,0±5,3	21,4±7,9
2. 6 мес. после операции	82,4±5,4	68,9±9,1	54,9±5,1	21,9±7,3
3. 12 мес. после операции	82,9±6,9	72,4±6,2	55,1±6,4	22,5±6,9
Достоверность p<0,05	NS	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₂₋₃	P ₁₋₂ , P ₁₋₃	NS

**Средние показатели перфузии миокарда ЛЖ в покое (в %) в группе
АКШ+ЮрЛеон**

Таблица 5.9

Накопление радиофарм- препарата, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	>75 %	50 - 74%	30 - 49%	<30%
	<i>n=492</i>	<i>n=419</i>	<i>n=64</i>	<i>n=25</i>
1. До операции	82,6±5,6	64,7±4,3	46,8±3/2	22,4±6,1
2. 6 мес. после операции	83,1±6,9	69,9±8,1	53,7±5,6	22,7±6,6
3. 12 мес. после операции	83,4±6,9	71,1±7,4	54,8±4,3	23,9±4,3
Достоверность p<0,05	NS	P ₁₋₂ , P ₁₋₃	P ₁₋₂ , P ₁₋₃	NS

**Средние показатели перфузии миокарда ЛЖ при нагрузке (в %) в
группе АКШ+ТМЛР**

Таблица 5.10

Накопление радиофарм- препарата, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	>75 %	50 - 74%	30 - 49%	<30%
	<i>n=524</i>	<i>n=581</i>	<i>n=127</i>	<i>n=28</i>
1. До операции	80,5±2,3	57,7±5,1	39,3±5,5	21,6±2,6
2. 6 мес. после операции	81,4±6,3	63,5±7,1	53,4±5,4	21,7±3,1
3. 12 мес. после операции	82,0±5,7	64,9±8,9	56,6±7,8	22,9±4,3
Достоверность p<0,05	NS	P ₁₋₂ , P ₁₋₃	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₂₋₃	NS

**Средние показатели перфузии миокарда ЛЖ в покое (в %) в группе
АКШ+ТМЛР**

Таблица 5.11

Накопление радиофарм- препарата, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	>75 %	50 - 74%	30 - 49%	<30%
	<i>n=638</i>	<i>n=477</i>	<i>n=121</i>	<i>n=24</i>
1. До операции	81,3±5,0	61,1±6,6	44,2±3,9	22,4±4,1
2. 6 мес. после операции	82,3±6,3	67,3±6,1	48,3±4,3	23,1±4,1
3. 12 мес. после операции	83,1±4,1	67,5±8,2	51,4±7,1	23,4±4,2
Достоверность p<0,05	NS	P ₁₋₂ , P ₁₋₃	P ₁₋₂ , P ₁₋₃	NS

**Средние показатели перфузии миокарда ЛЖ при нагрузке (в %) в
группе АКШ+ТМЛР+АФ**

Таблица 5.12

Накопление радиофарм- препарата, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	>75 %	50 - 74%	30 - 49%	<30%
	<i>n=277</i>	<i>n=365</i>	<i>n=56</i>	<i>n=22</i>
1. До операции	81,3±4,2	55,2±5,8	41,6±6,1	19,4±9,9
2. 6 мес. после операции	82,1±5,0	69,3±8,9	54,2±5,1	20,9±6,1
3. 12 мес. после операции	80,4±7,3	73,4±7,8	54,5±5,9	21,9±5,3
Достоверность p<0,05	NS	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₂₋₃	P ₁₋₂ , P ₁₋₃	NS

**Средние показатели перфузии миокарда ЛЖ в покое (в %) в группе
АКШ+ТМЛР+АФ**

Таблица 5.13

Накопление радиофарм- препарата, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	>75 %	50 - 74%	30 - 49%	<30%
	<i>n=346</i>	<i>n=318</i>	<i>n=37</i>	<i>n=19</i>
1. До операции	83,7±4,9	64,6±6,1	46,1±3,1	20,9±4,4
2. 6 мес. после операции	81,2±6,7	67,3±6,1	47,7±2,4	21,3±4,7
3. 12 мес. после операции	81,5±5,3	69,1±5,4	50,4±5,9	22,4±5,8
Достоверность p<0,05	NS	P ₁₋₂ , P ₁₋₃	P ₁₋₃	NS

**Средние показатели перфузии миокарда ЛЖ при нагрузке (в %) в
контрольной группе (АКШ)**

Таблица 5.14

Накопление радиофарм- препарата, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	>75 %	50 - 74%	30 - 49%	<30%
	<i>n=341</i>	<i>n=363</i>	<i>n=74</i>	<i>n=22</i>
1. До операции	81,6±5,4	59,4±5,6	41,9±5,7	22,8±6,2
2. 6 мес. после операции	82,6±6,1	64,5±7,9	50,6±6,1	23,4±5,1
3. 12 мес. после операции	81,7±6,9	65,6±8,1	48,6±5,4	23,7±4,3
Достоверность p<0,05	NS	P ₁₋₂ , P ₁₋₃ ,	P ₁₋₂ , P ₁₋₃	NS

**Средние показатели перфузии миокарда ЛЖ в покое (в %) в
контрольной группе (АКШ)**

Таблица 5.15

Накопление радиофарм- препарата, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	>75 %	50 - 74%	30 - 49%	<30%
	<i>n=382</i>	<i>n=329</i>	<i>n=69</i>	<i>n=20</i>
1. До операции	82,1±5,1	63,4±5,4	43,2±4,7	24,8±4,1
2. 6 мес. после операции	80,6±7,9	64,9±7,9	46,3±5,9	24,9±4,9
3. 12 мес. после операции	81,4±6,4	64,4±7,9	46,6±4,8	24,9±5,4
Достоверность p<0,05	NS	NS	NS	NS

5.3. Распределение нормальных и гипоперфузируемых сегментов до и после хирургической реваскуляризации

Следующим этапом был проведен анализ количества нормально перфузируемых и патологических сегментов до и после операции.

Так в группе пациентов после АКШ+ЮрЛеон количество нормально перфузируемых сегментов к 6 месяцам после вмешательства увеличилось с 391 (39,1%) до 615 (61,5%) на нагрузке и с 492 (49,2%) до 617 (61,7%) в покое ($p<0,05$). К 12 месяцам после вмешательства (Рис. 5.4) количество нормально перфузируемых сегментов продолжало увеличиваться и составило 630 (63%) при нагрузке и 645 (64,5%) в покое ($p<0,05$). Как видно из таблицы 5.16, улучшение перфузии происходило в основном за счет нормализации перфузии сегментов из 2 группы с умеренным снижением перфузии. Общее число сегментов с выраженным уровнем снижения перфузии (4 тип накопления РФП) в отдаленном периоде после хирургической реваскуляризации миокарда статистически значимо не изменилось ($p=NS$).

Распределение сегментов миокарда ЛЖ в I группе (АКШ+ЮрЛеон)

Таблица 5.16

Накопление РФП, (%)		>75%	50-74%	30 – 49%	<30%
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
НАГРУЗКА	Исходно	391 (39,1)	499 (49,9)	80 (8)	30 (3)
	6 месяцев после операции	615 (61,5)	287 (28,7)	71 (7,1)	27 (2,7)
	12 месяцев после операции	630 (63)	275 (27,5)	69 (6,9)	26 (2,6)
ПОКОЙ	Исходно	492 (49,2)	419 (41,9)	64 (6,4)	25 (2,5)
	6 месяцев после операции	617 (61,7)	299 (29,9)	60 (6)	24 (2,4)
	12 месяцев после операции	645 (64,5)	273 (27,3)	58 (5,8)	24 (2,4)

У больных после АКШ+ТМЛР (таблица 5.17) количество патологических сегментов к 6 месяцам после операции уменьшилось с 736 (58,4%) до 495 (39,3%) при нагрузке и с 622 (49,4%) до 507 (40,2%) в покое ($p<0,05$). К 12 месяцам после вмешательства (Рис. 5.5) количество нормально перфузируемых сегментов увеличилось до 811 (64,4%) – при нагрузке и до 807 (64,1%) – в покое ($p<0,05$). Сегменты со значительным нарушением перфузии к году после операции также достоверно не изменили свой статус по сравнению с исходным состоянием ($p=NS$).

**Распределение сегментов миокарда ЛЖ во II группе
(АКШ+ТМЛР)**

Таблица 5.17

Накопление РФП, (%)		>75%	50-74%	30 – 49%	<30%
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
НАГРУЗКА	Исходно	524 (41,6)	581 (46,1)	127 (10,1)	28 (2,2)
	6 месяцев после операции	765 (60,7)	356 (28,3)	115 (9,1)	24 (1,9)
	12 месяцев после операции	811 (64,4)	315 (25)	111 (8,8)	23 (1,8)
ПОКОЙ	Исходно	638 (50,6)	477 (37,9)	121 (9,6)	24 (1,9)
	6 месяцев после операции	753 (59,8)	368 (29,2)	116 (9,2)	23 (1,8)
	12 месяцев после операции	807 (64,1)	315 (25)	115 (9,1)	23 (1,8)

В III группе АКШ+ТМЛР+АФ к году после операции отмечалось увеличение количества нормально перфузируемых сегментов ($p<0,05$) с 277 (38,5%) до 449 (62,4%) на нагрузке и с 346 (48,1%) до 455 (63,2%) в покое (табл. 5.18, Рис. 5.6). Наименее выраженные изменения были выявлены в контрольной группе изолированного АКШ (табл. 5.19). Так количество нормально перфузируемых сегментов на нагрузке к 6 месяцам увеличилось ($p<0,05$) с 341 (42,4%) до 414 (51,7%), а к году после вмешательства (Рис. 5.7) было отмечено статистически незначимое ($p=NS$) уменьшение количества

нормально перфузируемых сегментов до 404 (50,5%). Такая же тенденция наблюдалась и при исследованиях в покое: исходно 382 (47,8%), к 6 месяцам - 445 (55,6%) к 12 месяцам – 431 (53,9%).

**Распределение сегментов миокарда ЛЖ в III группе
(АКШ+ТМЛР+АФ)**

Таблица 5.18

Накопление радиофармпрепарата, (%)		>75%	50-74%	30 – 49%	<30%
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
НАГРУЗКА	Исходно	277 (38,5)	365 (50,7)	56 (7,8)	22 (3)
	6 месяцев после операции	429 (59,7)	222 (30,8)	50 (6,9)	19 (2,6)
	12 месяцев после операции	449 (62,4)	204 (28,3)	48 (6,7)	19 (2,6)
ПОКОЙ	Исходно	346 (48,1)	318 (44,2)	37 (5,1)	19 (2,6)
	6 месяцев после операции	431 (60,1)	236 (32,5)	36 (5)	17 (2,4)
	12 месяцев после операции	455 (63,2)	212 (29,4)	36 (5)	17 (2,4)

**Распределение сегментов миокарда ЛЖ в IV группе
(изолированное АКШ)**

Таблица 5.19

Накопление радиофармпрепарата, (%)		>75%	50-74%	30 – 49%	<30%
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
НАГРУЗКА	Исходно	341 (42,4)	363 (45,3)	74 (9,3)	22 (2,8)
	6 месяцев после операции	414 (51,7)	298 (37,3)	69 (8,6)	19 (2,4)
	12 месяцев после операции	404 (50,5)	305 (38,1)	71 (8,9)	20 (2,5)
ПОКОЙ	Исходно	382 (47,8)	329 (41,1)	69 (8,6)	20 (2,5)
	6 месяцев после операции	445 (55,6)	269 (33,6)	67 (8,4)	19 (2,4)
	12 месяцев после операции	431 (53,9)	281 (35,1)	69 (8,6)	19 (2,4)

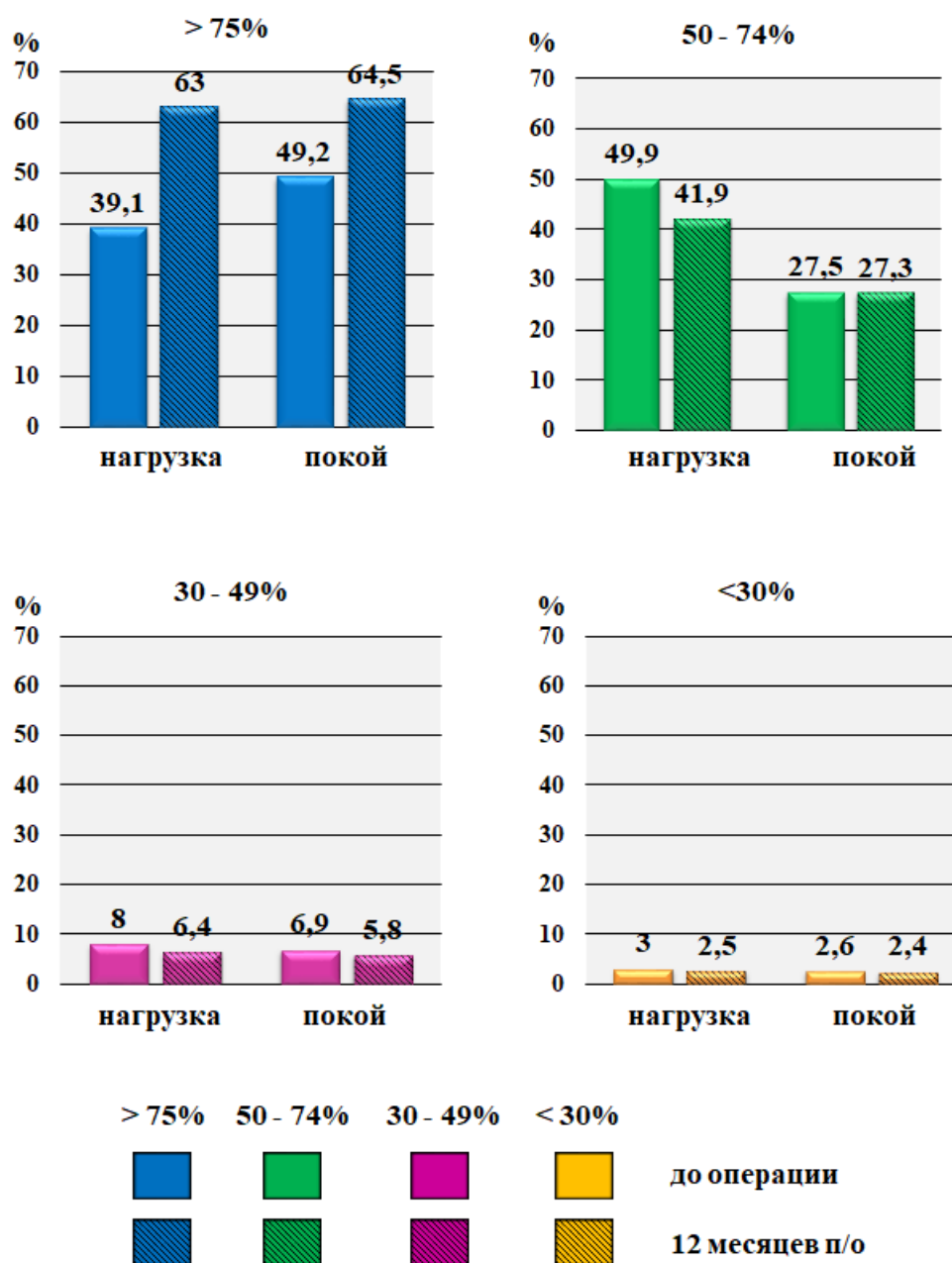


Рис. 5.4. Распределение сегментов миокарда ЛЖ до операции и к 12 месяцам после АКШ+ЮрЛеон.

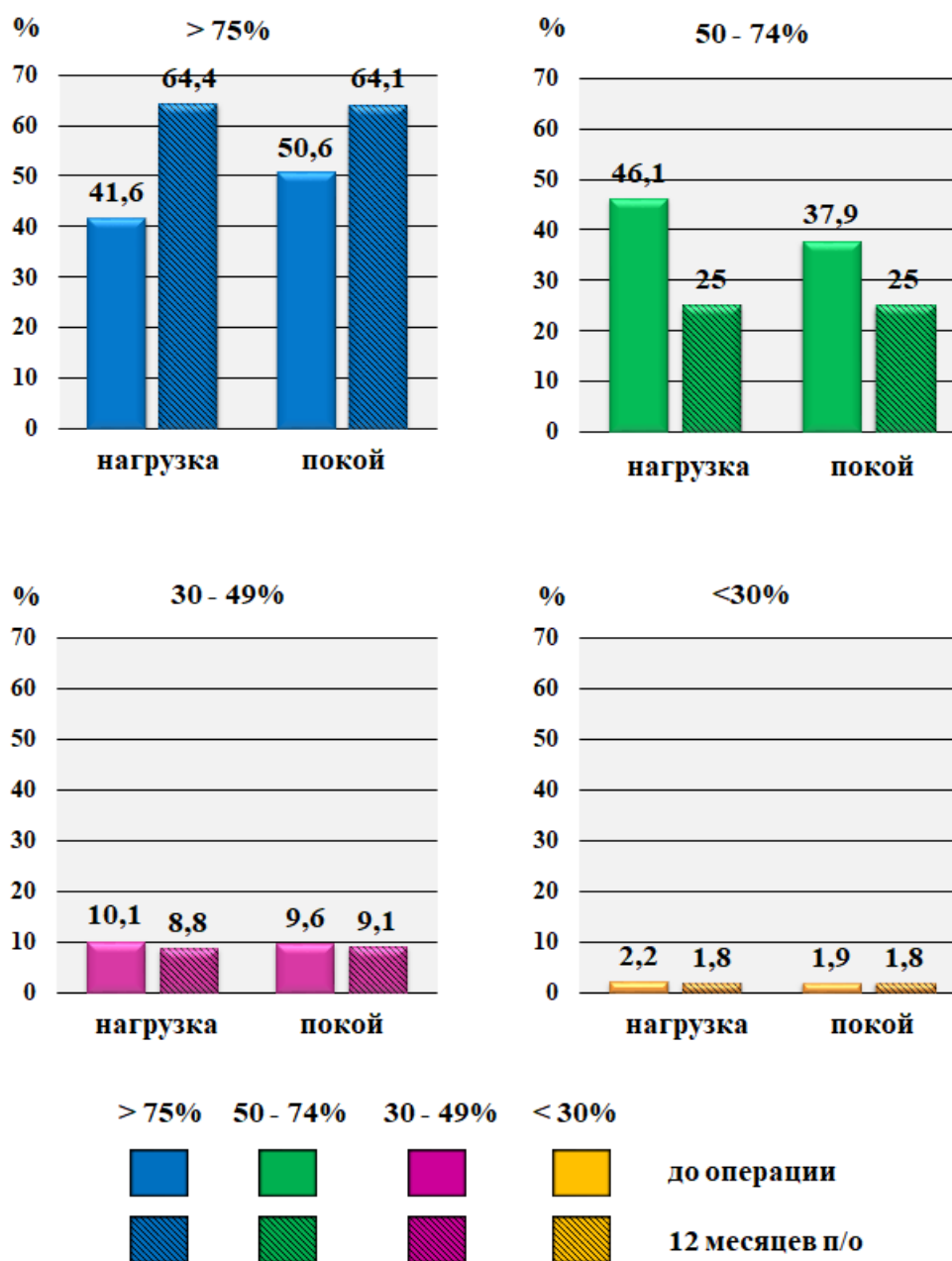


Рис. 5.5. Распределение сегментов миокарда ЛЖ до операции и к 12 месяцам после АКШ+ТМЛР.

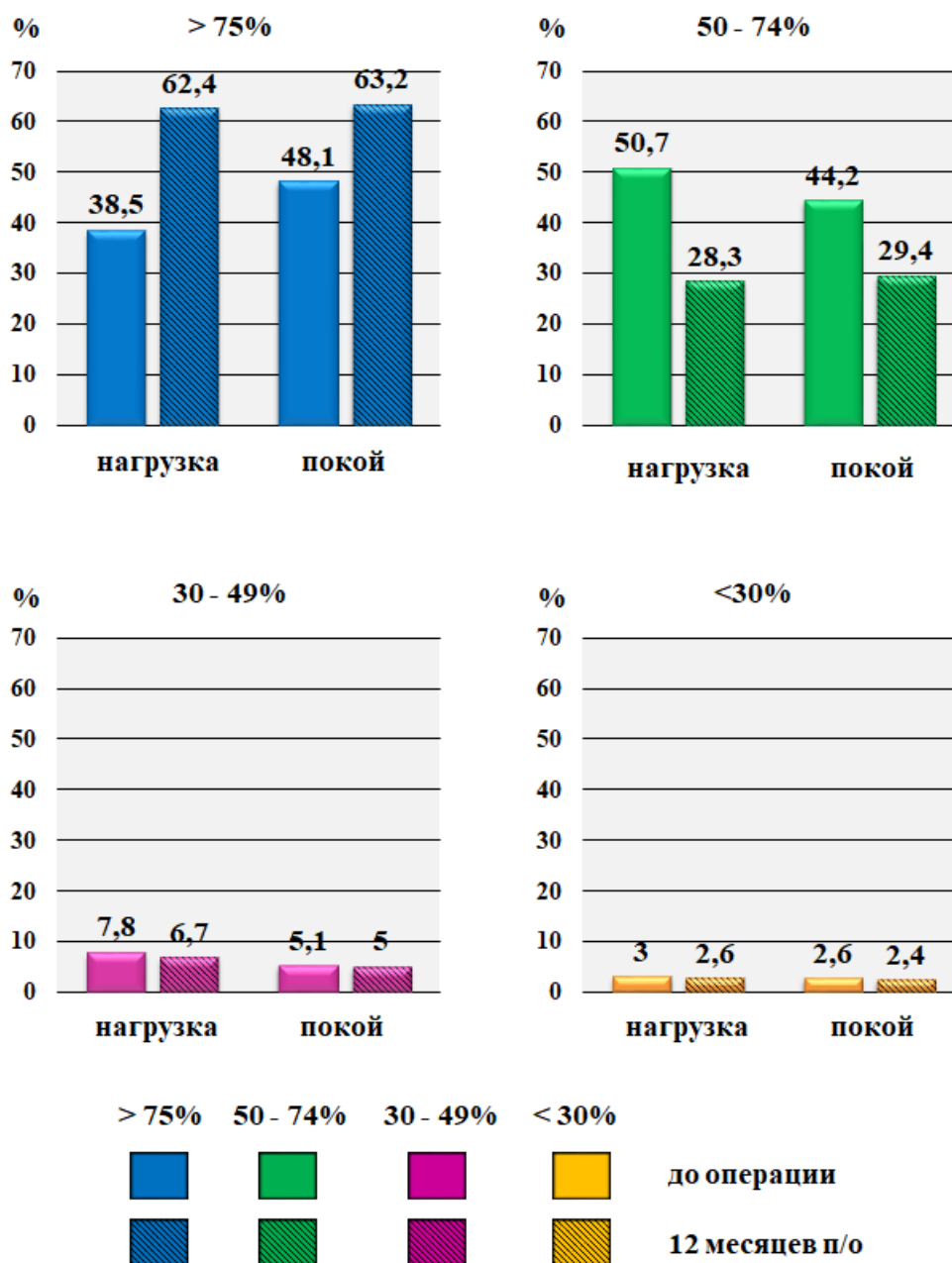


Рис. 5.6. Распределение сегментов миокарда ЛЖ до операции и к 12 месяцам после АКШ+ТМЛР+АФ.

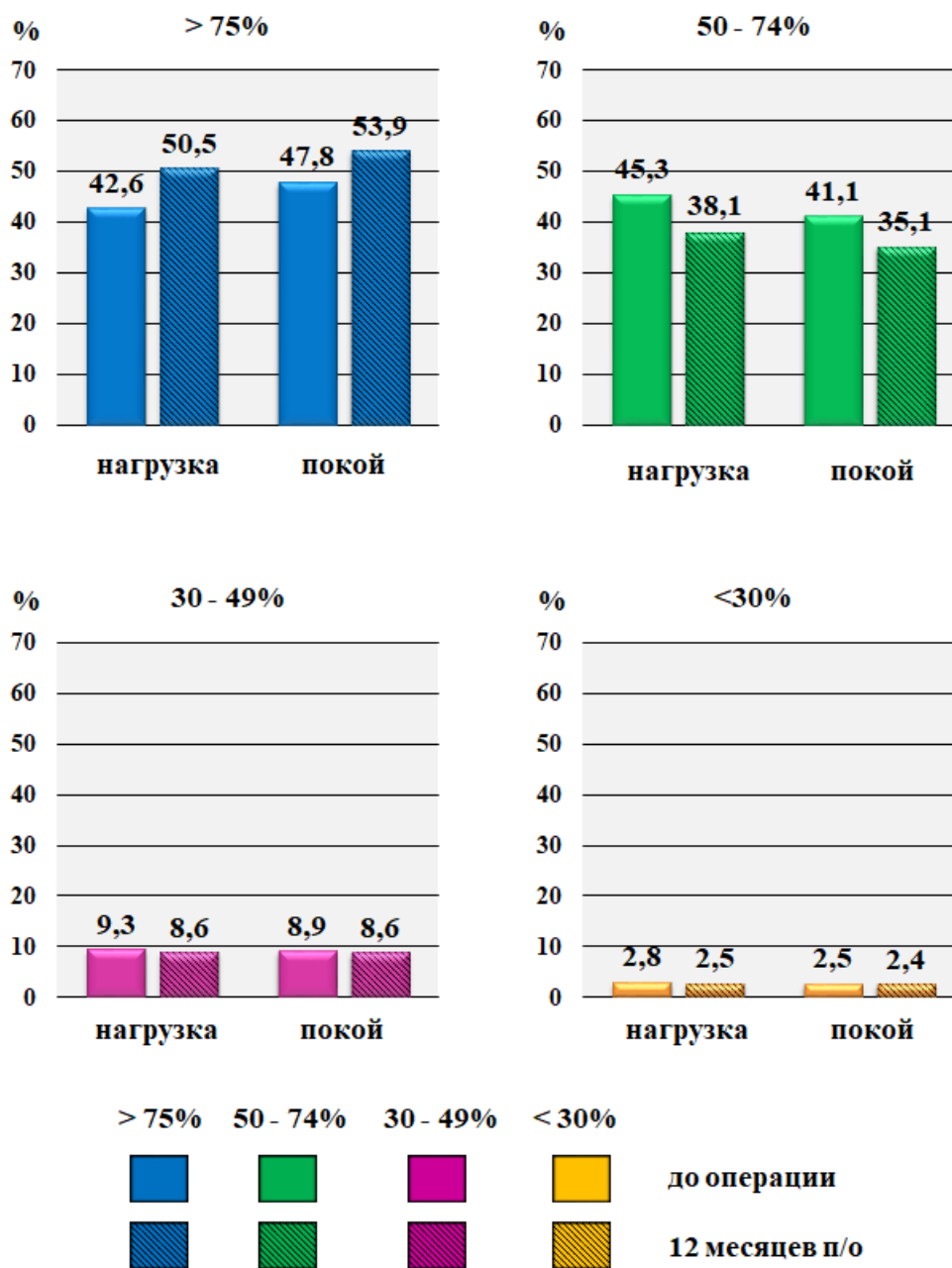


Рис. 5.7. Распределение сегментов миокарда ЛЖ до операции и к 12 месяцам после АКШ.

5.4. Динамика регионального систолического утолщения исходно и после реваскуляризации

Далее мы проанализировали СУМ ЛЖ по данным перфузионной сцинтиграфии с помощью оценки динамики показателей регионального систолического утолщения, отражающих региональную сократимость миокарда ЛЖ.

С целью объективизации выраженности дисфункции ЛЖ мы категоризировали сегменты в зависимости от степени снижения систолического утолщения миокарда:

- 1 балл – сегменты с нормальным значением СУМ – $> 70\%$;
- 2 балла – $\geq 40\%$ от нормы (умеренное снижение СУМ);
- 3 балла – $\geq 10\%$ от нормы (значительное снижение СУМ);
- 4 балла – $< 10\%$ от нормы или полное отсутствие СУМ (выраженное снижение СУМ) – подробнее изложено во II главе данного исследования.

Из всех проанализированных 3780 сегментов до операции с нормальным систолическим утолщением были 2149 (56,9%) при нагрузке и 2245 (59,4%) в покое и 1631 (43,1%) и 1535 (40,6%) – со снижением систолического утолщения различной степени выраженности при нагрузке и в покое (соответственно). Структура распределения сегментов по группам до и после хирургической реваскуляризации представлена в таблице 5.20.

Всего у пациентов I когорты при проведении перфузионной ОФЭКТ было проанализировано 1000 сегментов. Из них 571 (57,1%) сегмент при функциональных пробах и 589 (58,9%) сегментов при исследовании в покое продемонстрировали значение СУМ, равное 1 баллу. Одновременно, 429 (42,9%) сегментов при нагрузке и 411 (41,1%) в состоянии покоя были классифицированы как дисфункциональные. Через 12 месяцев наблюдения общее количество сегментов с нормальной функцией (СУМ – 1 балл) увеличилось до 684 (68,4%) при нагрузке и до 741 (74,1%) в покое, а количество сегментов со сниженным систолическим утолщением уменьшилось до 316 (31,6%) сегментов при нагрузке и 259 (25,9%) в покое.

Нормокинетичные и дисфункциональные сегменты до операции и в различные сроки после лечения

Таблица 5.20

СУМ (баллы)		I группа АКШ+ЮрЛеон		II группа АКШ+ТМЛР		III группа АКШ+ТМЛР+АФ		IV группа АКШ	
		Д/о н (%)	1 год п/о н (%)	Д/о н (%)	1 год п/о н (%)	Д/о н (%)	1 год п/о н (%)	Д/о н (%)	1 год п/о н (%)
НАГРУЗКА	1	571 (57,1)	684 (68,4)	713 (56,6)	825 (65,4)	396 (55,0)	500 (69,4)	469 (58,6)	531 (66,3)
	2	254 (25,4)	241 (24,1)	333 (26,4)	307 (24,4)	169 (23,5)	147 (20,5)	199 (24,9)	193 (24,1)
	3	150 (15,0)	52 (5,2)	189 (15,0)	103 (8,2)	132 (18,3)	50 (6,9)	101 (12,6)	58 (7,3)
	4	25 (2,5)	23 (2,3)	25 (2,0)	25 (2,0)	23 (3,2)	23 (3,2)	31 (3,9)	18 (2,3)
ПОКОЙ	1	589 (58,9)	741 (74,1)	736 (58,4)	858 (68,1)	414 (57,6)	526 (73,1)	506 (63,3)	561 (70,1)
	2	248 (24,8)	153 (15,3)	326 (25,9)	271 (21,5)	172 (23,9)	76 (10,6)	204 (25,4)	171 (21,4)
	3	138 (13,8)	83 (8,3)	173 (13,7)	106 (8,4)	113 (15,6)	97 (13,4)	63 (7,9)	50 (6,2)
	4	25 (2,5)	23 (2,3)	25 (2,0)	25 (2,0)	21 (2,9)	21 (2,9)	27 (3,4)	18 (2,3)

Во II группе (АКШ+ТМЛР) из 1260 сегментов при нагрузке и в покое нормокинетичными были 713 (56,6%) и 736 (58,4%), а дисфункциональными 547 (43,4%) и 524 (41,6%), соответственно.

Через 1 год после оперативного вмешательства количество нормокинетичных сегментов увеличилось до 825 (65,4%) при нагрузке и до 858 (68,1%) в покое, а число дисфункциональных сегментов при нагрузке и в покое уменьшилось до 435 (34,6%) и 402 (31,9%), соответственно.

Общее число анализируемых сегментов у больных III группы составило 720. Из них через 12 месяцев наблюдения количество дисфункциональных сегментов уменьшилось с 324 (45%) до 220 (30,6%) при исследовании с функциональными пробами, в покое с 306 (42,4%) до 194 (26,9%). Число нормокинетичных сегментов при нагрузке после операции увеличилось до 500 (69,4%), в покое до 526 (73,1%).

В контрольной IV группе (изолированное АКШ) также отмечалось увеличение нормокинетичных и уменьшение количества дисфункциональных сегментов.

Так, через 12 месяцев наблюдения после оперативного вмешательства по данным ОФЭКТ миокарда выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) общее улучшение перфузии миокарда ЛЖ как у пациентов, которым было выполнено изолированное АКШ, так и у больных, перенесших АКШ в сочетании с непрямой реваскуляризацией, но сочетанные вмешательства показали более выраженное улучшение перфузионных показателей. При нагрузках улучшение перфузии носит более значимый характер, поскольку говорит об уменьшении зон стресс-индуцированных нарушений перфузии.

К году после лечения по данным регионального СУМ количество нормокинетичных сегментов статистически значимо ($p < 0,05$) увеличилось у всех пациентов. После оперативного вмешательства у больных группы прямой реваскуляризации количество сегментов с 1 баллом СУМ было меньше ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами тех когорт, где АКШ было дополнено ИМР миокарда, однако различия не были достоверными.

С целью демонстрации результатов операций АКШ в сочетании с различными ИМР миокарда и изолированного АКШ в качестве клинических наблюдений ниже приведены данные радионуклидной томографии миокарда ЛЖ исходно и в различные сроки после лечения.

Клиническое наблюдение № 1. *АКШ в сочетании с методикой ЮрЛеон.*

Пациент Т., 61 г., поступил для оперативного лечения с жалобами на приступы давящих болей за грудиной при ходьбе до 150 – 200 м, подъеме на 1 – 2 этаж, одышку, купирующиеся в покое и при приеме нитроглицерина. Из анамнеза известно, что длительно страдает артериальной гипертензией до 190 и 100 мм рт. ст. В 2018г. перенес инфаркт миокарда нижней локализации.

ЭКГ: Синусовый ритм, ЧСС 68 уд. в мин. Рубцовые изменения в области нижней стенки ЛЖ.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены, КДО 121 мл, КСО 59 мл. Глобальная систолическая функция ЛЖ снижена (ФВ ЛЖ 51%). Локальная систолическая функция ЛЖ нарушена: гипокинез нижней и задней стенок ЛЖ на базальном и среднем уровнях. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Умеренная концентрическая гипертрофия миокард ЛЖ. Клапанный аппарат без особенностей.

КАГ: сбалансированный тип коронарного кровоснабжения. ПМЖВ 90%, ОВ без гемодинамических изменений, ПКА диффузно атеросклеротически поражена, окклюзирована в среднем сегменте, ЗМЖВ кровоснабжается по внутрисистемным коллатералям (Рис. 5.8).

Синхо-ОФЭКТ миокарда ЛЖ (Рис. 5.10). Описание: радионуклидная томография миокарда проводилась по протоколу: нагрузка – покой. ЛЖ не увеличен в размерах, полость его не расширена. Косвенные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Распределение препарата неравномерное. При нагрузке отмечается умеренное локальное снижение накопления препарата в области задней стенки, задней МЖП (все уровни) с распространением на верхушку и задне-боковую стенку ЛЖ. В покое достоверный прирост

накопления препарата визуализируется по всем указанным сегментам, в меньшей степени в области задней стенки, задней МЖП (частично базальные и средние сегменты).

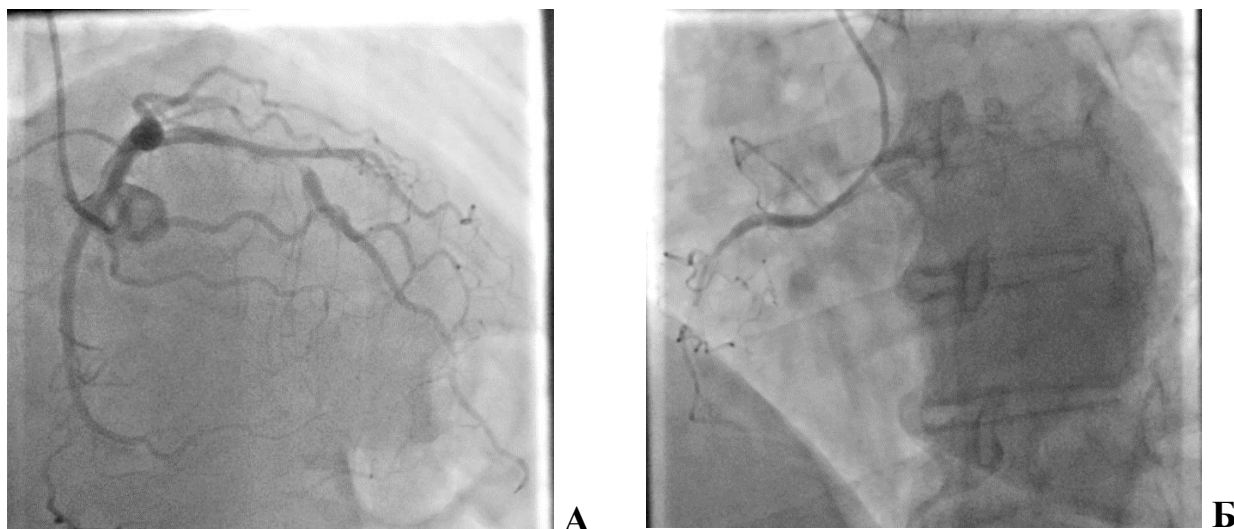


Рис. 5.8. Коронароангиография пациента Т., 61 г. (А – бассейн ЛКА, Б – бассейн ПКА).

Заключение: Сцинтиграфические признаки рубцовых изменений с гибернированным миокардом в области в области задней стенки, задней МЖП (частично базальные и средние сегменты. Зона рубцового поражения около 15%. Признаки стресс-индуцированных нарушений перфузии миокарда в области задней, задне-боковой стенок, верхушки ЛЖ. Зона ишемии порядка 17%. Сократительная способность миокарда ЛЖ умеренно снижена: ОФВ – 52%. Признаки снижения регионального систолического утолщения в области базальных и средних сегментов задней стенки, задней МЖП.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования был установлен диагноз:

Основное заболевание: ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктовый кардиосклероз (ИМ от 2018г.). Стенозирующий атеросклероз КА.

Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия III стадия, риск 4.

Осложнения основного заболевания: ХСН IIА, ФК II по NYHA.

Сопутствующие заболевания: Хронический бронхит вне обострения. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей без гемодинамически значимых стенозов.

Учитывая многососудистое диффузное поражение коронарного русла выполнено оперативное вмешательство в объеме: аортокоронарное аутоартериальное шунтирование ЛВГА с ПМЖВ, аортокоронарное аутовенозное шунтирование ЗМЖВ ПКА в условиях ИК, нормотермии, холодовой, кровяной кардиopleгии. С целью стимуляции экстракардиальной реваскуляризации миокарда проведена методика ЮрЛеон в области задней и нижней стенок ЛЖ.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент был выписан из стационара на 10 суток.

Данные результатов обследования через 12 месяцев после реваскуляризации:

ЭКГ (через 12 месяцев): Синусовый ритм с ЧСС 61 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Диффузные изменения миокарда ЛЖ.

ЭхоКГ (через 12 месяцев): полости сердца не расширены, КДО 116 мл, КСО 49 мл, ФВ ЛЖ 58%. Нарушение локальной сократимости не выявлено. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Умеренная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Клапанный аппарат без особенностей.

По данным коронарошунтографии шунт ПКА-ЗМЖВ окклюзирован, шунт ЛВГА-ПМЖВ проходим (Рис. 5.9).

Синхо-ОФЭКТ миокарда ЛЖ (через 12 месяцев) (Рис. 5.10). Описание: радионуклидная томография миокарда проводилась по протоколу: нагрузка – покой. ЛЖ не увеличен в размерах, полость его не расширена. Косвенные

признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Распределение препарата неравномерное.

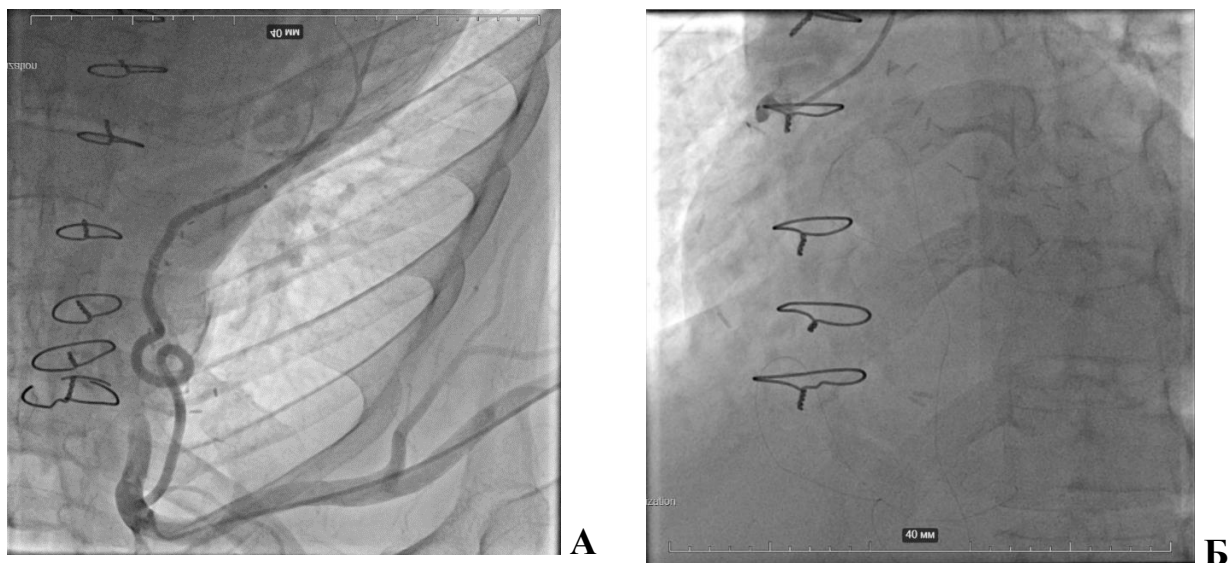


Рис. 5.9. Коронарошунтография пациента Т., 61 г. (А – бассейн ЛКА, Б – бассейн ПКА).

При нагрузке отмечается умеренное диффузное снижение накопления препарата в области задней стенки с недостоверным приростом накопления препарата в покое.

Заключение: Сцинтиграфические признаки умеренного диффузного снижения перфузии миокарда в области задней стенки ЛЖ без четкой дифференциации локальных зон гипоперфузии. Общая зона гипоперфузии менее 5%. Убедительных данных за наличие стресс-индуцированных нарушений перфузии, а также очагового поражения миокарда ЛЖ на момент исследования не получено. Сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная: ОФВ – 57%. Зон нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено.

По сравнению с дооперационным исследованием, не смотря на окклюзию венозного шунта ПКА-ЗМЖВ, отмечается положительная динамика в плане восстановления перфузии и функции миокарда ЛЖ к году после операции. Этот эффект улучшения перфузии и функции миокарда ЛЖ без сомнения определяется состоявшейся экстракардиальной васкуляризацией сердца как результат процедуры ЮрЛеон.

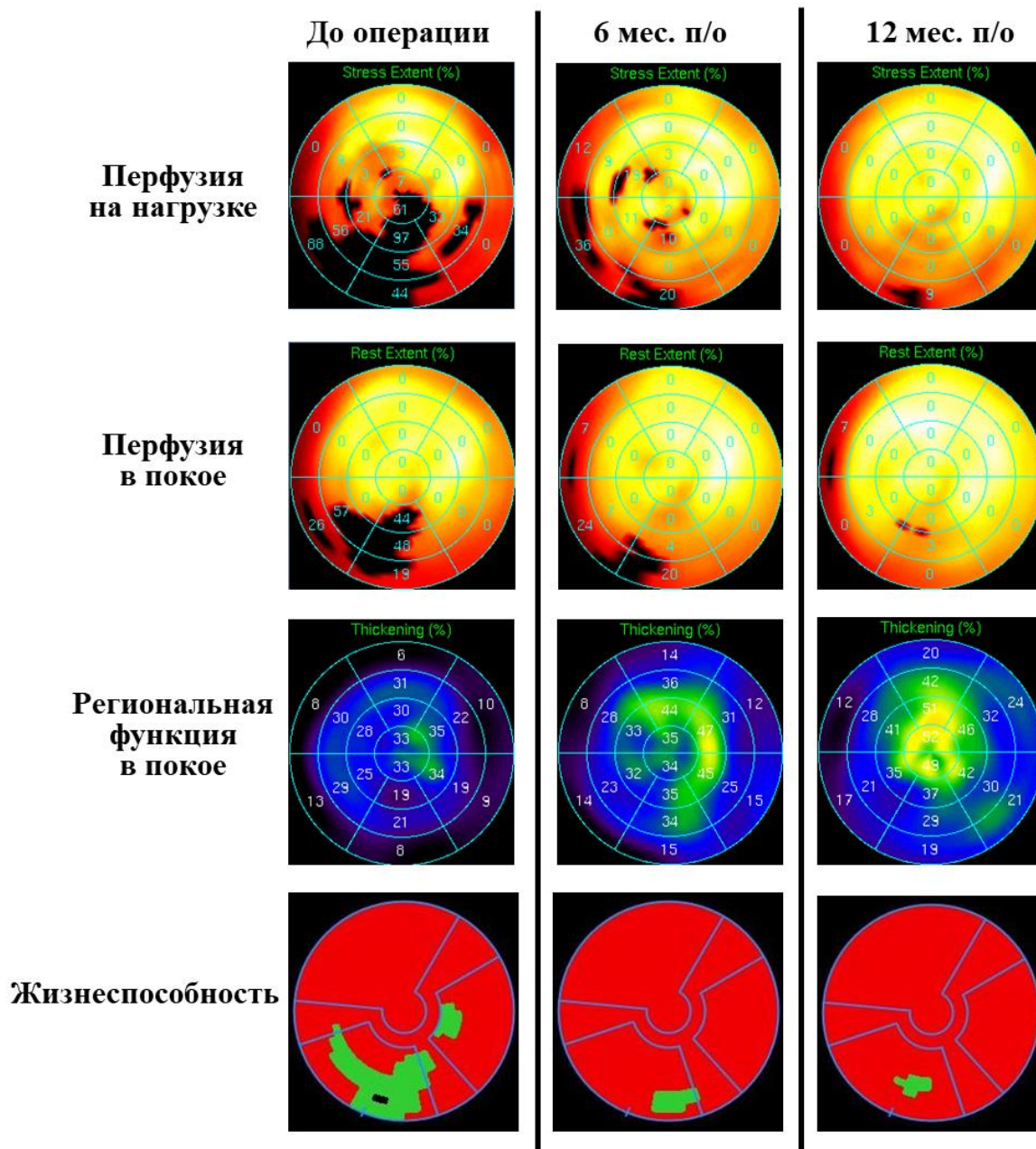


Рис. 5.10. Данные радионуклидной томографии миокарда ЛЖ пациента Т., 61г. (АКШ+методика ЮрЛеон).

Визуализируется частично-обратимый дефект перфузии в области задней стенки, задней МЖП с распространением на задне-боковую стенку и верхушку ЛЖ (до операции), свидетельствующий о наличии зоны стресс-индуцированных нарушений перфузии и рубцовых изменений с гибернированным миокардом. К 6 месяцам после операции отмечается существенная положительная динамика с полной нормализацией перфузии к году после лечения.

Клиническое наблюдение № 2. *АКШ в сочетании с ТМЛР.*

Пациент К., 53 лет, поступил для оперативного лечения с жалобами на одышку, дискомфорт за грудиной (ходьба на расстояние до 150 м). Из анамнеза известно, что повышение артериального давления отмечает последние 5 лет. В 2015г. и 2017г. перенес ИМ.

ЭКГ: Синусовый ритм, ЧСС 72 уд. в мин. Рубцовые изменения в области нижней стенки ЛЖ.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены, КДО 145 мл, КСО 74 мл. Глобальная систолическая функция ЛЖ снижена (ФВ ЛЖ 49%). Локальная систолическая функция ЛЖ нарушена: гипокинез нижней и задней стенок ЛЖ на всех уровнях. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Умеренная концентрическая гипертрофия миокард ЛЖ. Недостаточность митрального клапана до 1,0 степени.

КАГ: правый тип коронарного кровоснабжения. Стеноз терминального отдела ствола ЛКА 50%. ПМЖВ: стеноз проксимального сегмента от устья 80% с выраженным кальцинозом, средний и апикальный сегменты диффузно изменены со стенозом до 90%. ОВ: субокклюзия проксимального сегмента с признаками выраженного кальциноза, стеноз дистального сегмента 70% ВТК-1: субтотальный стеноз устья, стеноз дистального отдела 85%. ПКА: окклюзирована в среднем сегменте. ЗМЖВ кровоснабжается по внутрисистемным коллатералям. (Рис. 5.11).

Синхо-ОФЭКТ миокарда ЛЖ (Рис. 5.12). Описание: радионуклидная томография миокарда проводилась по протоколу: нагрузка – покой. ЛЖ не увеличен в размерах, полость его не расширена. Косвенные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Распределение препарата неравномерное. При нагрузке отмечается умеренное локальное снижение накопления препарата в области задне-боковой, задней стенок (все уровни) с распространением на передне-боковую стенку и верхушку ЛЖ. В покое достоверный прирост накопления препарата визуализируется преимущественно в области передне-боковой стенки, верхушки ЛЖ.

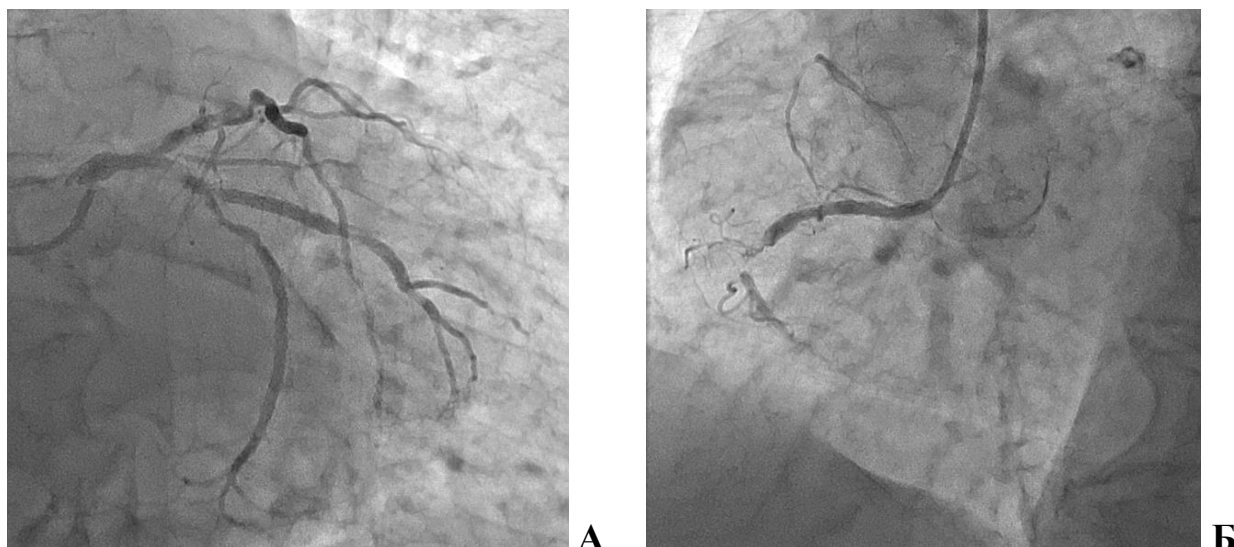


Рис. 5.11. Коронароангиография пациента К., 53 г. (А – бассейн ЛКА, Б – бассейн ПКА).

Заключение: Сцинтиграфические признаки рубцовых изменений с гибернированным миокардом в области задней, задне-боковой стенок (частично все уровни). Зона рубцового поражения около 20%. Признаки стресс-индуцированных нарушений перфузии миокарда в области передне-боковой стенки, верхушки ЛЖ. Зона ишемии порядка 15%. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена: ОФВ – 48%. Признаки снижения регионального систолического утолщения в области задней, задне-боковой стенок (частично все уровни).

На основании жалоб, анамнеза заболевания, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования был установлен диагноз:

Основное заболевание: ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктовый кардиосклероз (ИМ от 2015г. и 2017г.). Стенозирующий атеросклероз КА.

Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия III стадия, риск 4.

Осложнения основного заболевания: ХСН IIА, ФК II по NYHA.

Сопутствующие заболевания: Хронический бронхит вне обострения.

Пациенту выполнено маммаро-коронарное шунтирование ПМЖВ, аутовенозное шунтирование ВТК, ЗМЖВ в условиях ИК, нормотермии, холодовой, кровяной кардиopleгии. ТМЛР была выполнена в области верхушки, передней, передне-боковой, задне-боковой и задней стенок ЛЖ.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент был выписан из стационара на 10 суток.

Данные результатов обследования через 12 месяцев после реваскуляризации:

ЭКГ (через 12 месяцев): Синусовый ритм, ЧСС 63 уд. в мин. Рубцовые изменения в области нижней стенки ЛЖ.

ЭхоКГ (через 12 месяцев): полости сердца не расширены, КДО 143 мл, КСО 67 мл. Глобальная систолическая функция ЛЖ умеренно снижена (ФВ ЛЖ 53%). Локальная систолическая функция ЛЖ нарушена: гипокинез нижней и задней стенок ЛЖ на базальном и среднем уровнях. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Умеренная концентрическая гипертрофия миокард ЛЖ. Недостаточность митрального клапана до 1,0 степени.

Синхо-ОФЭКТ миокарда ЛЖ (через 12 месяцев) (Рис. 5.12). Описание: радионуклидная томография миокарда проводилась по протоколу: нагрузка – покой. ЛЖ не увеличен в размерах, полость его не расширена. Косвенные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Распределение препарата неравномерное. При нагрузке отмечается умеренное локальное снижение накопления препарата в области задне-боковой, задней стенок (частично все уровни).

В покое достоверный прирост накопления препарата визуализируется преимущественно в области задне-боковой стенки ЛЖ.

Заключение: Сцинтиграфические признаки рубцовых изменений с гипертрофированным миокардом в области задне-боковой, задней стенок (базальные и средние сегменты). Зона рубцового поражения 10 - 12%.

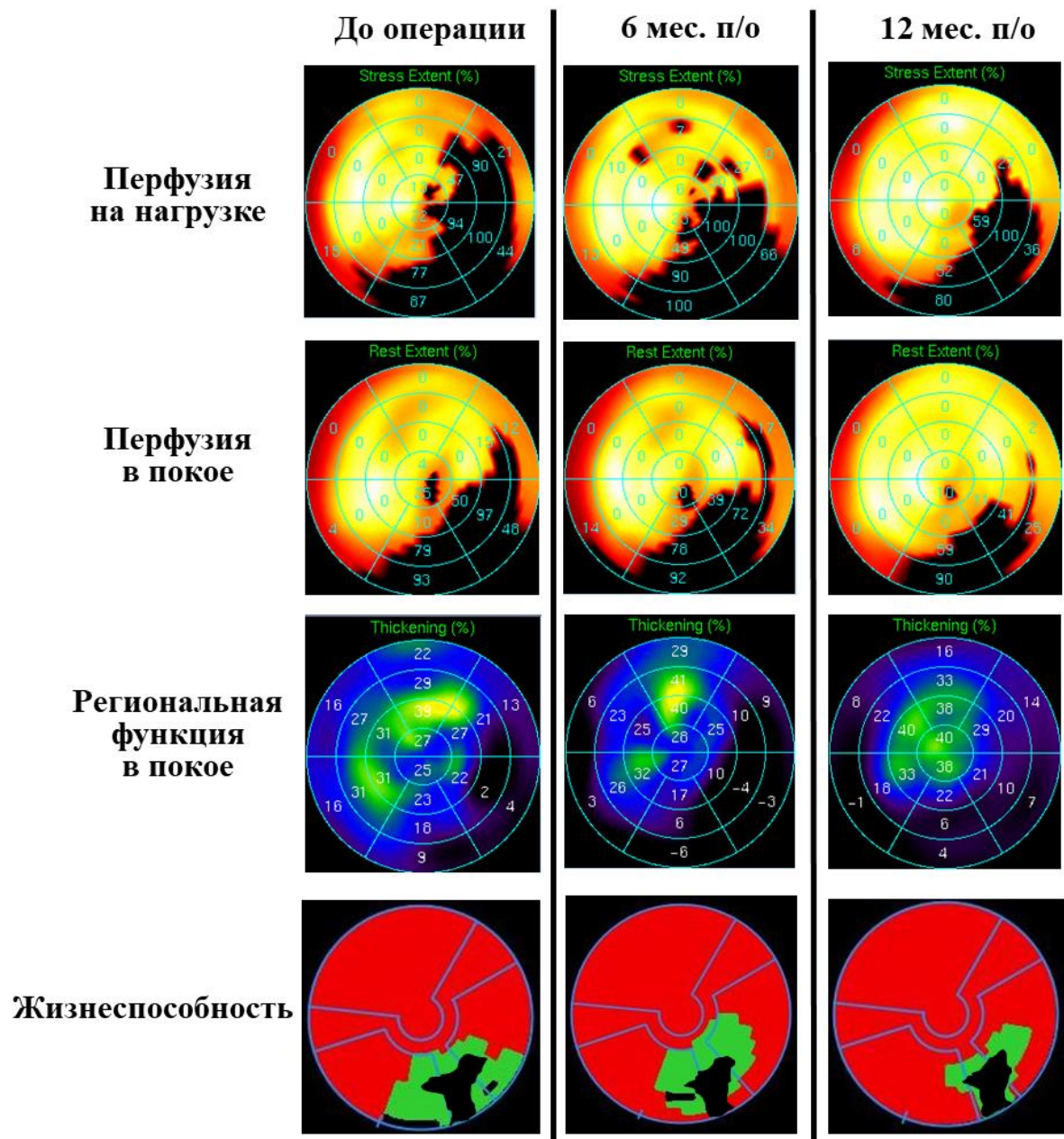


Рис. 5.12. Данные радионуклидной томографии миокарда ЛЖ пациента К., 53 г. (АКШ в сочетании с ТМЛР).

Визуализируется частично-обратимый дефект перфузии в области задне-боковой, задней стенок с распространением на передне-боковую стенку и верхушку ЛЖ (до операции) с постепенной положительной динамикой к году после лечения.

Признаки стресс-индуцированных нарушений перфузии миокарда в области задне-боковой стенки ЛЖ. Зона ишемии не более 5 – 7%. Сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная: ОФВ – 54%. Признаки умеренного снижения регионального систолического утолщения в области базальных и средних сегментов задней, задне-боковой стенок без снижения глобальной функции ЛЖ.

По сравнению с дооперационным исследованием отмечается положительная динамика в плане существенного уменьшения рубцового поражения и зоны стресс-индуцированных нарушений перфузии миокарда ЛЖ.

Клиническое наблюдение № 3. *АКШ в сочетании в сочетании с ТМЛР и интрамиокардиальным введением α-ESGF.*

Пациент П., 65 лет, поступил для оперативного лечения с жалобами на одышку, боли за грудиной при незначительной физической нагрузке (ходьба на расстояние до 200 м). Из анамнеза известно, что клиника стенокардии напряжения в течение 6 лет, в 2014г. перенес ИМ. Повышение артериального давления отмечает в последние 5 лет до 160 и 90 мм рт. ст.

ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 61 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Рубцовые изменения нижней стенки ЛЖ. Диффузные изменения миокарда ЛЖ.

ЭхоГК: Незначительная дилатация ЛЖ. КДО 162 мл, КСО 80 мл, Глобальная систолическая функция ЛЖ снижена (ФВ ЛЖ 51%). Локальная систолическая функция ЛЖ нарушена: гипокинез задней стенки ЛЖ на базальном и среднем уровнях. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Умеренная концентрическая гипертрофия миокард ЛЖ. Недостаточность митрального клапана до 1,0 степени.

КАГ: сбалансированный тип кровоснабжения миокарда. ПМЖВ стенозы до 90%. ОВ окклюзирована после отхождения ВТК-1, ВТК-2 и дистальные отделы ОВ кровоснабжаются по внутрисистемным

коллатералям, ПКА проходима, субтотальный стеноз устья ЗМЖВ от ПКА (Рис. 5.13).

Синхо-ОФЭКТ миокарда ЛЖ (Рис. 5.14). Описание: радионуклидная томография миокарда проводилась по протоколу: нагрузка – покой. ЛЖ не увеличен в размерах, полость его не расширена. Косвенные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Распределение препарата неравномерное. При нагрузке отмечается умеренное локальное снижение накопления препарата в области задней, задне-боковой стенок (все уровни), а также в области передней, передне-боковой стенок ЛЖ. В покое достоверный прирост накопления препарата визуализируется по всем указанным сегментам, в меньшей степени в области базальных и средних сегментов задней, задне-боковой стенок ЛЖ.

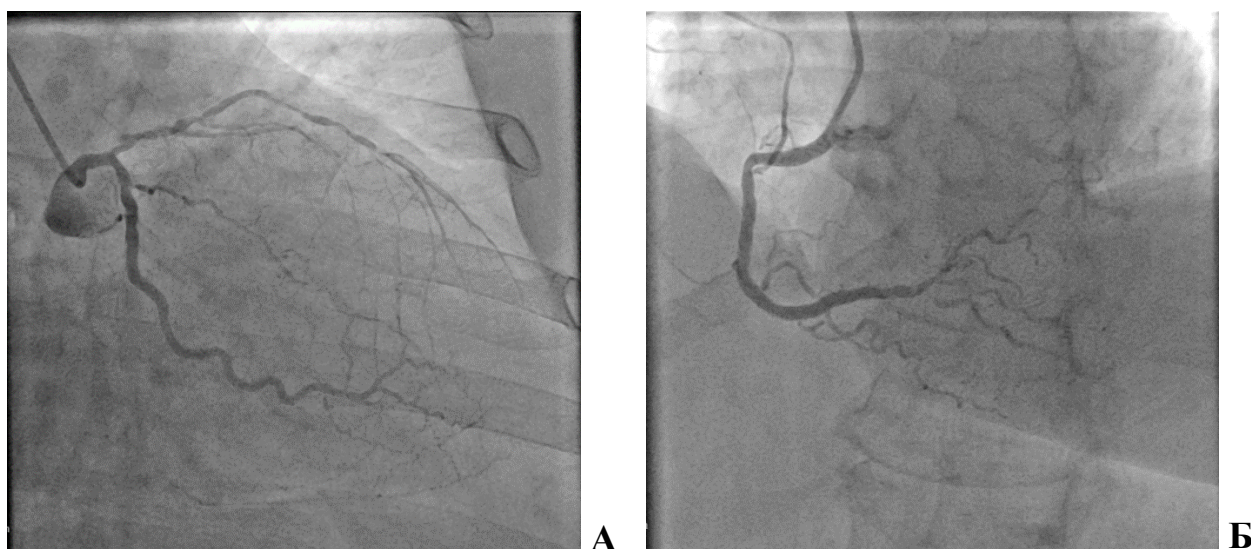


Рис. 5.13. Коронароангиография пациента П., 65 л. (А – бассейн ЛКА, Б – бассейн ПКА).

Заключение: Сцинтиграфические признаки рубцовых изменений с гибернированным миокардом в области базальных и средних сегментов задней, задне-боковой стенок (частично все уровни). Зона рубцового поражения 15%. Признаки стресс-индуцированных нарушений перфузии миокарда в области передней, передне-боковой стенок, в также в области верхушечных сегментов задней, задне-боковой стенок ЛЖ. Зона ишемии около 20%. Сократительная способность миокарда ЛЖ умеренно снижена:

ОФВ – 52%. Признаки снижения регионального систолического утолщения в области задней, задне-боковой стенок ЛЖ.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования был установлен диагноз:

Основное заболевание: ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктовый кардиосклероз (ИМ от 2014г.). Стенозирующий атеросклероз КА.

Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия II стадия, риск 3.

Осложнения основного заболевания: ХСН IIА, ФК II по NYHA.

Сопутствующие заболевания: Хронический бронхит вне обострения. Хронический гастрит вне обострения.

Пациенту выполнено маммаро-коронарное шунтирование ПМЖВ, аутовенозное шунтирование ВТК, ЗМЖВ. ТМЛР была выполнена в области верхушки, передней, передне-боковой, задне-боковой стенок ЛЖ. Ангиогенный фактор α -ЕСGF вводили инъекционно в миокард в области лазерного воздействия.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент был выписан из стационара на 10 суток.

Данные результатов обследования через 12 месяцев после реваскуляризации:

ЭКГ (через 12 месяцев): Синусовый ритм с ЧСС 65 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Диффузные изменения миокарда ЛЖ.

ЭхоКГ (через 12 месяцев): Полости сердца не расширены. КДО 150 мл, КСО 63 мл, Глобальная систолическая функция ЛЖ не снижена (ФВ ЛЖ 58%). Локальная систолическая функция ЛЖ не нарушена. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Умеренная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ.

Синхо-ОФЭКТ миокарда ЛЖ (через 12 месяцев) (Рис. 5.14). Описание: радионуклидная томография миокарда проводилась по протоколу: нагрузка –

покой. ЛЖ не увеличен в размерах, полость его не расширена. Косвенные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Распределение препарата неравномерное. При нагрузке отмечается умеренное снижение накопления препарата в области задне-боковой стенки (частично верхушечные и средние сегменты) с достоверным приростом накопления препарата в покое.

Заключение: Стресс-индуцированные нарушения перфузии миокарда с признаками гиперемии (зона менее 5%) в области задне-боковой стенки (частично верхушечные и средние сегменты). Зона ишемии не более 5 – 7%. Сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная: ОФВ – 60%. Признаки умеренного снижения регионального систолического утолщения в области средних сегментов задне-боковой стенки (частично средние сегменты) ЛЖ.

По сравнению с дооперационным исследованием отмечается положительная динамика в плане практически полного восстановления гиперемизированного миокарда и существенного уменьшения зоны стресс-индуцированных нарушений перфузии миокарда ЛЖ.

Клиническое наблюдение № 4. *Изолированное АКИ.*

Пациент С., 64 лет, поступил для оперативного лечения с жалобами на одышку, приступы давящих болей за грудиной при ходьбе 100 м – 150 м. Из анамнеза известно, что без предшествующей стенокардии напряжения в 2018г. перенес ИМ. Артериальная гипертензия последние 10 лет с максимальными цифрами до 180 и 110 мм рт. ст.

ЭКГ: Синусовый ритм, ЧСС 63 уд. в мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Рубцовые изменения в области передне-перегородочной области. Диффузные изменения миокарда ЛЖ.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены, КДО 149 мл, КСО 78 мл. Глобальная систолическая функция ЛЖ снижена (ФВ ЛЖ 48%).

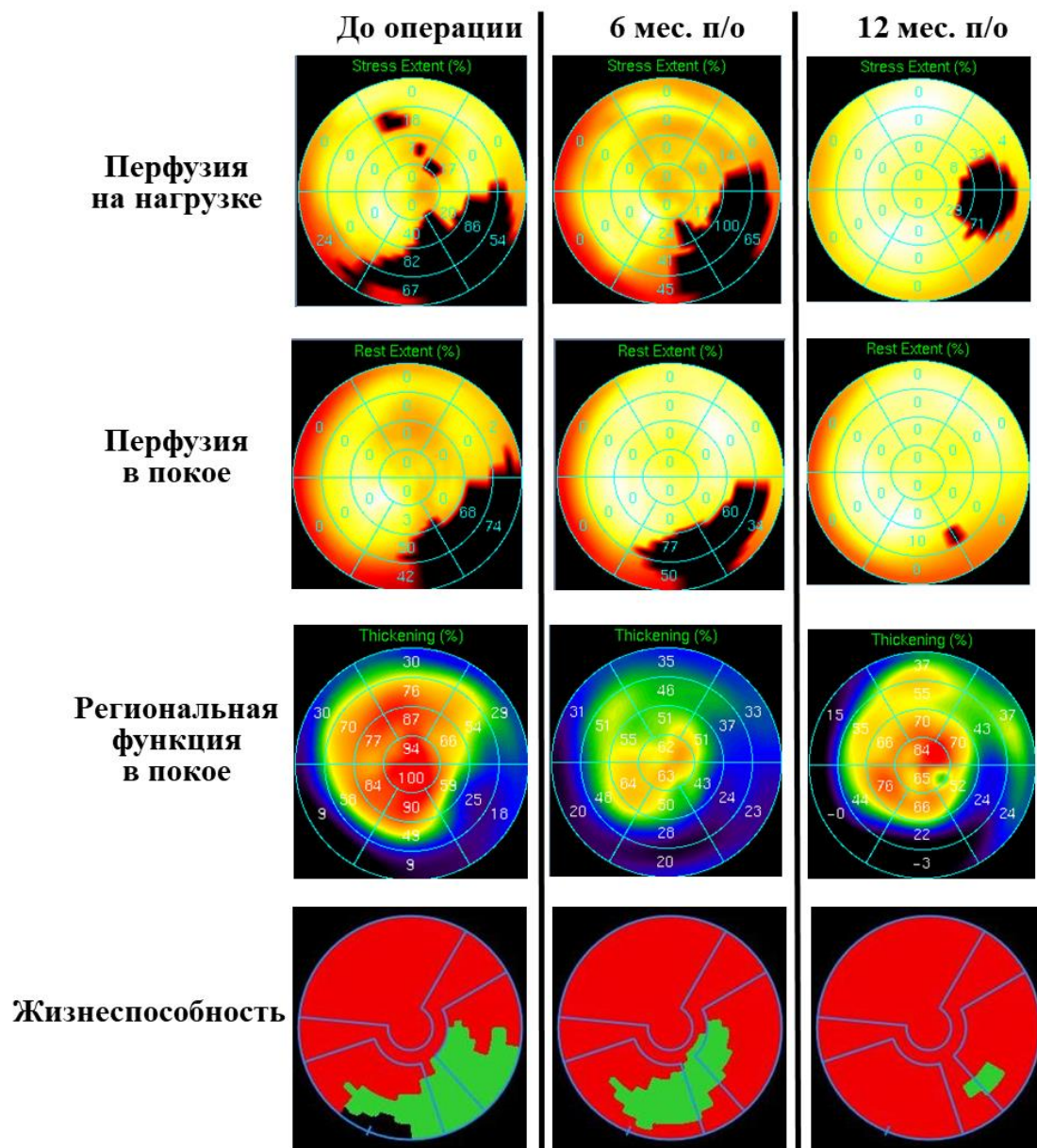


Рис. 5.14. Данные радионуклидной томографии миокарда ЛЖ пациента П., 65 л. (АКШ в сочетании с ТМЛР и интрамиокардиальным введением α -ECGF).

Определяется частично-обратимый ДП в области задней, задне-боковой стенок, а также в области передней стенки ЛЖ, передней МЖП (до операции). К 6 месяцам отмечается уменьшение ДП при нагрузке и покое с положительной динамикой к году после лечения.

Локальная систолическая функция ЛЖ нарушена: гипо-акинез верхушки, передней стенки на верхушечном уровне, гипокинез передней стенки на среднем уровне, МЖП на среднем и верхушечном уровнях. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Умеренная концентрическая гипертрофия миокард ЛЖ. Недостаточность митрального клапана до 1,0 степени.

КАГ: левый тип коронарного кровоснабжения. ПМЖВ окклюзирована, ДВ стеноз до 90%, ВТК стенозирована до 95%. ПКА диффузно изменена со стенозами 80 - 90% (диаметр артерии менее 2 мм) (Рис. 5.15).

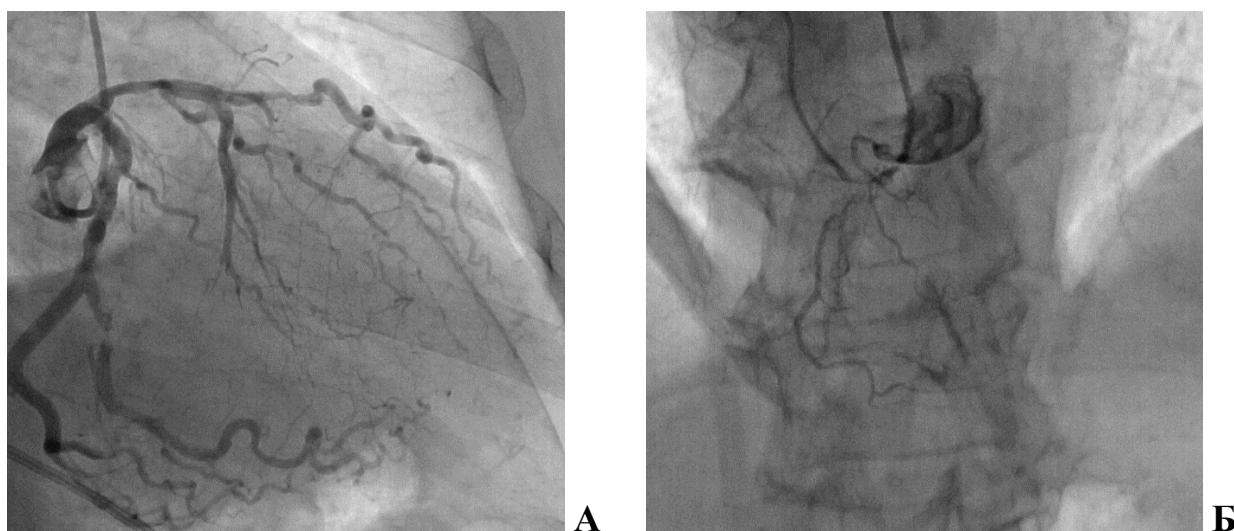


Рис. 5.15. Коронароангиография пациента С., 64 л. (А – бассейн ЛКА, Б – бассейн ПКА).

Синхо-ОФЭКТ миокарда ЛЖ (Рис. 5.16). Описание: радионуклидная томография миокарда проводилась по протоколу: нагрузка – покой. ЛЖ не увеличен в размерах, полость его не расширена. Косвенные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Распределение препарата неравномерное. При нагрузке отмечается умеренное локальное снижение в области верхушки, передней стенки, передней МЖП (верхушечные и средние сегменты) с распространением на передне-боковую стенку ЛЖ. В покое достоверный прирост накопления препарата визуализируется по всем указанным

сегментам, в меньшей степени в области верхушечных и средних сегментов передней стенки, передней МЖП, верхушки ЛЖ.

Заключение: Сцинтиграфические признаки рубцовых изменений с гибернированным миокардом в области передней стенки, передней МЖП (частично верхушечные и средние сегменты) с распространением на прилежащие отделы верхушки ЛЖ. Зона рубцового поражения порядка 20% (10% - гибернированный миокард и 10% - необратимым рубцовым изменениям). Признаки стресс-индуцированных нарушений перфузии миокарда в области верхушки, передне-боковой, передней стенок, передней МЖП. Зона ишемии около 15%. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена: ОФВ – 47%. Признаки снижения регионального систолического утолщения в области верхушечных и средних сегментов передней стенки, передней МЖП, верхушки ЛЖ.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования был установлен диагноз:

Основное заболевание: ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктовый кардиосклероз (ИМ от 2018г.). Стенозирующий атеросклероз КА.

Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия III стадия, риск 4.

Осложнения основного заболевания: ХСН IIА, ФК II по NYHA.

Сопутствующие заболевания: Хронический бронхит вне обострения. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей без гемодинамически значимых стенозов.

Выполнено аортокоронарное аутоартериальное шунтирование ЛВГА с ПМЖВ, аутовенозное шунтирование ДВ, ВТК-2 в условиях ИК, нормотермии, холодовой, кровяной кардиоopleгии.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент был выписан из стационара на 10 суток.

Данные результатов обследования через 12 месяцев после реваскуляризации:

ЭКГ (через 12 месяцев): Синусовый ритм с ЧСС 69 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Рубцовые изменения в области передне-перегородочной области. Диффузные изменения миокарда ЛЖ.

ЭхоКГ (через 12 месяцев): полости сердца не расширены, КДО 141 мл, КСО 64 мл. Глобальная систолическая функция ЛЖ не снижена (ФВ ЛЖ 55%). Локальная систолическая функция ЛЖ нарушена: гипо-акинез верхушки, передней стенки на верхушечном уровне. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Умеренная концентрическая гипертрофия миокард ЛЖ. Недостаточность митрального клапана до 1,0 степени.

Синхо-ОФЭКТ миокарда ЛЖ (через 12 месяцев) (рис. 5.16). Описание: радионуклидная томография миокарда проводилась по протоколу: нагрузка – покой. ЛЖ не увеличен в размерах, полость его не расширена. Косвенные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Распределение препарата неравномерное. При нагрузке отмечается умеренное локальное снижение в области передней стенки, передней МЖП (частично верхушечные и средние сегменты) с распространением на верхушку ЛЖ.

В покое достоверный прирост накопления препарата визуализируется преимущественно в области средних сегментов передней стенки, верхушечных и средних сегментов передней МЖП.

Заключение: Сцинтиграфические признаки рубцовых изменений с гипертрофированным миокардом в области верхушечных сегментов передней стенки с распространением на прилежащие отделы верхушки ЛЖ. Зона рубцового поражения до 10%. Признаки стресс-индуцированных нарушений перфузии миокарда в области средних сегментов передней стенки, верхушечных и средних сегментов передней МЖП. Зона ишемии 5 - 7%. Сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная: ОФВ – 56%. Признаки снижения регионального систолического утолщения в области верхушечных сегментов передней стенки, верхушки ЛЖ.

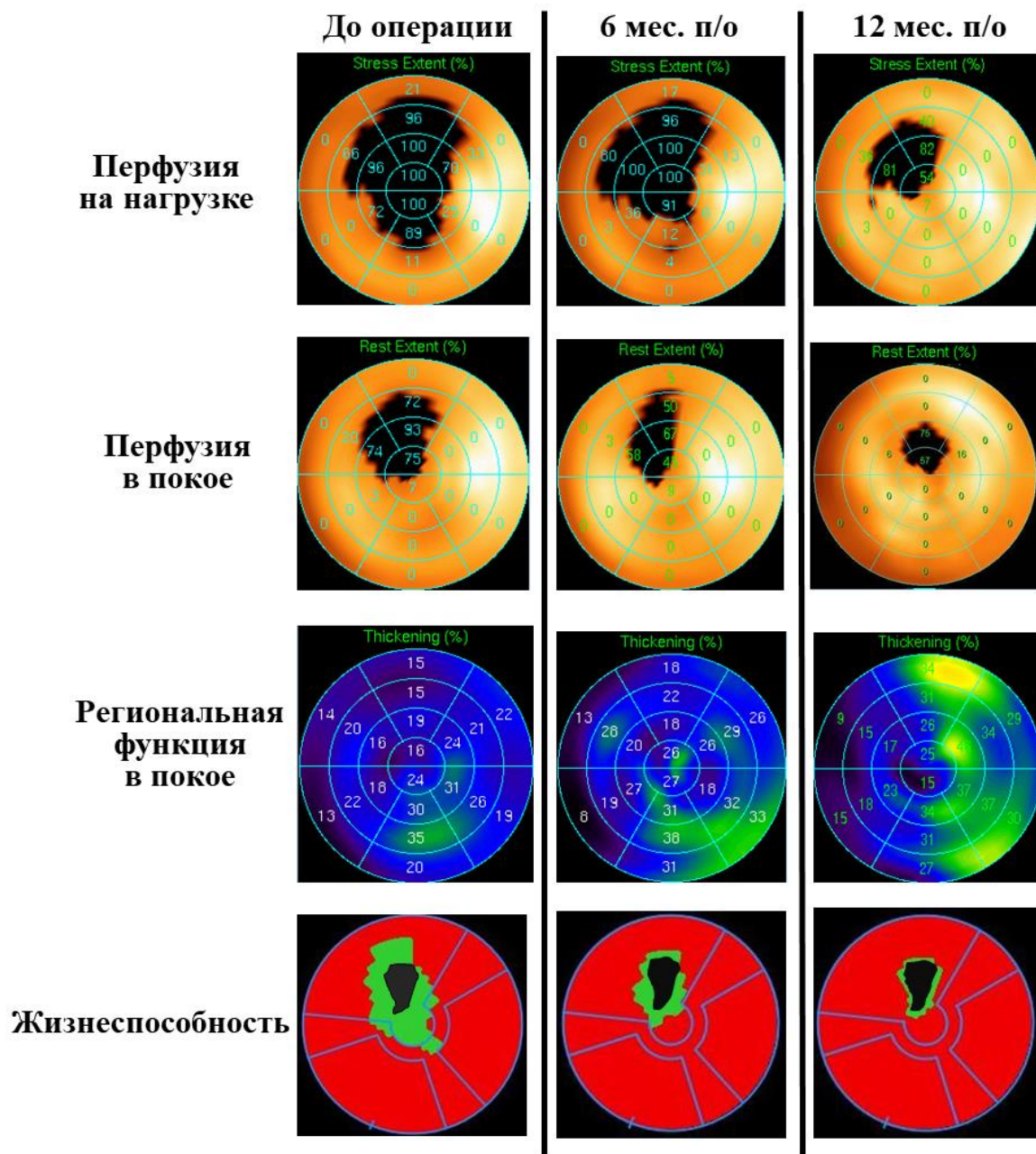


Рис. 5.16. Данные радионуклидной томографии миокарда ЛЖ пациента С., 64 л. (изолированное АКШ).

Визуализируется частично обратимый дефект перфузии в области верхушки, передней стенки, передней МЖП с распространением на передне-боковую стенку ЛЖ (до операции) с положительной динамикой в плане уменьшения ДП при нагрузке и в покое за счет отсутствия зоны стресс-индуцированной ишемии и восстановления гибернированного миокарда (после операции).

По сравнению с дооперационным исследованием отмечается положительная динамика в плане уменьшения зоны ишемии до 5 - 7%. Зона гибернированного миокарда с 10% уменьшилась до 5%. Без изменений осталась лишь зона рубцового поражения.

Таким образом, к году после лечения в группе АКШ+ЮрЛеон (I группа) ДП при нагрузке уменьшился на 80,5%, в покое на 72,6% ($p<0,05$). Количество нормокинетических сегментов увеличилось ($p<0,05$) на 19,8% (нагрузка) и на 25,8% (покой). Во II группе (АКШ+ТМЛР) ДП к 12 месяцам после лечения уменьшился при нагрузке и в покое на 64,4% и на 52,4%, соответственно; число нормокинетических сегментов выросло на 15,7% при нагрузке и на 16,6% в покое ($p<0,05$). У пациентов после АКШ+ТМЛР+АФ (III группа) ДП при нагрузке уменьшился на 77,1%, количество нормально сокращающихся сегментов увеличилось на 26,2%, в покое на 69,2% и на 27,1%, соответственно ($p<0,05$). В IV контрольной группе (изолированной АКШ) к году после операции перфузия и функция достоверно улучшились ($p<0,05$): к году после лечения ДП при нагрузке уменьшился на 59,2%, в покое на 49,6%; количество нормокинетических сегментов увеличилось на 13,2% (нагрузка) и на 10,9% (покой), но эти показатели были достоверно ниже ($p<0,05$) по сравнению с группами после АКШ в сочетании с непрямыми методами реваскуляризации.

ГЛАВА VI. ДИАГНОСТИКА ЖИЗНЕСПОСОБНОГО ГИБЕРНИРОВАННОГО МИОКАРДА ДО ОПЕРАЦИИ И ОЦЕНКА ЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Для определения показаний к инвазивной реваскуляризации одним из основных критериев является наличие жизнеспособного (гибернированного) миокарда в постинфарктной зоне. Мы проанализировали возможность его диагностики на предоперационном этапе с целью подтверждения наличия жизнеспособного миокарда и прогнозирования степени восстановления функции ЛЖ после оперативного вмешательства.

С целью прогнозирования результатов хирургического лечения перед операцией больным была проведена сцинтиграфия миокарда только в покое с оценкой объема, локализации и структуры дефекта перфузии для определения степени жизнеспособности миокарда в зоне постинфарктного рубца.

По данным синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖ в покое, которые выполнялись до операции у 125 пациентов были зарегистрированы зоны гипоперфузии, соответствующие постинфарктным изменениям. По распространенности дефекты перфузии составляли от 7% до 22%, в среднем они составляли $11,5 \pm 6,7\%$ от площади миокарда ЛЖ.

В 1535 сегментах в гипоперфузируемых зонах с помощью сегментарной оценки была выявлена дисфункция миокарда, степень которой была различная (от 2 до 4 баллов). Для определения перфузионно-функциональных особенностей каждого миокардиального сегмента был проведен комплексный анализ перфузионных и функциональных полярных диаграмм миокарда ЛЖ. Это было достигнуто путем сопоставления показателей регионального систолического утолщения в дисфункциональных сегментах с перфузионными показателями захвата индикатора в этих же сегментах. В таблице 6.1 и на рисунке 6.1. в зависимости от уровня

включения перфузионного индикатора продемонстрировано количество дисфункциональных сегментов до оперативного вмешательства.

Распределение сегментов в гипоперфузируемых зонах до операции

Таблица 6.1

Группы	Сегментарное накопление радиофарм-препарата (%)	количество дисфункциональных сегментов (n)			Всего
		2 балла	3 балла	4 балла	
1	61 – 74%	364	67	-	431
2	51 – 60%	395	124	-	519
3	41 – 50%	184	206	16 (3,9%)	406
4	31 – 40%	7	49	25 (30,9%)	81
5	≤ 30%	-	41	57 (58,2%)	98
Всего:		950 (61,9%)	487 (31,7%)	98 (6,4%)	1535

В 1 и 2 группах сегментов с умеренным снижением накоплением РФП акинетичных/дискинетичных сегментов с 4 баллом функциональной активности не было (таблица 6.1 и рисунок 6.1).

В сегментах с выраженным нарушением перфузии (3 и 4 группы) количество акинетичные/дискинетичные сегментов составляло 3,9% и 30,9%, соответственно.

Из общей структуры сегментов - 57 (58,2%) были акинетичными, в которых перфузионные показатели имели значения менее 30%.

Учитывая тот факт, что у больных ИБС, перенесших острый ИМ, наблюдается снижение перфузии миокарда ЛЖ и ухудшение его функции, опираясь на оценку данных параметров по результатам ОФЭКТ в покое, мы определили их пороговые значения, позволяющие прогнозировать, что ниже уровня которых после хирургической коррекции кровотока не будет регистрироваться улучшение или восстановление сократительной способности миокардиальных сегментов.

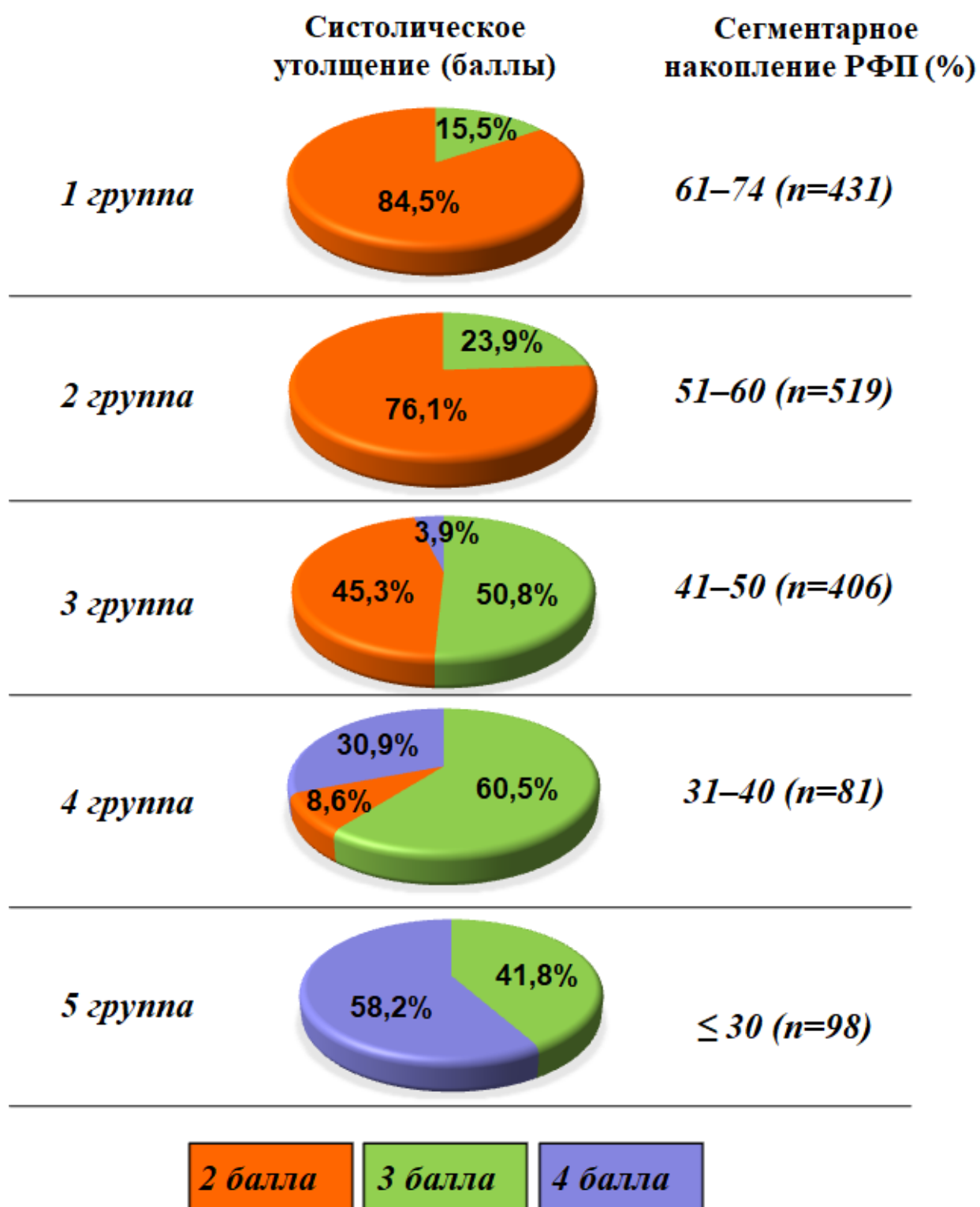


Рис. 6.1. Распределение дисфункциональных сегментов по группам до операции.

По уровню перфузии и функциональному состоянию сегментов для более точного прогнозирования результатов реваскуляризации мы определили несколько типов перфузионно-функционального соотношения (ПФС):

1 тип ПФС – комбинация выраженного снижения перфузии с полной деградацией (афункциональной) функции. В структуру данного типа ПФС вошли все аперфузируемые сегменты 5 группы, а также сегменты 3 и 4 групп с выраженным снижением накопления РФП и с региональным СУМ, равным 4 баллам. Общее количество сегментов, отнесенных к 1 типу ПФС, составило 98 (6,4%). Данные сегменты соответствовали необратимым рубцовым изменениям или аневризматическому ремоделированию миокарда ЛЖ. Сегменты, отнесенные к I типу ПФС были расценены как нежизнеспособные (табл. 6.1).

- 2 тип ПФС – комбинация умеренного или выраженного снижения накопления РФП с умеренным снижением функции ЛЖ.

К этому варианту были отнесены сегменты 1 – 4 групп, уровень нарушения перфузии которых составлял от 74% до 31%, а функциональная активность составляла 2 балла. Сегментов со II вариантом ПФС в исследовании было 950 (61,9%). При таком варианте ПФС все сегменты расценивались как *гибернарованные* (жизнеспособные) и можно было ожидать улучшение или восстановление их функциональной активности после хирургического лечения (табл. 6.1).

- III (промежуточный) тип ПФС – умеренное или выраженное угнетение функции ЛЖ с выраженным снижением перфузии миокарда. К III варианту ПФС были отнесены сегменты 1 – 4 групп по уровню нарушения перфузии и с функциональной активностью 3 балла. Таких дисфункциональных сегментов было - 487 (31,7%). III вариант ПФС представлял интерес в плане вероятности улучшения/восстановления региональной и общей сократимости миокарда после хирургической коррекции коронарного русла (табл. 6.1).

Поскольку после восстановления кровотока в независимости от типа хирургического вмешательства целью является улучшение региональной и глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ проведен комплексный анализ динамики сократительной функции миокарда ЛЖ.

Улучшение перфузии миокарда ЛЖ разной степени выраженности после операции было выявлено у всех 125 пациентов. Об этом свидетельствовало в первую очередь уменьшение размеров дефектов перфузии. В среднем гипоперфузируемые зоны уменьшились с $11,5 \pm 6,7$ до $6,1 \pm 3,2$ процентов ($p < 0,05$).

После хирургической реваскуляризации из 1535 дисфункциональных сегментов по результатам сегментарного анализа региональная сократимость статистически значимо улучшилась в 715 (46,6%) сегментах, в то время как в 719 (46,8%) сегментах динамики функционального статуса выявлено не было, а в 101 сегменте (6,6%) регистрировалась отрицательная функциональная динамика (Рис. 6.2).



Рис. 6.2. Региональная функция миокарда ЛЖ после реваскуляризации.

При сопоставлении функциональной активности сегментов с данными перфузии было выявлено, что увеличение систолического утолщения миокарда (СУМ) отмечалось лишь в сегментах с показателями включения индикатора свыше 50% (Рис. 6.3). Ряд сегментов улучшил свой функциональный статус до полного восстановления функции. При ретроспективном анализе состояния ЛЖ пациентов перед операцией было определено, что после проведенной реваскуляризации в аперфузируемых сегментах не было зафиксировано улучшения их функции; в сегментах с уровнем перфузии 31–40% отмечено функциональное восстановление лишь 5 из 81 (6,2%) из них; в категории с накоплением РФП 41–50% выявлено улучшение функции только 1 из каждых 4 исследуемых сегментов, т.е. потенциал улучшения функции миокарда после операции составил менее 25%.

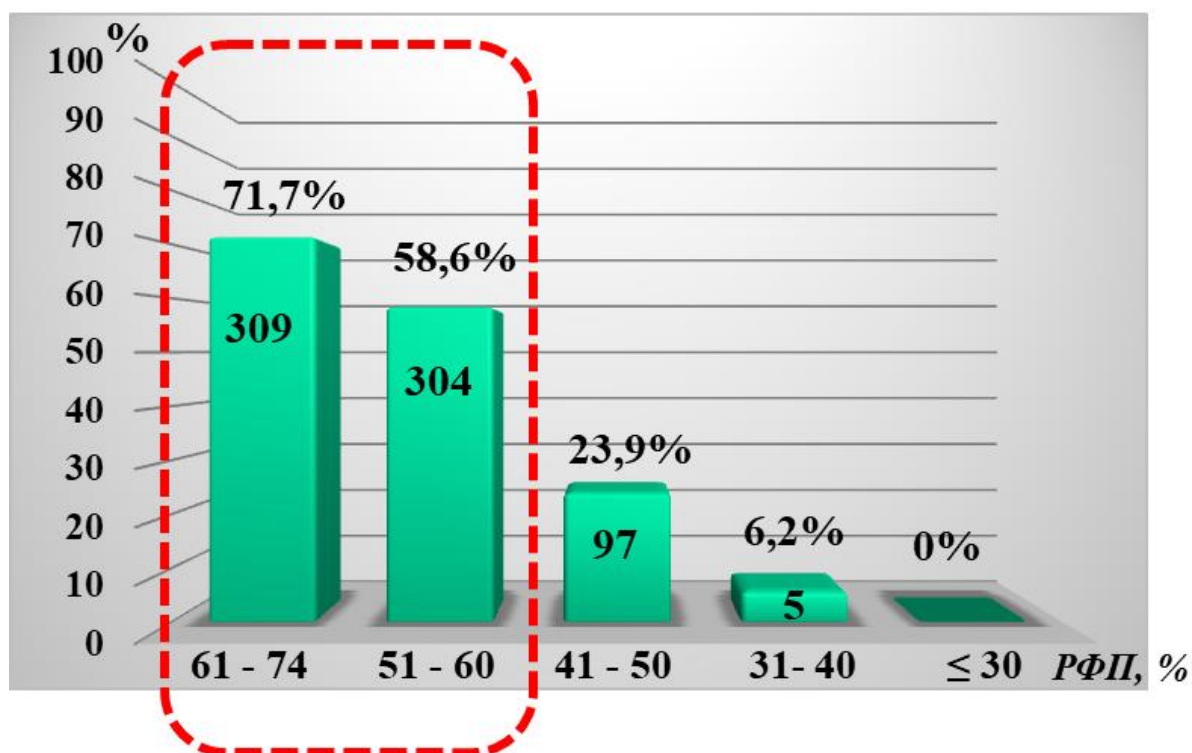


Рис. 6.3. Функциональный статус дисфункциональных сегментов после реваскуляризации.

Из 3-х типов ПФС статистически значимо сократительная способность миокарда ЛЖ увеличилась только при II варианте ПФС. При этом типе ПФС 632 (66,5%) миокардиальных сегмента (группы 1 - 4) с умеренным или выраженным снижением накопления РФП и умеренным снижением СУМ, которые на дооперационном этапе были определены в когорту жизнеспособных по параметрам перфузии и функции, после реваскуляризации улучшили свое функциональное состояние минимум на 1 балл ($p < 0,05$).

Из всех сегментов, отнесенных к I типу ПФС – имеющих выраженное снижение перфузии с полным угнетением функции – ни один сегмент не показал статистически значимого улучшения накопления РФП и функциональной активности. Поскольку у таких сегментов исходно был очень низкий захват индикатора и уровень СУМ, они считались нежизнеспособными.

Из всех 487 сегментов, отнесенных к III (промежуточному) типу ПФС, только 83 (17,1%) сегмента показали статистически значимое ($p < 0,05$) восстановление функции на уровень, соответствующий 1 баллу систолического утолщения. Так, исходя из полученных данных, необходимо отметить, что динамика изменения состояния сегментов данного типа ПФС в послеоперационном периоде не позволяет достоверно прогнозировать значимого улучшения функции ЛЖ в исследуемой зоне. Кроме того, все сегменты III типа ПФС, показавшие статистическое значимое улучшение после реваскуляризации, имели уровень накопления РФП не менее 50%.

После хирургической реваскуляризации у всех пациентов глобальная фракция выброса миокарда ЛЖ увеличилась на 6,4%: с $50,7 \pm 8,9\%$ до $57,1 \pm 6,6\%$ ($p < 0,01$) (Рис. 6.4).

Подводя итог вышесказанного, можно сделать вывод, что статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ после хирургической реваскуляризации было выявлено лишь в жизнеспособных (гибернированных) сегментах, т.е. в сегментах с

перфузионно-функциональным несоответствием. Однако, поскольку из 1535 дисфункциональных сегментов гибернированных было 715 (46,6%) статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение глобальной фракции выброса ЛЖ по группе пациентов было не высоким на 6,4%.

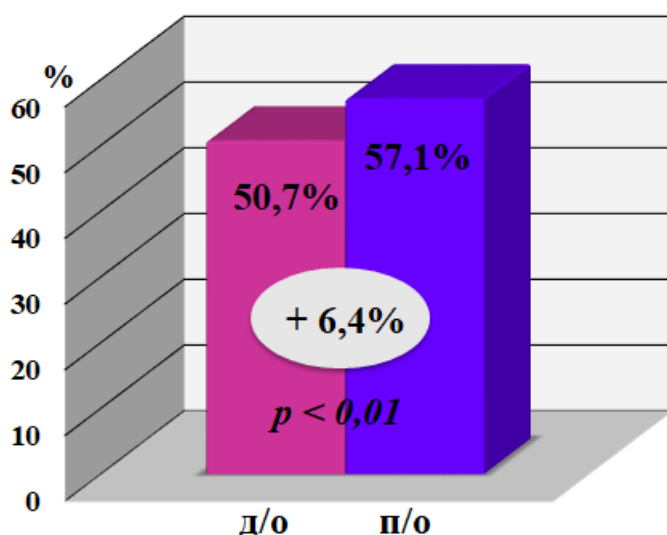


Рис. 6.4. Глобальная ФВ миокарда ЛЖ исходно и после операции.

В качестве примеров представлены данные синхро-ОФЭКТ пациентов до операции и через 12 месяцев после хирургической коррекции коронарного русла.

Клиническое наблюдение №1.

Пациент В., 67 лет, поступил в отделение сердечно-сосудистой хирургии с жалобами на приступы болей за грудиной при незначительных физических нагрузках (ходьба до 150 м, подъем на 1 этаж), одышку, купирующиеся в покое и при приеме нитроглицерина. Из анамнеза известно, что длительно страдает артериальной гипертензией до 180 и 90 мм рт. ст. В сентябре 2020г. появилась клиника стенокардии напряжения. В январе 2021г. перенес инфаркт миокарда. По месту жительства проведена КАГ, по данным которой выявлено многососудистое диффузное поражение коронарного русла, определены показания для проведения оперативного вмешательства.

ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 56 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Нельзя исключить рубцовые изменения нижней стенки ЛЖ. Диффузные изменения миокарда ЛЖ.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены, КДО 116 мл, КСО 59 мл, ФВ ЛЖ 49%. Нарушение локальной сократимости: гипокинез верхушки, нижней и задней стенок ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Умеренная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Клапанный аппарат без особенностей.

КАГ: правый тип коронарного кровоснабжения. Стеноз ствола ЛКА до 80%, ПМЖВ 90%, ОВ 70%, ВТК 90%, ПКА до 80% (Рис. 6.5).

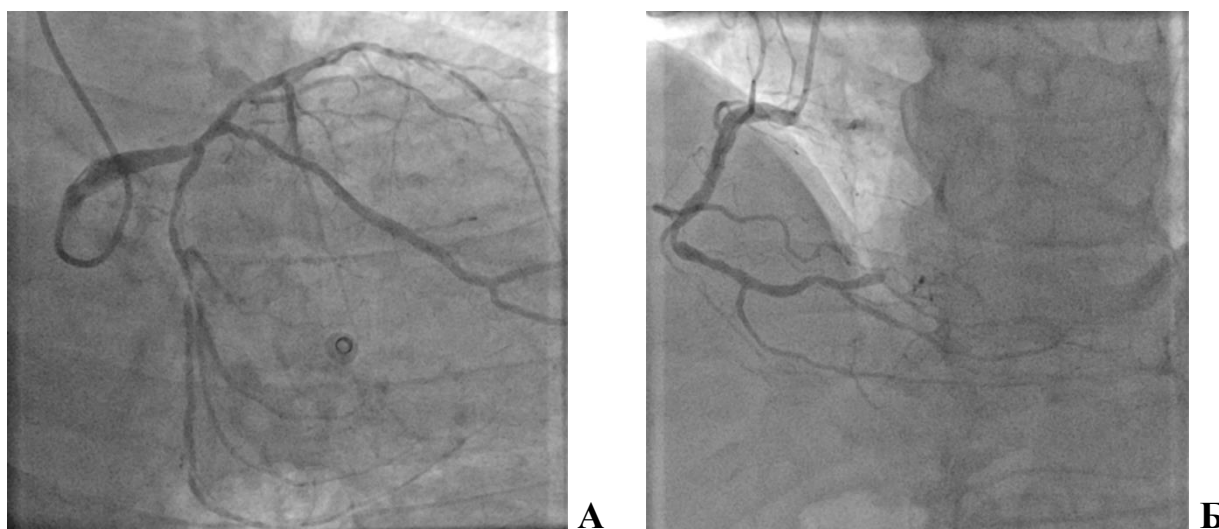


Рис. 6.5. Коронароангиография пациента В., 67 л. (А – бассейн ЛКА, Б – бассейн ПКА).

Радионуклидная томография миокарда в покое (Рис. 6.6). Описание: ЛЖ не увеличен в размерах, полость его не расширена. Косвенные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Распределение препарата неравномерное. В покое отмечается умеренное локальное снижение накопления препарата в области верхушки, задней, задне-боковой стенок (верхушечные и частично средние сегменты), задней МЖП (верхушечные сегменты).

Заключение: Сцинтиграфические признаки гибернированного миокарда (рубцовые изменения?) в области верхушки, задней, задне-боковой стенок (верхушечные и частично средние сегменты), задней МЖП (верхушечные сегменты). Зона поражения 30% от площади миокарда ЛЖ. Сократительная способность миокарда ЛЖ умеренно снижена: ОФВ – 50%. Признаки снижения регионального систолического утолщения в зоне локальной гипоперфузии.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования был установлен диагноз:

Основное заболевание: ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктовый кардиосклероз (ИМ от 01.2021г.). Стенозирующий атеросклероз КА.

Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия III стадия, риск 4. Ожирение I степени.

Осложнения основного заболевания: ХСН IIА, ФК II по NYHA.

Сопутствующие заболевания: Хронический гастрит вне обострения. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей без гемодинамически значимых стенозов.

Учитывая многососудистое диффузное поражение коронарного русла, выполнено оперативное вмешательство в объеме: аортокоронарное аутоартериальное шунтирование ЛВГА с ПМЖВ, аортокоронарное аутовенозное шунтирование ВТК, ЗМЖВ, ЗБВ в условиях ИК, нормотермии, холодовой, кровяной кардиopleгии. С целью стимуляции экстракардиальной реваскуляризации миокарда проведена методика ЮрЛеон в области задней, задне-боковой стенок ЛЖ.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент был выписан из стационара на 10 суток.

Данные результатов обследования через 12 месяцев после реваскуляризации:

ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 58 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Диффузные изменения миокарда ЛЖ.

ЭхоКГ (через 12 месяцев): полости сердца не расширены, КДО 109 мл, КСО 43 мл, ФВ ЛЖ 60%. Нарушение локальной сократимости не выявлено. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Умеренная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Клапанный аппарат без особенностей.

Радионуклидная томография миокарда в покое (через 12 месяцев) (Рис. 6.6). Описание: ЛЖ не увеличен в размерах, полость его не расширена. Косвенные признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Распределение препарата неравномерное. В покое отмечается умеренное снижение накопления препарата в области верхушки ЛЖ.

Заключение: Сцинтиграфические признаки мелкоочаговых рубцовых изменений верхушки ЛЖ. Зона поражения менее 10%. Сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная: ОФВ – 58%. Признаки умеренного снижения регионального систолического утолщения в области верхушки ЛЖ без снижения глобальной функции ЛЖ.

По сравнению с дооперационным исследованием отмечается положительная динамика в плане:

- уменьшения дефекта перфузии в покое с 36% до 8%;
- улучшение перфузии миокарда в покое в области верхушки, задней, задне-боковой стенок, задней МЖП, что свидетельствует о восстановлении гибернированного миокарда в бассейнах шунтированных КА.

12 мес. п/о

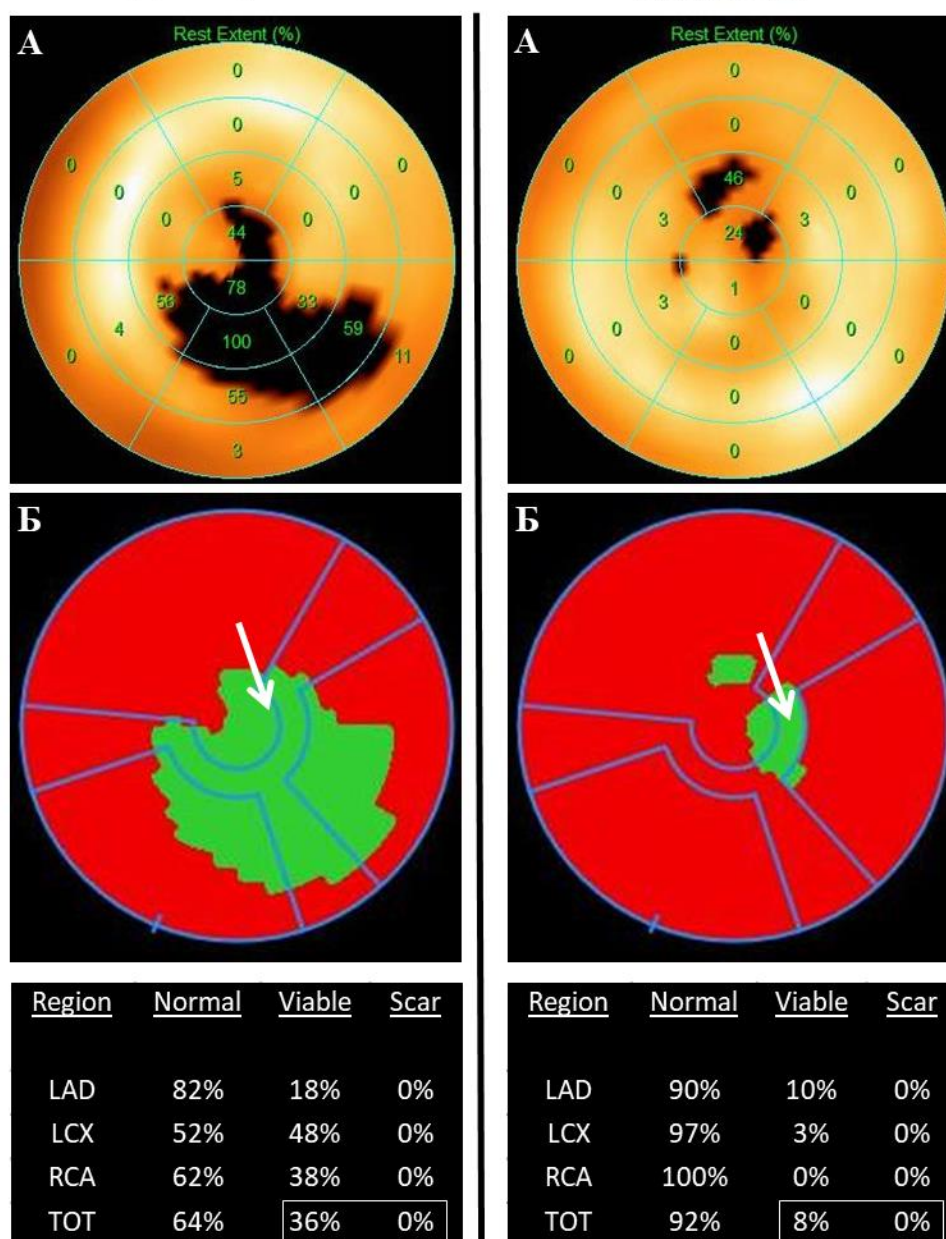


Рис. 6.6. Оценка жизнеспособности миокарда ЛЖ до и после операции.

На полярной диаграмме до лечения определяется дефект перфузии (А) в области верхушки, задней, задне-боковой стенок, задней МЖП, соответствующий жизнеспособному гибернированному миокарду (Б). Общая зона поражения 36% от площади миокарда ЛЖ. Через 12 месяцев после операции отмечается положительная динамика в плане восстановления гибернированного миокарда.

Клиническое наблюдение № 2.

Пациент С., 66 лет, поступил в отделение сердечно-сосудистой хирургии с жалобами на одышку и давящие боли за грудиной при незначительных нагрузках (подъем на 2 этаж, ходьба на 100 – 150 м.), купирующиеся приемом нитроглицерина. Из анамнеза заболевания известно, что ИБС дебютировала с развития острого ИМ от 17.12.2022г. на фоне физической нагрузки. С февраля 2023г. отмечает нарастание одышки, снижением толерантности к нагрузкам, боли за грудиной при минимальных физических нагрузках. По месту жительства выполнена КАГ: сбалансированный тип коронарного кровоснабжения. Ствол ЛКА стенозирован до 30%. ПМЖВ диффузно изменена, окклюзирована в проксимальном сегменте, ОВ протяженный стеноз проксимального сегмента 90%, ВТК-1 субтотально стенозирована в устье, ПКА окклюзирована в проксимальном сегменте, постокклюзионные отделы слабо кровоснабжаются через межсистемные коллатерали (Рис. 6.7). Рекомендована хирургическая реваскуляризация миокарда ЛЖ.

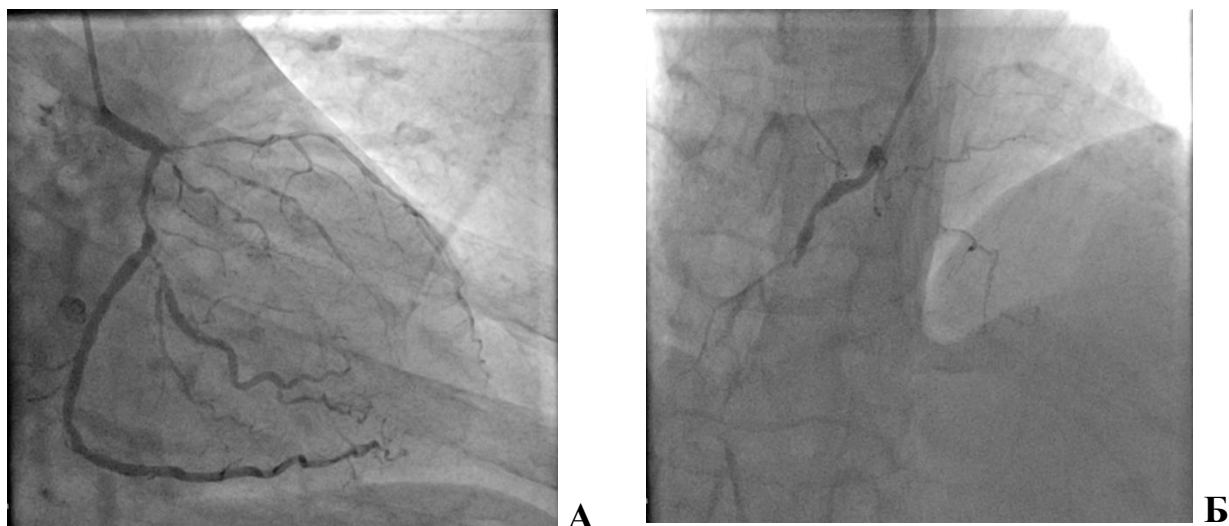


Рис. 6.7. Коронароангиография пациента С., 66 л. (А – бассейн ЛКА, Б – бассейн ПКА).

ЭКГ: Синусовый ритм, ЧСС 57 уд. в мин. Рубцовые изменения в области нижней стенки ЛЖ.

ЭхоГК: Расширение левых отделов сердца. КДО 186 мл, КСО 110 мл, Глобальная систолическая функция ЛЖ снижена (ФВ ЛЖ 41%). Локальная систолическая функция ЛЖ нарушена: акинез нижней, задней, боковой стенок ЛЖ на всех уровнях, гипокинез верхушки ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Недостаточность митрального клапана до 2,0 степени.

Радионуклидная томография миокарда в покое (Рис. 6.8). Описание: ЛЖ увеличен в размерах, полость его расширена. Распределение препарата неравномерное. В покое отмечается выраженное локальное снижение накопления препарата в области верхушки, задней, задне-боковой стенок (все уровни) с распространением на передне-боковую стенку и заднюю МЖП.

Заключение: Сцинтиграфические признаки рубцовых изменений в области верхушки, задней, задне-боковой стенок (все уровни) с распространением на передне-боковую стенку и заднюю МЖП. Общая зона поражения 56% от площади миокарда ЛЖ. Гибернированный миокард в гипоперфузируемой зоне визуализируется преимущественно в области передне-боковой стенки ЛЖ. По остальным сегментам гипоперфузируемой зоны жизнеспособный миокард достоверно не определяется. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена: ОФВ – 34%. Признаки снижения регионального систолического в зоне локальной гипоперфузии.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования был установлен диагноз:

Основное заболевание: ИБС: стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ от 17.12.2022г.). Стенозирующий атеросклероз КА.

Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия III стадия, риск 4. Ожирение I степени.

Осложнения основного заболевания: ХСН IIА, ФК II по NYHA.

Сопутствующие заболевания: Хронический эрозивный гастрит вне обострения. Нестенозирующий атеросклероз нижних конечностей.

Характеристика оперативного вмешательства: Аортокоронарное аутоартериальное шунтирование ЛВГА с ПМЖВ, аутовенозное шунтирование ВТК, ЗМЖВ в условиях ИК, нормотермии, холодовой, кровяной кардиopleгии. С целью стимуляции экстракардиальной реваскуляризации миокарда проведена методика ЮрЛеон в области задней и боковой стенок ЛЖ.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент был выписан из стационара на 10 суток.

Данные результатов обследования через 12 месяцев после реваскуляризации:

ЭКГ: Синусовый ритм, ЧСС 58 уд. в мин. Рубцовые изменения в области нижней стенки ЛЖ.

ЭхоКГ (через 12 месяцев): Расширение левых отделов сердца. КДО 187 мл, КСО 113 мл, Глобальная систолическая функция ЛЖ снижена (ФВ ЛЖ 40%). Локальная систолическая функция ЛЖ нарушена: акинез нижней, задней, боковой стенок ЛЖ на всех уровнях, гипокинез верхушки ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ I типа. Недостаточность митрального клапана до 2,0 степени.

Радионуклидная томография миокарда в покое (через 12 месяцев) (Рис. 6.8). Описание: ЛЖ увеличен в размерах, полость его расширена. Распределение препарата неравномерное. В покое отмечается выраженное локальное снижение накопления препарата в области верхушки, задней, задне-боковой стенок (все уровни) с распространением на передне-боковую стенку и заднюю МЖП.

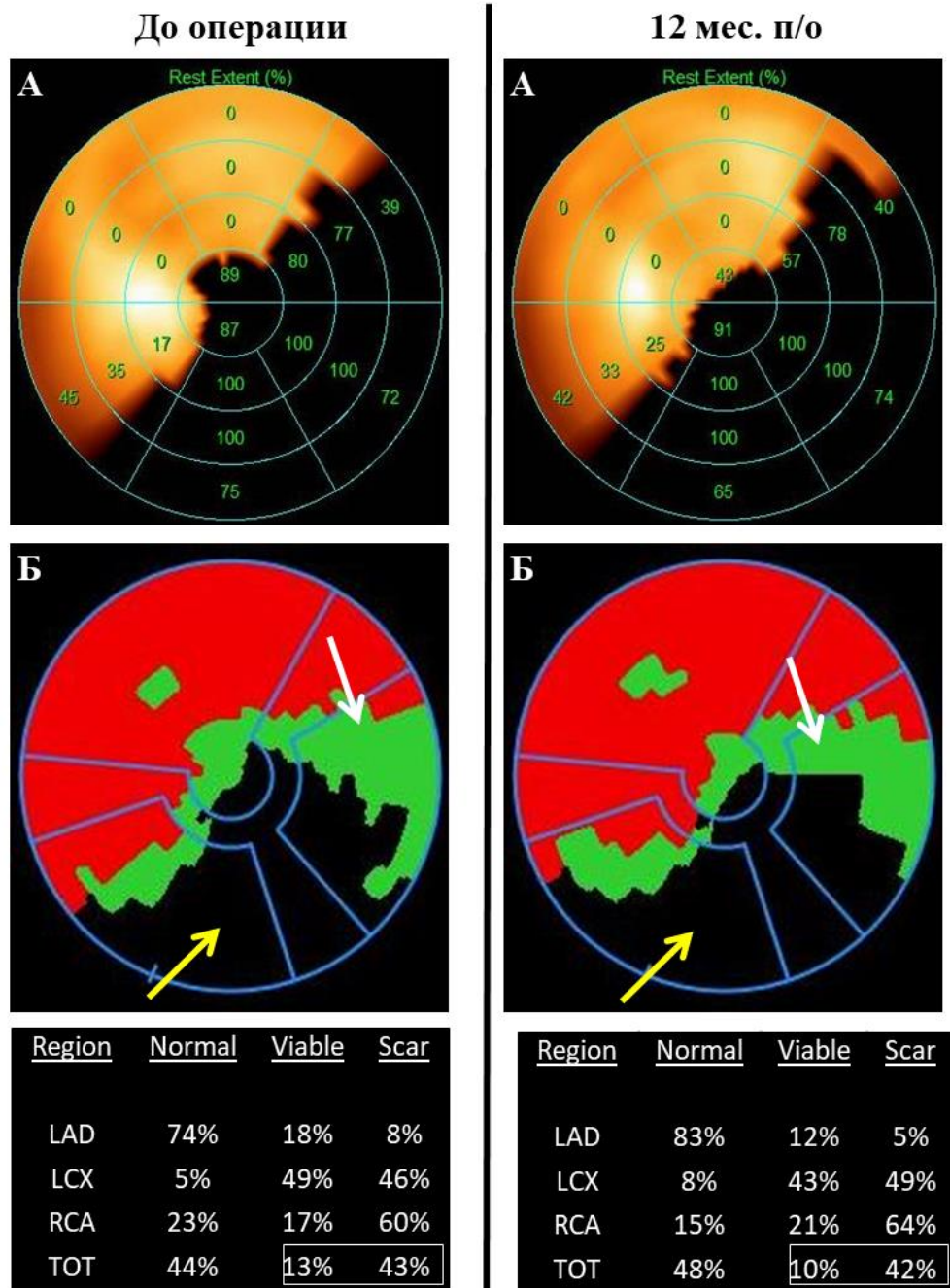


Рис. 6.8. Оценка жизнеспособности миокарда ЛЖ до и после операции.

На полярной диаграмме до лечения визуализируется ДП (А) общей площадью 56% от площади миокарда ЛЖ. Зона необратимых рубцовых изменений (Б) составляет 43% (задняя, задне-боковая стенки, задняя МЖП – желтая стрелка). Зона гибернированного миокарда (Б) менее 15% (передне-боковая стенка ЛЖ – белая стрелка). К 1 году после операции достоверной динамики не визуализируется.

Заключение: Сцинтиграфические признаки рубцовых изменений в области верхушки, задней, задне-боковой стенок (все уровни) с распространением на передне-боковую стенку и заднюю МЖП. Общая зона поражения 52%. Гибернированный миокард в гипоперфузируемой зоне визуализируется преимущественно в области передне-боковой стенки ЛЖ. По остальным сегментам гипоперфузируемой зоны жизнеспособный миокард достоверно не определяется. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена: ОФВ – 36%. Признаки снижения регионального систолического в зоне локальной гипоперфузии.

По сравнению с дооперационным исследованием без достоверной динамики.

Это связано с тем, что по данным синхро-ОФЭКТ в покое большая часть гипоперфузируемой зоны до операции была представлена необратимыми рубцовыми изменениями, общим объемом 43% от площади миокарда ЛЖ. Гибернированный миокард был представлен лишь в периинфарктной зоне. Поэтому восстановление данного участка после реваскуляризации было крайне сомнительным, что и подтвердилось к году после лечения. На сцинтиграммах покоя достоверной динамики не отмечалось.

Эти два примера наглядно демонстрируют необходимость дифференциальной диагностики гибернированного миокарда до операции в гипоперфузируемых зонах с целью прогнозирования его восстановления после реваскуляризации.

ГЛАВА VII. РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ РАДИОНУКЛИДНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ХИРУРГИИ ИБС ПРИ ДИФфуЗНОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Ишемическая болезнь сердца была и остается одной из самых значимых проблем современной медицины. В настоящее время в лечении больных ИБС «золотыми стандартами» считаются чрескожные коронарные вмешательства и коронарное шунтирование [195]. Однако, несмотря на применение различных методов хирургической реваскуляризации миокарда и современной медикаментозной терапии, по данным разных авторов, 5-летняя выживаемость колеблется от 25% до 69% [49; 71]. Кроме того, у ряда пациентов полная реваскуляризация не может быть достигнута при выполнении этих процедур. Это связано с рядом причин, таких как диффузное поражение коронарного русла, недостаточный калибр КА для эффективного шунтирования или стентирования, анатомические особенности коронарного русла, что и натолкнуло сердечно-сосудистых хирургов на поиск новых методов реваскуляризации миокарда.

Для увеличения полноты реваскуляризации миокарда у такой категории пациентов при наличии одного или более шунтабельных сосудов в сочетании с диффузным поражением других артерий возможно проведение коронарного шунтирования с применением альтернативных технологий, направленных на стимулирование неоангиогенеза в бассейнах пораженных КА.

Целый ряд исследователей установили очевидность неоангиогенеза после ТМЛР, выполненной с помощью высокоэнергетического CO₂ лазера [184; 206; 245; 259; 295].

Однако поскольку у большинства больных имеется сочетание коронарных артерий с достаточным диаметром и возможностью шунтирования, и сосудов с выраженным диффузным дистальным

поражением, представляется целесообразным выполнение ТМЛР в сочетании с КШ, что приводит к максимальной реваскуляризации миокарда [15].

Длительное время проводились многочисленные экспериментальные исследования выполнения ТМЛР на животных [222–225], только после оценки безопасности и эффективности методики стали выполняться клинические исследования, которые продемонстрировали существенное снижение функционального класса стенокардии, а также увеличение показателя «свобода от стенокардии» у пациентов в течение полугода после операции. Кроме того, было отмечено уменьшение количества госпитализаций, связанных со стенокардией [165]. Было зафиксировано значительное сокращение использования нитратов и улучшение показателей, характеризующих качество жизни [165; 210]. Клиническая практика применения ТМЛР с использованием высокоэнергетического CO₂-лазера подтверждает высокую эффективность данной процедуры [237; 249]. В исследованиях отмечено улучшение кровоснабжения миокарда и нормализация его метаболизма [31; 184; 189; 193; 227].

Согласно исследованию К. Guleserian качество жизни пациентов, прошедших сочетанную операцию АКШ+ТМЛР, значительно улучшилось и в лучшую сторону отличалось от изолированно проведенного АКШ благодаря более полной реваскуляризации миокарда [143]. Исследования М. Wu, а также R. Moosdorf с соавторами, продемонстрировали значительное улучшение перфузии миокарда по результатам ОФЭКТ с ^{99m}Tc-MIBI после проведения ТМЛР с использованием CO₂-лазера в областях с гибернированным миокардом [228]. Подобные результаты получили ученые из Германии G. Lutter и соавт., они отметили повышение кровоснабжения миокарда через 12 месяцев после ТМЛР [203]. R. Kluge и его коллеги выявили улучшение перфузии областях, подвергшихся лазерному воздействию [184].

Рандомизированное исследование, опубликованное R. March, включало две группы пациентов с диффузным поражением коронарных

артерий. Одним была проведена изолированная ТМЛР, вторые получали медикаментозное лечение. Всем участникам исследования была выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография до операции и в различные сроки после вмешательства. У пациентов, получавших консервативное лечение, перфузия миокарда ухудшалась на всех этапах наблюдения, в то время как в первой группе было зафиксировано значительное улучшение кровоснабжения левого желудочка и уменьшение количества обратимых дефектов перфузии [211].

J. Konstanty-Kalandyк и его коллеги в рандомизированном исследовании показали, что 10-летняя выживаемость пациентов с диффузным поражением венечного русла выше после комплексной хирургической реваскуляризации (АКШ + ТМЛР) [186]. Сочетанное выполнение прямой и непрямой реваскуляризации у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий приводило к значимому клиническому улучшению состояния больных высокой эффективностью метода в отдаленном послеоперационном периоде [76].

Важным фактором эффективности ТМЛР является ангиогенез, а дополнительное введение ангиогенных факторов способствует усилению перфузии и улучшению качества жизни. Так возникла идея сочетания АФ с ТМЛР с целью более эффективной неоваскуляризации. По некоторым данным, в зонах лазерной пенетрации концентрация VEGF и FGF значительно повышается - это способствует увеличению процессов ангиогенеза и позволяет улучшить результаты лечения ранее инкурабельных больных ИБС [101; 133; 170; 201].

T. Rosengart с коллегами при изолированном введении аденовирусного вектора, кодированного VEGF₁₂₁ (6 больных) не отметили улучшения перфузии, выявлено уменьшение функционального класса стенокардии [197; 212].

Существенное улучшение сократимости ЛЖ описали V.Dzau с коллегами, которые выполняли ТМЛР с интрамиокардиальным введением

VEGF₁₆₅ [125]. Улучшение перфузии и функции миокарда достигалось при последующих исследованиях интрамиокардиального введения ангиогенных факторов (FGF-2 и VEGF) в сочетании с ТМЛР, выполненной СО₂-лазером [154; 202]. А исследование REVASC (Randomized Evaluation of VEGF for Angiogenesis in Severe Coronary disease), показало значительное клиническое улучшение у больных после интрамиокардиального введения гена VEGF₁₂₁ по сравнению с контрольной группой [132].

Статистически значимое увеличение перфузии миокарда ЛЖ отмечалось, по данным НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, у пациентов после ТМЛР с введением VEGF₁₆₅ в сроки от 2 до 12 месяцев, а при изолированном воздействии СО₂-лазером – через полгода после непрямой реваскуляризации [44]. Введение АФ при ТМЛР увеличивает эффективность операции [102].

Keith B. Allen и соавт. в своем исследовании с применением ТМЛР и интрамиокардиальной инъекцией стволовых клеток жировой ткани у пациентов с рефрактерной стенокардией, показали уменьшение симптомов, снижение функционального класса стенокардии и улучшение качества жизни пациентов с диффузным поражением КА [76].

В ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России Шевченко Ю.Л. провел ряд масштабных экспериментальных исследований, в том числе и на животных, по имплантации эмбриональных кардиомиоцитов в поврежденный миокард [64–67].

После положительных результатов в экспериментах на животных, культура эмбриональных кардиомиоцитов была имплантирована пациенту с тяжелой формой ИБС [286].

В рандомизированном исследовании по изучению интракоронарной инфузии аутологичных клеток CD34⁺ у 112 пациентов с диффузным поражением венечного русла и стенокардией высокого класса отмечалось снижение частоты эпизодов стенокардии в неделю, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение перфузии миокарда, по

данным сцинтиграфии через 3 и 6 месяцев после инфузии, по сравнению с контрольной группой [312].

В другом исследовании с применением полимер-высвобождаемого FGF-2 продемонстрировано значимое улучшение кровоснабжения ЛЖ клинического состояния пациентов по сравнению с контрольной группой в течение трех лет наблюдений [263].

Определение наличия жизнеспособного (гибернированного) миокарда в настоящее время остается наиболее сложной диагностической проблемой современной кардиологии и кардиохирургии. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и наличием жизнеспособного миокарда имеется прямая взаимосвязь с динамикой ФВ ЛЖ до и после лечения. При верификации гибернированных зон сердца до вмешательства – ФВ ЛЖ статистически значимо увеличивается по сравнению с пациентами, у которых жизнеспособного миокарда не было верифицировано [318; 322].

При отсутствии жизнеспособного миокарда ФВ практически не изменялась (39% и 40%, $p=NS$) после вмешательства. У пациентов с гибернированным миокардом ФВ возрастала с 37 до 47% ($p<0,05$). При этом положительную динамику общей ФВ ЛЖ после реваскуляризации можно ожидать, если признаки гибернации в зоне дисфункции определяются, как минимум в 3-х (17%) миокардиальных сегментах при 17-ти сегментарной модели ЛЖ [302].

Положительный прогноз повышения сократительной способности сердца может быть достигнут за счет сегментов с потенциально обратимым нарушением функции, то есть за счет сегментов гибернированного миокарда. Восстановление кровотока после гибернации и нормализация метаболических процессов приводят к улучшению функции кардиомиоцитов, систолического сокращения и диастолического расслабления ЛЖ в целом [55].

Отмечено, что наличие гибернированного миокарда способствует росту выживаемости пациентов после реваскуляризации миокарда [78; 291]. Для

пациентов с верифицированной гибернацией общая смертность может достигать 16% при использовании медикаментозной терапии и снизиться до 3,2% после хирургической реваскуляризации ($\chi^2 = 147$, $p < 0,0001$), при этом, у пациентов без жизнеспособного миокарда уровень смертности среди оперированных (7,7%) и неоперированных (6,2%) пациентов практически не различался ($p = NS$) [55].

В нашем исследовании мы проанализировали результаты хирургического лечения больных ИБС с диффузным поражением венечного русла с применением различных методов непрямой реваскуляризации миокарда в дополнение к коронарному шунтированию. Согласно полученным данным, наиболее выраженное уменьшение ФК стенокардии отмечалось у исследуемых групп пациентов, в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Так, через 12 месяцев после вмешательства у больных после АКШ+ЮрЛеон ФК стенокардии снизился с $3,7 \pm 0,5$ до $0,4 \pm 0,4$, после АКШ+ТМЛР с $3,4 \pm 0,6$ до $0,6 \pm 0,6$, АКШ+ТМЛР+АФ с $3,5 \pm 0,5$ до $0,4 \pm 0,3$, в контрольной группе изолированного АКШ с $3,4 \pm 0,4$ до $1,3 \pm 0,6$.

Суточная потребность в нитроглицерине снизилась во всех группах ($p < 0,05$). К году после вмешательства в I группе количество среднесуточного нитроглицерина снизилось с $2,8 \pm 1,7$ мг/сут. до $0,2 \pm 0,2$ мг/сут., во II группе с $3,2 \pm 1,5$ мг/сут. до $0,2 \pm 0,2$ мг/сут., в III группе с $2,9 \pm 1,5$ мг/сут. до $0,2 \pm 0,2$ мг/сут., в IV контрольной группе с $3,1 \pm 1,2$ мг/сут. до $0,8 \pm 0,8$ мг/сут.

Систолическая функция ЛЖ нормализовалась во всех группах пациентов, однако в группе изолированно АКШ и группе АКШ+ТМЛР отмечено менее выраженное увеличение общей ФВ ЛЖ. Порог толерантности к 12 месяцам после операции достоверно ($p < 0,05$) увеличился в I группе с $56,5 \pm 20,2$ Вт до $100,9 \pm 24,6$ Вт; во II группе с $50,2 \pm 17,9$ Вт до $91,9 \pm 15,6$ Вт; в III группе с $55,4 \pm 24,6$ Вт до $103,7 \pm 21,7$ Вт. В IV группе порог толерантности хоть и увеличился с $54,4 \pm 21,4$ Вт до $79,2 \pm 17,1$ Вт, но статистически значимо был ниже, чем в группах комплексной реваскуляризации.

В психоэмоциональном состоянии пациентов к году после лечения достоверных различий между группами выявлено не было: I группа - $68,7 \pm 8,2$, II группа - $63,9 \pm 7,1$, III группа - $69,8 \pm 8,3$, IV группа - $62,4 \pm 6,9$. Физическое состояние больных в группах после АКШ в сочетании с альтернативными методами реваскуляризации миокарда составило: АКШ+ЮрЛеон - $72,4 \pm 8,1$, АКШ+ТМЛР - $69,4 \pm 7,4$, АКШ+ТМЛР+АФ - $71,6 \pm 7,9$. Следует отметить, что в контрольной группе больных к году после операции оно имеет тенденцию к некоторому снижению - $62,4 \pm 6,9$.

Определение состояния миокарда ЛЖ до и после реваскуляризации возможно с помощью различных радионуклидных методов. В настоящее время синхро-ОФЭКТ миокарда обладает рядом преимуществ, таких как возможность одновременной оценки перфузии и функции миокарда ЛЖ, сопоставление перфузионных показателей и показателей процента систолического утолщения миокардиальной стенки ЛЖ, отражающего его функцию, в одном и том же миокардиальном сегменте. В нашем исследовании основной акцент был поставлен именно на оценку перфузии и функции миокарда ЛЖ. Мы проанализировали результаты сопоставления между группами после применения ИМР (АКШ+ЮрЛеон, АКШ+ТМЛР, АКШ+ТМЛР+АФ) с контрольной группой – изолированное АКШ на дооперационном этапе для диагностики гибернированного (жизнеспособного) миокарда и оценки ишемического поражения и в различные сроки после лечения (10 – 14 суток, 6 и 12 месяцев).

Как известно, ИМР миокарда, в первую очередь, направлены на улучшение регионального миокардиального кровотока без восстановления антеградного кровотока как после операции АКШ. В работе мы попытались оценить эффективность применения интегрированных методов лечения с помощью комплексной оценки посегментарной перфузии и систолического утолщения миокарда, отражающего его функцию по данным синхро-ОФЭКТ и была разработана методика, при которой на полярные диаграммы наносилась сеть коронарных артерий. Благодаря этому в каждом конкретном

случае появлялась возможность определить сосуды «пригодные» для шунтирования, а при диффузных изменениях КА – определить зоны воздействия не прямых методов реваскуляризации миокарда. На сегодняшний день можно с уверенностью сказать, что синхро-ОФЭКТ позволяет предсказывать функциональное восстановление жизнеспособного (гибернированного) миокарда. Ожидаемым результатом хирургического лечения ИБС является нормализация или относительное увеличение коронарного резерва и, как следствие, улучшение сократимости ЛЖ на фоне восстановления гибернированного или стенированного миокарда и уменьшения эпизодов ишемии миокарда при нагрузке.

Таким образом, в результате хирургического лечения пациентов ИБС с применением интегрированных методов реваскуляризации миокарда по данным синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖ можно ожидать уменьшение площади дефектов перфузии при нагрузке и в покое, минимизацию разницы площади дефектов перфузии при нагрузке и в покое, достоверное улучшение перфузии и уменьшение дисфункциональных сегментов. Это отражает адекватность реваскуляризации миокарда при использовании альтернативных методов хирургического лечения пациентов с конечной стадией поражения коронарного русла. Анализ результатов динамики перфузии миокарда ЛЖ выявил, что улучшение перфузии, проявляющееся в уменьшении размеров гипоперфузируемой зоны, отмечалось во всех группах на всех сроках наблюдения как при нагрузке, так и в покое.

К 12 месяцам в группе больных, которым выполнялось АКШ+ЮрЛеон, дефект перфузии при нагрузке с 22,1% исходно уменьшился до 4,3%, а в покое с 13,5% до 3,7%; в группе АКШ+ТМЛР с 21,9% до 7,8% при нагрузке и с 14,3% до 6,8% в покое; в группе, где АКШ сочеталось с интрамиокардиальным введением АФ, дефект перфузии уменьшился на нагрузке с 18,3% до 4,2%, в покое с 11,7% до 3,6%. В контрольной группе изолированного АКШ так же было выявлено достоверное ($p<0,05$) уменьшение дефекта перфузии и при нагрузке с 20,1% до 8,2%, и в покое с

12,5% до 6,3%, однако эти результаты хоть и недостоверно ($p=NS$) были хуже, чем в группах больных, которым выполнялось АКШ в сочетании с альтернативными методами реваскуляризации миокарда. Таким образом, к году после реваскуляризации достоверное уменьшение ДП отмечалось во всех группах больных. При этом наиболее выраженная динамика была выявлена при нагрузке, что свидетельствовало об уменьшении зоны стресс-индуцированной ишемии миокарда ЛЖ после реваскуляризации.

Динамику показателей накопления РФП и систолического утолщения по всем миокардиальным сегментам мы проводили следующим этапом для детального анализа динамики перфузии и функции миокарда ЛЖ. Поскольку восстановление миокарда после реваскуляризации по срокам и полноте зависит от исходного характера и уровня его поражения, все сегменты были классифицированы по степени исходного нарушения перфузии (подробнее описано в главе IV).

Результаты синхро-ОФЭКТ миокарда показали, что во всех группах больных после АКШ в сочетании с непрямыми методами реваскуляризации миокарда показатели накопления РФП достоверно увеличивались в сегментах 2 группы (исходно умеренное снижение накопления) и 3 группы (значительное снижение перфузии). Положительная динамика продолжалась на всех сроках наблюдения (10 – 14 суток, 6 и 12 месяцев). В контрольной группе пациентов также наблюдалось улучшение перфузии после операции. Во 2 и 3 группах сегментов увеличение накопления РФП было достоверным, но менее выраженным, чем в группах после АКШ в сочетании с альтернативными методами реваскуляризации. В 4 группе сегментов (выраженное снижение перфузии) во всех четырех группах больных улучшение перфузии было недостоверным, что свидетельствовало о наличии в них рубцовых изменений с незначительным количеством или отсутствием гибернированного (жизнеспособного) миокарда. В 1 группе сегментов (исходно нормальная перфузия) показатели накопления РФП после операции достоверно не отличались от исходных значений.

Анализ динамики количества нормально перфузируемых и патологических сегментов показал, что в группе пациентов после АКШ+ЮрЛеон к 12 месяцам после операции количество нормально перфузируемых сегментов увеличилось с 391 (39,1%) до 630 (63%) при нагрузке и с 492 (49,2%) до 645 (64,5%) в покое. У больных после АКШ+ТМЛР количество нормально перфузируемых сегментов составило 811 (64,4%) – при нагрузке и 807 (64,1%) – в покое (исходно – 524 (41,6%) и 638 (50,6%), соответственно).

В III группе (АКШ+ТМЛР+АФ) к году после операции количество нормально перфузируемых сегментов увеличилось с 277 (38,5%) до 404 (50,5%) на нагрузке и с 346 (48,1%) до 455 (63,2%) в покое.

В контрольной группе количество нормально перфузируемых сегментов на нагрузке к 6 месяцам увеличилось с 341 (42,4%) до 414 (51,7%) и с 382 (47,8%) до 431 (53,9%) в покое. Улучшение перфузии во всех группах происходило в основном за счет нормализации перфузии сегментов из 2 группы с умеренным снижением перфузии. Количество сегментов с выраженным снижением перфузии (4 группа) достоверно не изменилось на всех сроках наблюдения. При сегментарном анализе функции миокарда ЛЖ для оценки выраженности региональных нарушений систолического утолщения использовали 4-х-балльную шкалу.

В группе АКШ+ЮрЛеон в дооперационном исследовании 571 (57,1%) сегмент был нормокинетичным при нагрузке, и 589 (58,9%) в покое и 429 (42,9%) – дисфункциональными при нагрузке и 411 (41,1%) в покое. Через 1 год после лечения нормокинетичными стали 684 (68,4%) при нагрузке и 741 (74,1%) в покое, а количество дисфункциональных сегментов уменьшилось до 316 (31,6%) сегментов при нагрузке и 259 (25,9%) в покое.

В группе АКШ+ТМЛР при нагрузке и в покое нормокинетичными были 713 (56,6%) и 736 (58,4%), а дисфункциональными 547 (43,4%) и 524 (41,6%), соответственно. К 12 месяцам после реваскуляризации количество нормокинетичных сегментов увеличилось до 825 (65,4%) при нагрузке и до

858 (68,1%) в покое, а число дисфункциональных сегментов при нагрузке и в покое уменьшилось до 435 (34,6%) и 402 (31,9%), соответственно.

В группе АКШ+ТМЛР+АФ количество дисфункциональных сегментов при нагрузке к году после вмешательства уменьшилось с 324 (45%) до 220 (30,6%), в покое с 306 (42,4%) до 194 (26,9%). Число нормокинетичных сегментов при нагрузке после операции увеличилось до 500 (69,4%), в покое до 526 (73,1%).

В группе изолированного АКШ также отмечалось увеличение нормокинетичных с 469 (58,6%) до 531 (66,3%) и уменьшение количества дисфункциональных сегментов с 331 (41,4%) до 269 (33,7%) при нагрузке, и в покое - с 506 (63,3%) до 561 (70,1%) – нормокинетичные сегменты, с 294 (36,7%) до 239 (29,9%) – дисфункциональные сегменты. Таким образом, комплексная оценка перфузии и функции миокарда при синхро-ОФЭКТ у пациентов с гибернированным миокардом, подтверждает статистически значимое улучшение кровоснабжения и восстановление функции после сочетания прямой реваскуляризации с методиками стимуляции ангиогенеза по сравнению с изолированным проведением КШ.

Применение интегрированных вмешательств у пациентов с диффузным поражением КА улучшение перфузии по данным радионуклидной томографии миокарда приводит к уменьшению сегментов с гибернированным миокардом, а в последующем и к полному восстановлению и достоверному увеличению количества нормально функционирующих сегментов и, как следствие, улучшению качества жизни таких пациентов. Синхро-ОФЭКТ зарекомендовал себя как необходимый и доступный метод в диагностике различных состояний миокарда, позволяющий дифференцировать жизнеспособный миокард и необратимые рубцовые изменения при отборе пациентов на операции по реваскуляризации, в том числе и с применением гибридных методик.

Поскольку наличие жизнеспособного гибернированного миокарда в постинфарктной зоне является одним из основных критериев при

планировании больных ИБС на оперативное вмешательство следующим этапом мы проанализировали дооперационные и послеоперационные полярные диаграммы ЛЖ зарегистрированные только в покое. Для более детального анализа все дисфункциональные сегменты в зависимости от степени захвата перфузионного индикатора были классифицированы в 5 групп с анализом различных типов перфузионно-функционального соотношения.

Таким образом, сократимость существенно возросла только при II типе ПФС соотношения. 632 (66,5%) сегмента с умеренным или выраженным снижением перфузии (группы 1 - 4) в сочетании с умеренным снижением регионального систолического утолщения и расцененные до операции, как гибернированные, улучшили свой функциональный статус после реваскуляризации на 1 балл и более ($p < 0,05$). Из 98 сегментов с I типом ПФС (выраженное снижение перфузии в сочетании с отсутствием функциональной активности) ни один сегмент достоверно не улучшил свою сократимость ($p = NS$) после операции.

Из 487 сегментов с III промежуточным типом ПФС (умеренное или выраженное снижение перфузии в сочетании с выраженным снижением функциональной активности) только в 83 (17,1%) сегментах регистрировалось улучшение функции на 1 балл и более ($p < 0,05$). Таким образом, значимое улучшение функционального статуса, вплоть до полного восстановления функции, отмечалось лишь в сегментах с накоплением препарата свыше 50%. При накоплении препарата менее 30% функционального улучшения не было выявлено ни в одном сегменте. В миокардиальных сегментах с накоплением индикатора от 31% до 40% количество сегментов составило всего 6,2%. В так называемой, «пограничной группе» с накоплением от 41 до 50% потенциал улучшения функции составил менее 25%, т.е. фактически улучшился только один из 4-х сегментов.

В завершении следует отметить, что, своевременная оценка распространенности зон гибернации у больных ИБС с дисфункцией ЛЖ чрезвычайно важна при прогнозировании улучшения функции ЛЖ после реваскуляризации включая, вмешательства с применением не прямых методов ревакуляризации миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пути преодоления ИБС до сих пор в государственных программах здравоохранения остаются задачами первостепенной значимости. Несмотря на достигнутые успехи в лечении данной патологии и применении различных хирургических методов, таких как АКШ и чрескожные вмешательства, в последние годы кардиохирургам все чаще приходится сталкиваться с осложненными формами ИБС. Тяжелые диффузные изменения венечных артерий не позволяет рассчитывать на удовлетворительные результаты, как при эндоваскулярных вмешательствах, так и при открытых операциях на сердце, поскольку риск повторных вмешательств увеличивается.

Для решения этих задач необходимо было разработать и внедрить в практику новые методики с использованием стимулирования неоангиогенеза в зонах диффузных изменений КА. В последнее время применяется несколько технологий в лечении таких больных – это хирургическая стимуляция экстракардиальной васкуляризации, стволовые клетки, терапевтический неоангиогенез, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация.

Суть ТМЛР заключается в создании с помощью лазера от эпикарда до эндокарда ЛЖ транмуральных каналов. Клинический опыт сочетания АКШ и ТМЛР свидетельствует о благоприятном эффекте применения данной методики, что было доказано с помощью клинических и инструментальных методов диагностики.

На сегодняшний день доказана и эффективность сочетания АКШ+ТМЛР и АФ. В зонах воздействия инициируется процесс ангиогенеза, приводящий к улучшению кровоснабжения данных участков.

АКШ, дополненное методикой ЮрЛеон, продемонстрировало свою клиническую эффективность. Отмечено улучшение клинической картины и перфузии миокарда, восстановление жизнеспособного миокарда, увеличение ФВ ЛЖ.

В данной работе одним из методов в комплексной оценке результатов реваскуляризации была применена перфузионная ОФЭКТ миокарда ЛЖ, которая позволила одномоментно оценивать нарушение и/или восстановление миокарда после операции на уровне микроциркуляции.

В литературе есть указания на высокую чувствительность и специфичность данной методики в диагностики исходных нарушений венозного кровотока, что позволяет использовать ее при оценке степени нарушения перфузии до операции и для динамического наблюдения восстановления жизнеспособного (гибернированного) миокарда после лечения. Поэтому применение радионуклидных методов становится возможным у пациентов ИБС с тяжелым многососудистым поражением и диффузными изменениями венечных артерий для оценки исходного состояния перфузии и функции миокарда ЛЖ и для оценки результатов оперативного лечения с использованием не прямых методов реваскуляризации.

В связи с этим мы поставили перед собой цель – улучшить результаты хирургического лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла путем применения радионуклидных методов диагностики.

В исследование вошли 189 пациентов ИБС, которые были обследованы исходно (до операции), через 10 – 14 суток, 6 и 12 месяцев после хирургического лечения. С использованием перфузионной ОФЭКТ миокарда ЛЖ было выполнено 1323 исследования.

Все больные были разделены на 4 группы в зависимости от типа хирургического пособия. Первые три группы составили пациенты, у которых коронарное шунтирование было дополнено непрямыми методами реваскуляризации: 50 пациентов, которым было выполнено АКШ в сочетании с методикой ЮрЛеон были включены в I группу; 63 больных вошли во II группу – АКШ в сочетании с ТМЛР; 36 пациентов составили III группу - АКШ в сочетании ТМЛР и интрамиокардиальным введением

ангиогенного фактора (АФ) α -ECGF и 40 больных были отнесены к контрольной (IV группе) изолированного коронарного шунтирования.

Статистически значимых различий по клиническим данным между группами пациентов выявлено не было. Все (100%) больных были отнесены к III и IV ФК стенокардии и низкой переносимостью нагрузок. По данным коронароангиографии у всей когорты пациентов было выявлено многососудистое поражение венечных артерий с диффузными изменениями, артерии малого диаметра и сочетания таких изменений.

По результатам обследования к году после операции ФК стенокардии статистически значимо снизился во всех группах. Наиболее значимо ($p < 0,05$) ФК стенокардии изменился у пациентов после АКШ в сочетании с интегрированными методами реваскуляризации миокарда по сравнению с контрольной группой.

Статистически значимое снижение суточной потребности в нитроглицерине отмечено во всех группах ($p < 0,05$). Значимые достоверные различия были выявлены только в сравнении с группой изолированного АКШ. В группах АКШ в сочетании с альтернативными технологиями статистически значимых различий зарегистрировано не было.

Систолическая функция ЛЖ достоверно улучшилась во всех группах. Менее выраженное увеличение ФВ ЛЖ отмечалось в группах АКШ+ТМЛР и изолированного АКШ.

Достоверные ($p < 0,05$) различия в пороге толерантности к нагрузкам между группами были выявлены только с контрольной (IV) группой.

Количество баллов (анкеты SF-36), отражающее психоэмоциональное состояние пациентов к 12 месяцам после вмешательства постоянно увеличивалось без статистически значимых различий между пациентами всех групп.

В контрольной IV группе пациентов (изолированное АКШ) к году после вмешательства количество баллов, отражающее физическую

активность, снизилось без статистически значимых различий между группами пациентов.

Исходя из задач исследования, основной акцент в работе мы сделали на комплексной оценке перфузии и регионального систолического утолщения по данным синхронизированной с ЭКГ однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с ^{99m}Tc -технетрилом исходно и в различные сроки после операции.

Для определения показаний к инвазивной реваскуляризации одним из основных критериев является наличие жизнеспособного (гибернированного) миокарда в постинфарктной зоне. Мы проанализировали возможность его диагностики на предоперационном этапе с целью подтверждения наличия жизнеспособного миокарда и прогнозирования степени восстановления функции ЛЖ после оперативного вмешательства. С этой целью план оперативного пособия наносился на данные сцинтиграфии (сегментарные полярные диаграммы), совмещенные с результатами коронароангиографии - коронаро-сцинтиграфические схемы, что позволило оценить изменения, происходящие в каждом конкретном миокардиальном сегменте после вмешательства и оценить динамику перфузионных параметров миокарда ЛЖ.

Перфузионные данные и функциональные показатели, полученные до операции, были сопоставлены с после операционными результатами по ряду параметров:

- динамика объема гипоперфузируемой зоны (площадь ДП);
- изменение величины объема гипоперфузируемой зоны при исследовании с функциональными пробами и в покое;
- динамика перфузионных показателей по сегментам после лечения (сегментарная оценка);
- динамика показателей СУМ после операций (региональное систолическое утолщение);
- динамика нормально перфузируемых сегментов и сегментов с различной степенью нарушения перфузии.

Через 12 месяцев наблюдения выявлено улучшение перфузии ЛЖ как у пациентов, которым было выполнено изолированное АКШ, так и у больных, перенесших АКШ с непрямой реваскуляризацией миокарда, но сочетанные вмешательства показали более выраженное улучшение перфузионных показателей. При нагрузках улучшение перфузии носит более значимый характер, поскольку говорит об уменьшении зон стресс-индуцированных нарушений перфузии.

Комплексный анализ показателей перфузии и регионального систолического утолщения показал, что достоверное и наиболее выраженное улучшение перфузии было выявлено в зонах с жизнеспособным миокардом, т.е. в сегментах с перфузионными показателями 50 – 74% и 30 – 49% от максимального. Наиболее выраженная положительная динамика была у пациентов, которым выполнялась интегрированная реваскуляризация миокарда ЛЖ. Согласно результатам исследования, к году наблюдения у пациентов после альтернативных технологий зоны гипоперфузии уменьшились на 69,9% при исследовании с функциональными пробами и на 62,8% в покое по сравнению с группой изолированного АКШ. В контрольной группе ДП в среднем уменьшились на 59,3% и 49,6%, соответственно.

При сравнении перфузионных показателей и сократимости миокарда ЛЖ в динамике достоверное улучшение перфузии и функции было выявлено у всех больных всех 4 групп, включая контрольную. Однако эти изменения были наиболее выраженными в группах при сочетанных вмешательствах при сравнении с контрольной группой на всех сроках наблюдения. Анализ регионального систолического утолщения также показал эффективность применения комбинированных методов лечения по сравнению с изолированным АКШ. Количество нормально перфузируемых сегментов у пациентов с применением альтернативных технологий к году после лечения увеличивались, в контрольной группе было отмечено недостоверное уменьшение количества нормально перфузируемых сегментов к 12 месяцам.

Для диагностики наличия жизнеспособного гибернированного миокарда в постинфарктной зоне и прогнозирования его восстановления после лечения были проанализированы 3 типа перфузионно-функционального соотношения в миокардиальных сегментах.

К году после лечения статистически значимо сократительная способность миокарда ЛЖ увеличилась только при II типе ПФС. При этом типе ПФС 632 (66,5%) миокардиальных сегмента после реваскуляризации улучшили свое функциональное состояние минимум на 1 балл. При I типе ПФС ни один сегмент не показал статистически значимого улучшения накопления РФП и функциональной активности. При III (промежуточном) типе ПФС только 17,1% улучшили свой функциональный статус при этом сегменты III типа ПФС, показавшие статистическое значимое улучшение после реваскуляризации, имели уровень накопления РФП не менее 50%.

Таким образом, вышеизложенные данные говорят о том, что у пациентов ИБС с диффузным поражением коронарного русла и невозможностью прямого восстановления кровотока в КА показано выполнение АКШ в сочетании с непрямыми методами реваскуляризации миокарда для достижения максимально полной реваскуляризации и улучшения кровоснабжения миокарда, в отличие от изолированного АКШ.

ВЫВОДЫ

1. Анализ данных радионуклидной диагностики состояния миокарда ЛЖ свидетельствует о высокой эффективности операции АКШ в сочетании с методикой ЮрЛеон: улучшение показателей перфузии и регионального систолического утолщения миокарда ЛЖ регистрировалось на всех сроках наблюдения. К году после лечения ДП при нагрузке уменьшился на 80,5%, в покое на 72,6% ($p<0,05$). Количество нормокинетических сегментов увеличилось ($p<0,05$) на 19,8% (нагрузка) и на 25,8% (покой). Этот эффект улучшения перфузии и функции миокарда ЛЖ у пациентов с диффузным поражением коронарного русла определяется состоявшейся экстракардиальной васкуляризацией сердца.

2. У пациентов после АКШ+ТМЛР показатели перфузии и функции улучшились в ранние и отдаленные сроки наблюдения. ДП к 12 месяцам после лечения уменьшился при нагрузке и в покое на 64,4% и на 52,4%, соответственно; число нормокинетических сегментов выросло на 15,7% при нагрузке и на 16,6% в покое ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о достоверной эффективности данного вида вмешательства и вкладе ТМЛР в общую перфузию и функцию миокарда ЛЖ.

3. Комплексный анализ перфузии и функции миокарда ЛЖ с помощью синхро-ОФЭКТ до и после оперативного вмешательства в группе больных после АКШ+ТМЛР+АФ свидетельствует о значимом улучшении перфузии и функции миокарда ЛЖ на всех сроках наблюдения. ДП при нагрузке уменьшился на 77,1%, количество нормально сокращающихся сегментов увеличилось на 26,2%, в покое - на 69,2% и на 27,1%, соответственно ($p<0,05$).

4. Сравнительный анализ эффективности альтернативных технологий в сочетании с АКШ с помощью радионуклидных методов достоверно выявил: перфузия и функция миокарда ЛЖ улучшились во всех группах пациентов АКШ в сочетании с непрямыми методами реваскуляризации. Наиболее выраженное, но статистически незначимое

($p=NS$) улучшение перфузионных показателей отмечено в группах АКШ+ЮрЛеон и АКШ+ТМЛР+АФ. В контрольной группе к году после операции перфузия и функция достоверно улучшились ($p<0,05$): ДП при нагрузке уменьшился на 59,2%, в покое - на 49,6%; количество нормокинетичных сегментов увеличилось на 13,2% (нагрузка) и на 10,9% (покой), но эти показатели были достоверно ниже ($p<0,05$) по сравнению с группами после АКШ в сочетании с непрямыми методами реваскуляризации. Полученные данные достоверно доказывают эффективность альтернативных технологий при лечении больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла.

5. Значимое улучшение функции миокарда ЛЖ отмечалось только в сегментах с накоплением РФП свыше 50%. В группах сегментов с накоплением РФП от 41% до 50% функциональный статус улучшился всего в 25% сегментов, с накоплением индикатора от 31% до 40% - только в 6,2% сегментов. При накоплении индикатора менее 30% функциональное улучшение отсутствовало. Сократительная способность миокарда ЛЖ возрастает на 1 балл и более только в сегментах с гибернированным (жизнеспособным) миокардом, что свидетельствует о необходимости его дооперационной диагностики с целью прогнозирования восстановления функции ЛЖ после лечения. Полученные данные демонстрируют высокую эффективность метода синхро-ОФЭКТ на дооперационном этапе при отборе пациентов на операцию, планировании объема и тактики хирургического лечения и оценки его результатов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ИБС с диффузным поражением венечного русла целесообразно дополнять АКШ непрямыми методами реваскуляризации миокарда.

2. Для адекватной оценки эффективности и вклада в общую перфузию и функцию миокарда не прямых методов реваскуляризации всем больным ИБС с диффузным поражением КА целесообразно проводить комплексную оценку перфузии и функции миокарда исходно, в ранние (до 1 месяца) и отдаленные (6 и 12 месяцев) сроки после лечения.

3. При планировании пациентов на хирургическую реваскуляризацию в сочетании с альтернативными технологиями с целью прогнозирования улучшения/восстановления функции миокарда ЛЖ необходимо проводить синхро-ОФЭКТ миокарда ЛЖ до операции для дифференциальной диагностики жизнеспособного гибернированного миокарда в постинфарктной зоне и определения его объема.

4. У пациентов с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом при наличии в постинфарктной зоне 3-х и более (более 15% от площади миокарда ЛЖ) гибернированных миокардиальных сегментов, с целью восстановления сократительной способности миокарда выполнение хирургической реваскуляризации целесообразно.

5. У пациентов с ИБС с постинфарктным кардиосклерозом при наличии зоны необратимых рубцовых изменений более 25% от площади миокарда ЛЖ необходимо принимать решение о возможности оперативного лечения или консервативной терапии с учетом зоны поражения и данных КАГ.

6. Для оценки эффективности оперативного лечения и динамического наблюдения за состоянием кровоснабжения миокарда с оценкой его функции применение синхро-ОФЭКТ целесообразно проводить на разных сроках после хирургической реваскуляризации: до 3 месяцев (в раннем послеоперационном периоде) – для объективности реваскуляризации,

диагностики интра- и ранних послеоперационных осложнений; через 12 месяцев и более (в отделенном послеоперационном периоде) – для оценки эффективности оперативного лечения, объективизации стресс-индуцированной ишемии, обусловленной прогрессированием атеросклероза, функциональной состоятельности коронарных шунтов и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Андреев А.В., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Зайковский В.Ю., Мукимов Ш.Д. Коронарное шунтирование при диффузном поражении коронарных артерий: использование аутоартериальных трансплантатов // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С. 5-10.
2. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Ядерная кардиология. – М.: Издательство ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 2021.
3. Беришвили И.И., Сигаев И.Ю., Хелимский А.А. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация миокарда // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1998. – Т. 6. – С.49-53.
4. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Беришвили И.И., Вахромеева М.Н., Деревянко Е.П., Екаева И.В., Катунина Т.А., Ключева А.Ф., Трифонова Т.А. Оценка эффективности трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации с помощью синхронизированной с электрокардиографией однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронной эмиссионной томографии // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 5. – № 4. – С.105-115.
5. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Вахромеева М.Н., Беришвили И.И. и др. Сегментарная оценка перфузии и функции миокарда левого желудочка по данным синхронизированной с ЭКГ однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -тетрофосмином у больных ишемической болезнью сердца после трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с аортокоронарным шунтированием // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 2. – С.54-67.
6. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Вахромеева М.Н., Беришвили И.И. Синхронизированная с ЭКГ однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ^{99m}Tc -тетрофосмином в оценке результатов трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с

аортокоронарным шунтированием // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 2. – 44-54.

7. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Вахромеева М.Н. и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ^{201}Tl в оценке результатов трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с аортокоронарным шунтированием // Анналы хирургии. – 2002. – Т. 3. – С.37-46.

8. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Вахромеева М.Н. и др. Позитронная эмиссионная томография ЛЖ при оценке результатов трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации (ТМЛР) // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2003. – Т. 6. – С.49.

9. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Асланиди И.П., Вахромеева М.Н. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация: перфузия, функция и метаболизм миокарда. – М.: Издательство ФГБУ НМИЦ ССХ ИМ. А.Н.Бакулева Минздрава России, 2004.

10. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Бузиашвили Ю.И., В.И.Июшина и др. Клинические результаты трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с аортокоронарным шунтирование в сроки до трех лет // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 2. – С.36-44.

11. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Бузиашвили Ю.И. и др. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация в сочетании с аортокоронарным шунтирование в лечении больных ишемической болезнью сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001. – Т. 2. – С.17-24.

12. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Бузиашвили Ю.И., Сигаев И.Ю. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация. – М.:Издательство ФГБУ НМИЦ ССХ ИМ. А.Н.Бакулева Минздрава России, 2001.

13. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Вахромеева М.Н. и др. Сцинтиграфическая оценка (с ^{201}Tl) результатов трансмиокардиальной

лазерной реваскуляризации // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1999. – Т. 6. – С.50-55.

14. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю. Реваскуляризация миокарда: меняющиеся подходы и пути развития // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1999. – Т. 6. – С.102-112.

15. Бокерия Л.А., Борисов К.В., Бузиашвили Ю.И., и др. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация миокарда у пациентов с рецидивом стенокардии после операции аортокоронарного шунтирования // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2002. – Т.3. – С.40-47.

16. Бокерия Л.А., Вахромеева М.Н., Асланиди И.П., Беришвили И.И. и др. Возможности методов ядерной диагностики в дифференциации жизнеспособного миокарда у больных ишемической болезнью сердца, планирующих на трансмиокардиальную лазерную реваскуляризацию // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 4. – С.13-24.

17. Бокерия Л.А., Георгиев Г.П., Голухова Е.З., и др. Возможности использования генных и клеточных технологий для лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 5. – № 3. – С.19-38.

18. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Еремеева М.В. и др. Первый опыт клинического применения терапевтического ангиогенеза с использованием гена VEGF165 человека // Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 5. – № 4. – С.134-142.

19. Бокерия Л.А., Донаканян С.А. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация – состояние проблемы // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2019. – Т. 20. – № 2. – С.88-99.

20. Бокерия Л.А. Здоровье России: Атлас. Выпуск XV. – М.: Общероссийская общественная организация «Лига здоровья нации», 2019.

21. Бокерия Л.А. Об итогах научно-исследовательских работ за 2001 год // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2002. – Т. 10. – С.14-17.

22. Бокерия Л.А., Панченко В.Я., Беришвили И.И., Бузиашвили Ю.И., Сигаев И.Ю., Васильцов В.В., Асланиди И.П., Вахромеева М.Н. и др. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация: опыт 230 операций // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – Т.1. – № 11. – С.5-10.

23. Бокерия Л.А., Пя Ю.В., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. и др. Определение дооперационных и интраоперационных предикторов эффективности хирургической реваскуляризации миокарда при диффузном поражении передней межжелудочковой ветви // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2002. – Т. 3. – № 7. – С. 20-26.

24. Бокерия Л.А., Пя Ю.В., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. и др. Хирургическая реваскуляризация миокарда при диффузном поражении передней межжелудочковой ветви // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2002. – Т. 3. – С.43-46.

25. Борщев Г.Г. Комплексная реваскуляризация миокарда со стимуляцией экстракардиального ангиогенеза у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла. Дисс. ... мед. наук. – Москва; 2019.

26. Борщев Г.Г., Миминошвили Л.Г., Зайниддинов Ф.А., Катков А.А., Ульбашев Д.С. Сравнительная оценка результатов коронарного шунтирования в сочетании с методом экстракардиальной реваскуляризации миокарда у пациентов с диффузным поражением венечного русла // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т. 19. – № 2. – С.19-25.

27. Бочков П.Н., Константинов Б.А., Гавриленко А.В. Генно-инженерные технологии в лечении хронической ишемии нижних конечностей // Вестник РАМН. – 2006. – Т.10. – С.6-11.

28. Бураковский В.И. Первые шаги. Записки кардиохирурга. – М.: Знание, 1988.

29. Вахрамеева А.Ю. Перфузия и функция миокарда у больных ИБС после хирургического лечения с применением альтернативных технологий. Дисс. ... канд. наук. – Москва; 2008.

30. Вахрамеева М.Н., Вахрамеева, А.Ю. Диагностика гибернированного миокарда с помощью синхронизированной однофотонной эмиссионной томографии у больных с постинфарктными аневризмами левого желудочка // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13. – № 1. – С.108-115.

31. Вахрамеева М.Н. Отбор больных и оценка результатов трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации с помощью методов ядерной медицины: Дисс. ... докт. биол. наук. – Москва; 2003.

32. Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Бочков Н.П. Комплексное лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных индукторов ангиогенеза: ближайшие и отдаленные результаты // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6. – № 3. – С.84–88.

33. Головнева Е.С., Попов Г.К. Экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия при формировании новой сосудистой сети под воздействием высокоинтенсивного лазерного излучения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т.136. – С.624–626.

34. Демидова О.А. Комбинированное лечение хронической ишемии нижних конечностей с использованием ангиогенеза: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2005.

35. Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И. Эндотелиальные прогениторные клетки: происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021 – Т. 36. – № 2. – С.23-29.

36. Жбанов И.В., Шабалкин Б.В. Отдаленные результаты повторного аортокоронарного шунтирования // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2000. – Т.1. – С.35-37.

37. Зайниддинов Ф.А., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С., Степанов Д.В. Становление методов экстракардиальной реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца (история вопроса) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С.101-111.

38. Ишенин Ю.М. Новая методика непрямой реваскуляризации миокарда желудочков сердца в эксперименте. Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии. – Иркутск, 1985.

39. Кнышев Г.В., Фуркало С.Н. и др. Возможности прогностической оценки состояния аортокоронарных трансплантатов и динамики изменений коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1994. – Т. 2. – С.27-30.

40. Колесов В.И. Актовая речь. Прочитана в актовый день 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова 20 октября 1964 г. – Л.: Медицина, 1965.

41. Колесов В.И., Поташов Л.В. Операции на коронарных артериях // Экспериментальная хирургия. – 1965. – № 2. – С.3-8.

42. Курдгелия Т.М., Кислицина О.Н., Базарсадаева Т.С. Внезапная сердечная смерть: эпидемиология, факторы риска и профилактика // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. – № 3. – С.221-227.

43. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Чернявский А.М., Макарова Е.В. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -технетрилом в оценке результатов аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2001. – Т. 1. – С.36-42.

44. Лукашкин М.А. Экспериментальное обоснование и оценка первого опыта применения клинического ангиогенеза с использованием генов VEGF и bFGF: дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2005.

45. Михеев Н.Н. Осложнения стресс-эхокардиографии при диагностике ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2008. – Т. 48. – №1. – С.19-23.
46. Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М. Ишемия миокарда и реваскуляризация сердца. – Новосибирск: Наука, 1980.
47. Персиянов-Дубров И.В., Алехин М.Н., Гогин Г.Е., Глезер М.Г., Сидоренко Б.А. Безопасность стресс-эхокардиографии с динамической нагрузкой и добутамином (опыт 2383 исследований) // Кардиология. – 2003. – Т. 43. – № 4. – С.18-22.
48. Повещенко О.В., Колесников А.П., Ким И.И. Способы выделения и условия культивирования мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека, полученной из различных источников // Сибирский научный медицинский журнал. – 2008. – Т. 5. – С.90-95.
49. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Исследование ПРОГНОЗ ИБС. Новые данные по отдаленному наблюдению // Профилактическая медицина – 2016. – Т. 19. – № 1. – С.30-36.
50. Трифонова Т.А. Оценка перфузии и функции миокарда после различных типов хирургического лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарных артерий с помощью синхронизированной с ЭКГ однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-тетрофосмином: дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2004.
51. Шевченко Ю.Л., Байков В.Ю., Борщев Г.Г., Аблицов А.Ю. Миниинвазивная торакоскопическая техника стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда методом ЮрЛеон при диффузном поражении коронарного русла при ИБС // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17. – № 2. – С.103-106.
52. Шевченко Ю.Л., Березовец И.Г., Попов Л.В. Реваскуляризация миокарда на работающем сердце у больных с сочетанной патологией // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т. 4. – № 3. – С.105.

53. Шевченко Ю.Л., Борисов И.А., Виллер А.Г., Палеев Ф.Н., Колесова М.Б., Стоногин А.В., Блеткин А.Н. Возможности эндоваскулярных технологий в восстановлении кровоснабжения миокарда у больных ИБС с хроническими окклюзиями венечных артерий и рецидивом стенокардии после АКШ // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2003. – Т. 4. – № 11. – С.223.

54. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Байков В.Ю. Повторное коронарное шунтирование в сочетании с непрямой реваскуляризацией миокарда: методика ЮрЛеон на работающем сердце из левосторонней миниторакотомии // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17. – № 1. – С.116-120.

55. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Вахромеева М.Н., Вахрамеева А.Ю., Ульбашев Д.С., Ермаков Д.Ю. О роли определения количества жизнеспособного миокарда при диффузном поражении коронарного русла // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2024. – Т. 19. – № 2. – С. 89-93.

56. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С., Землянов А.В. Выбор кондуитов в коронарной хирургии // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. – 2019. – Т. 14. – № 197-104.

57. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С. Отдаленные результаты коронарного шунтирования, дополненного хирургической стимуляцией экстракардиальной васкуляризации миокарда, у пациентов с диффузным поражением коронарного русла // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 160-171.

58. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Фомина В.С., Ким К.Ф. Исследование фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИБС, которым выполняется операция коронарного шунтирования // Гены и клетки. – 2019. – Т. 13. – № 4. – С.68-71.

59. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла. –

М.: Изд-во «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова», 2022.

60. Шевченко Ю.Л., Гудымович В.Г., Борщев Г.Г., Мамадалиев Д.М., Халепо О.В., Молотков О.В., Брындин С.В. Применение факторов роста эндотелия и мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани для стимуляции неоангиогенеза при экспериментальном моделировании острого инфаркта миокарда // Смоленский медицинский альманах. 2018. – № 4. – С. 136-139.

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

62. Шевченко Ю.Л., Зайниддинов Ф.А., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С. Качество жизни больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла в разные сроки после АКШ, дополненного методикой ЮрЛеон // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С.30-35.

63. Шевченко Ю.Л., Зайниддинов Ф.А., Ульбашев Д.С. Стимуляция экстракардиальной реваскуляризации при коронарном шунтировании у больных ИБС с диффузным поражением венечного русла // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С.462-472.

64. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А. Имплантация эмбриональных кардиомиоцитов в инвалидный миокард (перспективы заместительной клеточной терапии) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 1999. – Т. 1. – С.94-96.

65. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А. Клеточные технологии в сердечно-сосудистой хирургии. – М.: Медицина, 2005.

66. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Пинаев Г.П. и соавт. Первый опыт имплантации эмбриональных кардиомиоцитов (ЭК) человека в комплексном

лечении больных с ишемической болезнью сердца. IV Всероссийский съезд ССХ. – М., 1998:85.

67. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Пинаев Г.П., Махнев Д.А., Семенова В.Г., Ерохина И.Л. Экспериментальное обоснование возможности имплантации эмбриональных кардиомиоцитов в комплексной терапии миокардиальной слабости // Физиология человека. – 1999. – Т. 25. – № 4. – С.109-117.

68. Шевченко Ю.Л., Мусаев И.А., Борщев Г.Г., Сидоров Р.В. Стратегия минимально достаточной хирургической реваскуляризации при лечении пожилых пациентов с ИБС и сниженной фракцией выброса сердца // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17. – № 2. – С.17-22.

69. Шелковникова Т.А. Визуальный и количественный анализ картины контрастированной низкопольной МРТ миокарда при аортокоронарном шунтировании // Мед. визуализация. – 2011. – №3. – С.16-24.

70. Школьник Е.Л. Оглушенный и гибернированный миокард при ишемической болезни сердца: особенности патогенеза, возможности диагностики, фармакологической и немедикаментозной коррекции: Дисс. ... докт. мед. наук. – Москва; 2011.

71. Шляхто, Е. В. Кардиология: национальное руководство. - 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021.

72. Шурупова И.В. Оценка перфузии и сократительной способности миокарда левого желудочка до и после реваскуляризации у больных ИБС методом ЭКГ-синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -тетрофосмином: дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2003.

73. Afridi I, Grayburn PA, Panza JA, Oh JK, Zoghbi WA, Marwick TH. Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol. 1998;32:921-6.

74. Alexanderson E., Ricalde A., Zeron J. et al. Discordant pattern, visual identification of myocardial viability with PET. *Arch. Cardiol. Mex.* 2006;76(4):347-54.
75. Allen K.B., Dowling R.D., De Rossi A.J. et al. Transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting: a multicenter, blinded, prospective, randomised, control trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000;119:540-549.
76. Allen KB, Mahoney A, Aggarwal S, Davis JR, Thompson E, Pak AF, Heimes J, Michael Borkon A. Transmyocardial revascularization (TMR): current status and future directions. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;34(Suppl 3):330-339.
77. Allen K.B., Shaar C.J. Transmyocardial laser revascularization: surgical experience over view. *Semin. Intervent. Cardiol.* 2000;5:75-81.
78. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(7):1151-8.
79. Altinmakas S, Dağdeviren B, Türkmen M, Gürsürer M, Say B, Tezel T, Ersek B. Usefulness of pulse-wave Doppler tissue sampling and dobutamine stress echocardiography for identification of false positive inferior wall defects in SPECT. *Jpn Heart J.* 2000;41(2):141-52.
80. Altinmakas S, Dagdeviren B, Uyan C, Keser N, Pekta O.; Prediction of viability by pulsed-wave Doppler tissue sampling of asynergic myocardium during low-dose dobutamine challenge. *Int J Cardiol.* 2000;74(2-3):107-13.
81. Alturi P, Panilio C.M, Liao GP et. al. Transmyocardial Revascularization to enhance myocardial vasculogenesis and hemodynamic function *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008;135(2):238-293.
82. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell.* 2019;176(6):1248-1264.

83. Arai AE. The cardiac magnetic resonance approach to assessing myocardial viability. *J Nucl Cardiol*. 2011;18(6):1095–1102.

84. Arjomandi Rad A, Tserioti E, Magouliotis DE, et al. Assessment of Myocardial Viability in Ischemic Cardiomyopathy With Reduced Left Ventricular Function Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Clin Cardiol*. 2024;47(7):e24307. doi:10.1002/clc.24307

85. Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, et al. Predictive value of low dose dobutamine transesophageal echocardiography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recovery of regional left ventricular function after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:60-9.

86. Baer FM, Voth E., Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation*. 1995;91(4):1006-1015.

87. Baffour R, Berman J, Garb JL, Rhee SW, Kaufman J, Friedmann P. Enhanced angiogenesis and growth of collaterals by in vivo administration of recombinant basic fibroblast growth factor in a rabbit model of acute lower limb ischemia: Dose-response effect of basic fibroblast growth factor. *J. Vasc. Surg*. 1992; 16:181-191.

88. Bailey CP, May A, Lemmon WM. Survival after coronary endarterectomy in man. *Journal American Medical Association*. 1957; (164):641-6.

89. Banai S, Jaklitsch MT, Shou M, Lazarous DF, Scheinowitz M, Biro S, et al. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation*. 1994;89:2183-2189.

90. Banai S, Shweiki D, Pinson A, Chandra M, Lazarovici G and Keshet E. Upregulation of vascular endothelial growth factor expression induced by myocardial ischemia: implications for coronary angiogenesis. *Cardiovasc. Res*. 1994;28:1176-1179.

91. Bangalore S, Toklu B, Patel N, Feit F, Stone GW. Newer-generation ultrathin strut drug-eluting stents versus older second-generation thicker strut drug-eluting stents for coronary artery disease. *Circulation*. 2018; (138):2216–26.
92. Barakate MS, Hemli JM, Hugshes CF, et al. Coronary artery bypass grafting (CABG) after initially successful percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a review of 17 years experience. *Eur. J. Cardiothoracic Surg*. 2003;23:179-186.
93. Barbash IM, Chouraqui P, Baron J, Feinberg MS, Etzion S, Tessone A, Miller L, Guetta E, Zipori D, Kedes LH, Kloner RA, and Leor J. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation*. 2003;108:863–868.
94. Bauters C, Asahara T, Zheng LP, Takeshita S, Bunting S, Ferrara N, et al. Physiological assessment of augmented vascularity induced by VEGF in ischemic rabbit hindlimb. *Am. J. Physiol*. 1994;267: H1263-H1271.
95. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, et al. Time course of functional recovery of stunned and hibernating segments after surgical revascularization. *Circulation*. 2001;104(12 Suppl 1):I314-I318.
96. Beanlands RS, Ruddy TD, deKemp RA, et al. Positron emission tomography and recovery following revascularization (PARR-1): the importance of scar and the development of a prediction rule for the degree of recovery of left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(10):1735-1743.
97. Beck CS. The development of a new blood supply to the heart by operation. *Ann Surg*. Nov. 1935;102(5):801-13.
98. Bello D, Shah DJ, Farah GM, Di Luzio S, Parker M, Johnson M.R, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation*. 2003;108(16):1945-1953.
99. Benedetto U, Altman DG, Gerry S, Gray A, Lees B, Pawlaczyk R, Flather M, Taggart DP; Arterial Revascularization Trial Investigators. Pedicled and skeletonized single and bilateral internal thoracic artery grafts and the incidence of

sternal wound complications: Insights from the Arterial Revascularization Trial. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2016; (152):270–276.

100. Bestetti A, Triuzi A, Lomuscio A, et al. Myocardial scintigraphy by the gated SPECT method in coronary disease patients with postischemic stunning. *G. Ital. Cardiol*. 1999;29:143-148.

101. Bockeria L, Berishvili I. Transmyocardial laser revascularization: 10-year experience. Abstracts 56-th ESCVS Meeting Interact. *Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2007;6(suppl.1):S53.

102. Bockeria OL, Petrosyan AD, Shvartz VA, Donakanyan SA, Biniashvili MB, Sokolskaya MA, Ispiryan AY, Bockeria LA. Long-term results of isolated transmyocardial laser revascularization in combination with the intramyocardial autologous bone marrow stem cells injection. *Lasers Med Sci*. 2020;35(5):1111-1117.

103. Bolli R. Why myocardial stunning is clinically important? *Basic Res. Cardiol*. 1998;93:169-72 .

104. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, et.al. Identification of viable miocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1991;21(1): 26-37.

105. Bourdillon P.D, Broderick TM, Sawada SG, et al. Redional wall motion index for infarct and non- infarct regions after reperfusion in acute myocardial infarction: comparison with global wall motion index. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 1989;2:398-408.

106. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66(6):1146-1149.

107. Bridges CR, Horvath KA, Nugent WC, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: transmyocardial laser revascularization. *Ann. Thorac. Surg*. 2004;77:1494-1502.

108. Calafiore A. Coronary revascularization with the radial artery: new interest for an old conduit. *Journal Cardiac Surgery*. 1995;(10):140–146.

109. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol.* 2000;190(3):255-266.
110. Carmeliet P and Collen D. Molecular basis of angiogenesis. Role of VEGF and VE-cadherin. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2000;902:249-262.
111. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertsenstein M, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* .1996;380:435-439.
112. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat. Med.* 2000;6:389-395.
113. Carrel A. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and Heart. *Annals. Surgery.* 1910;52(1):83–95
114. Carson P, Wertheimer J, Miller A, et al. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. *JACC Heart Fail.* 2013;1(5):400-408.
115. Celletti FL, Waugh JM, Amabile PG, Brendolan A, Hilfiker PR and Dake MD. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nat. Med.* 2001;7:425-429.
116. Chatterjee K, Swan HJ, Parmley WW, Sustaita H, Marcus HS, Matloff J. Influence of direct myocardial revascularization on left ventricular asynergy and function in patients with coronary heart disease. With and without previous myocardial infarction. *Circulation.* 1973;47(2):276-86
117. De Muinck E, Simons M. Re-evaluating neovascularization. *J. Mol Cell Cardiol.*2004;36:25-32.
118. De Vincentis G, Frantellizzi V. The 123I-mIBG heart/mediastinum ratio: Moving from 2D to 3D imaging. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(6):2578-2580.
119. Demikhov V. Experimental transplantation of vital organs. Authorized translation from the Russian by Basil Haigh. New York: Consultant's Bureau, 1962.

120. Diamond GA, Forrester JS, deLuz PL, Wyatt HL, Swan HJ. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J.* 1978;95(2):204-9.
121. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop D, and Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315–7.
122. Dor V. Post myocardial infarction left ventricular dysfunction – assessment and follow up of patients undergoing surgical ventricular restoration by the endoventricular patchplasty. *Indian Heart J.* 2013;65(3):357–358.
123. Du Toit J, Opie .H. Modulation of severity of reperfusion stunning in the isolated rat heart by agents altering calcium flux at onset of reperfusion. *Circ. Res.* 1992;70: 960-967.
124. Duncan AM, O’Sullivan CA, Car-White GS, et al. Long-axis electromechanics during dobutamine stress in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Heart* 2001; 86:397-404.
125. Dzau VJ, Mann MJ, Ehsan A, Gries DP. Gene therapy and genomic strategies for cardiovascular surgery: the emergine field of surgiomics. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:206-216
126. Effler DB. Chapter 1: History. In: Green GE, Singh RN, Sosa JA. *Surgical Revascularization of the Heart: The Internal Thoracic Arteries.* Tokyo: Igaku-Shoin; 1991:1-17
127. Elsasser A, Muller KD, Skwarwa W, Bode C, Kubler W, Vogt AM. Severe energy deprivation of human hibernating myocardium as possible common pathomechanism of contractile dysfunction, structural degeneration and cell death. *JACC.* 2002;39(7):1189-11198.
128. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, O’Shea K S, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature.* 1996;380:439-442

129. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Meta-analysis of cell therapy trials for patients with heart failure. *Circ Res.* 2015;116(8):1361-1377.
130. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science.* 1987;235: 442-7.
131. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:1021-1028.
132. Fuchs S, Dib N, Cohen BM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, pilot study of the safety and feasibility of catheter-based intramyocardial injection of AdVEGF121 in patients with refractory advanced coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68(3):372-378.
133. Fuchs S, Vodovotz Y, Leon MB, Kornovski R. Laser myocardial revascularization enhances expression of angiogenic cytokines in a porcine model of chronic ischemia. *J. Thorac Coll Cardiol.* 1999;33:342A
134. Fujii H, Ohashi H, Tsutsumi Y, et al. Radionuclide study of mid-term left ventricular function after endoventricular circular patch plasty. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004;26(1):125-128.
135. Gao Y, Lecker S, Post MJ, Hietaranta AJ, Li J, Volk R, et al. Inhibition of ubiquitin-proteasome pathway-mediated IkappaBalpha degradation by a naturally occurring antibacterial peptide. *J. Clin. Invest.* 2000;106:439-448.
136. Garbern JC, Lee RT. Heart regeneration: 20 years of progress and renewed optimism. *Dev Cell.* 2022;57(4):424-439.
137. Gebker R, et al. Diagnostic performance of myocardial perfusion MR at 3 T in patients with coronary artery disease. *Radiology.* 2008;247(1):57-63.
138. Germano G, Kavanagh P, Berman D, et al. An automatic approach to the analysis, quantitation and review of perfusion and function from myocardial perfusion SPECT imaging. *Intern. J. Card. Im.* 1997;13:337-346.
139. Germano G, Kiat H, Kavanagh B, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J. Nucl.Med.* 1995;36:2138-2147.

140. Gille J, Khalik M, Konig V and Kaufmann R. Hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) induces vascular permeability factor (VPF/VEGF) expression by cultured keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1998;3:1160-1165.
141. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, Penny W, Brinker J, Marmur JD, et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris. *Circulation.* 2002;105:1291-1297.
142. Gulbins H, Meiser BM., Reichenspurner H, and Reichart B. Cell transplantation – a potential therapy for cardiac repair in the future? *Heart Surg Forum.* 2002;5(4):E28–34.
143. Guleserian KJ, Maniar HS, Camillo CJ, Bailey MS, Damiano RJ Jr, Moon MR. Quality of life and survival after transmyocardial laser revascularization with the holmium:YAG laser. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jun;75(6):1842-7
144. Haas F, Augustin N, Holper K, et al. Time course and extent of improvement of dysfunctioning myocardium in patients with coronary artery disease and severely depressed left ventricular function after revascularization: correlation with positron emission tomographic findings. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(6):1927-1934.
145. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico J.A, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(6):535-543.
146. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003;107(23):2900-2907.

147. Hamaway A, Lee L, Crystal R, et al. Cardiac angiogenesis and gene therapy: a strategy for myocardial revascularization. *Curr Opin Cardiol.* 1999;14:515-522.
148. Hammond HK, McKimman MD. Angiogenic gene therapy for heart disease: A review of animal studies and clinical trials. *Cardiovasc. Res.* 2001;49:561-567.
149. Harada K, Grossman W, Friedman M, Edelman ER, Prasad PV, Keighley C S, et al. Basic fibroblast growth factor improves myocardial function in chronically ischemic porcine hearts. *J. Clin. Invest.* 1994;94:623-630.
150. Haynesworth SE, Baber MA and Caplan AI. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells in vitro: effects of dexamethasone and IL-1 alpha. *J Cell Physiol.* 1996;166(3):585–592.
151. Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: part 1: the evolution over the first 50 years. *European Heart Journal.* 2013; (34):2862–2872.
152. Hearse JD. Myocardial ischemia: can we agree on a definition for the 21st century? *Cardiovascular Res.* 1994;28:173 7-1744.
153. Hedman M, et al. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and instent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). *Circulation.* 2003;107:2677-2683.
154. Heilmann C, Attmann T, von Samson P, Gobel H, Marme D, Beyersdorf F, Lutter G. Transmyocardial laser revascularization combined with vascular endothelial growth factor (VEGF 121) gene therapy for chronic myocardial ischemia –do the effects really add up? *Eur J Cardio Thorac Surg.* 2003;23:74-80.
155. Hellstrom M, Gerhardt H, Kalen M, Li X, Eriksson U, Wolburg H, et al. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis. *J. Cell. Biol.* 2001;153:543-553.

156. Henry T, Annex B, Azrin M, McKendall G, Willerson J, Hendel R, et al. Final results of the VIVA trial of rhVEGF human therapeutic angiogenesis. *Circulation*. 1999;100:1-476.
157. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, Lopez JJ, Giordano FJ, Shah PK, Willerson JT, Benza RL, Berman DS, et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation*. 2003;107:1359–1365.
158. Heupler S, Mehta R, Lobo A, Leung D, Marwick TH. Prognostic implications of exercise echocardiography in women with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:414-20.
159. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, et al. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest*. 1975;56:978-985.
160. Higuchi T, Taki J, Nakajima K, et al. Assessment of global and septal function after uncomplicated coronary artery bypass surgery by gated myocardial SPECT. Congress of the European association of nuclear medicine. *Europ. J. Nucl. Med*. 1999;26:961.OS-1.
161. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Alexander KP, Senior R, Boden WE, Stone GW, Goodman SG, Lopes RD, Lopez-Sendon J, White HD, Maggioni AP, Shaw LJ, Min JK, Picard MH, Berman DS, Chaitman BR, Mark DB, Spertus JA, Cyr DD, Bhargava B, Ruzyllo W, Wander GS, Chernyavskiy AM, Rosenberg YD, Maron DJ. ISCHEMIA Research Group. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):273-286.
162. Hoffman R, Lethen H, Marwick T et al. Standardized guidelines for the interpretation of dobutamine echocardiography reduce inter-institutional variance in interpretation. *Am J Cardiol* 1998; 82:1520-4.
163. Hoffman R, Marwick TH, Poldermans D et al. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in

interpretation of dobutamin stress echocardiograms European Heart Journal. 2002;23:821-829.

164. Horn HR, Teichholz LE, Cohn PF, Herman MV, Gorlin R. Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by an inotropic catecholamine. The epinephrine ventriculogram. Circulation. 1974;49(6):1063-71.

165. Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, et al. Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization as sole therapy for end-state coronary artery disease. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997;113(4):645-654.

166. Hovarth KA, Belkind N, Wu I, et al. Functional comparison of transmyocardial laser revascularization by mechanical and laser means. Ann. Thorac. Surg. 2001;72: 1997-2002.

167. Hueb W, Lopes N, Gersh B.J, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. Circulation. 2010;122(10):949-57.

168. Hughes C, Biswas SS, Yin B, et al. A comparison of mechanical and laser transmyocardial revascularization for induction of angiogenesis and arteriogenesis in chronically ischemic myocardium. JACC. 2002;39(7):1220-1228.

169. Hughes GC, Abdel-Aleem S, Biswas SS, et al. Transmyocardial laser revascularization: experimental and clinical results. Can. J. Cardiol. 1999;15:797-806.

170. Hughes GC, Biswas SS, Yin B, Coleman RE, et al. Therapeutic Angiogenesis in Chronically Ischemic Porcine Myocardium: Comparative Effects of bFGF and VEGF. Ann Thorac Surg. 2004;77:812-8.

171. Hughes GC, Donovan CL, Lowe JE, Landolfo KP. Combined TMR and Mitral Valve Replacement via Left Thoracotomy. Ann. Thorac. Surg. 1998;65(4):1141-1142.

172. Hughes GC., Kypson AP, St.Luis JD, Annex BN, Yin B, Biswas SS, Coleman RE., de Grado TR, Donovan CL, Landolfo KP, Lowe JE. Induction of angiogenesis after TMR: a comparison of holmium:YAG, CO₂, and eximer laser. *Ann Thorac. Surg.* 2000;70:504-509.
173. Hundson CL, Moritz AK, Wearn JT. The extracardiac anastomoses of the coronary arteries. *J. exp. Med.* 1932;4:919-925
174. Ikonomidis I, Athanassopoulos G, Karatasakis G, et al. Dispersion of ventricular repolarization is determined by the presence of myocardial viability in patients with old myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2000;21:446-456.
175. Isner J. Angiogenesis for revascularization of ischaemic tissues. *Eur Heart J.* 1997;18:1-2.
176. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(20):2212-2221.
177. Jamal F, Kukulski T, Sutherland GR, Weidemann F, D'hooge J, Bijmens B, Derumeaux G. Can changes in systolic longitudinal deformation quantify regional myocardial function after an acute infarction? An ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(7):723-30.
178. Joao I, Cotrim C, do Rosario L, Duarte JA, Freire G, Fazendas P, de Oliveira L.M., Carrageta M. Complications in stress echocardiography. *Rev Port Cardiol* 2002;21(7-8):871-81.
179. Jones EL, Craver JM, Guyton RA, Bone DK, Hatcher CR. Jr Riechwald N. Importance of complete revascularization in performance of the coronary bypass operation. *Am J Cardiol.* 1983;51(1):7-12.
180. Kawai T, Yamada T, Tamaki S, et al. Usefulness of cardiac meta-iodobenzylguanidine imaging to identify patients with chronic heart failure and left ventricular ejection fraction <35% at low risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 2015;115(11):1549-1554.

181. Khurana R, Simons M. Insights from Angiogenesis Trials Using Fibroblast Growth Factor for Advanced Arteriosclerotic Disease. *Trends Cardiovasc Med* 2003;13:116-122.
182. Kim RJ, Hillenbrand HB, Judd RM. Evaluation of myocardial viability by MRI. *Herz*. 2000;25(4):417-430.
183. Kloner RA, Allen J., Cox TA, et al. Stunning left ventricular myocardium after exercise treadmill testing in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol*. 1991;68:329-334.
184. Kluge R, Lauer B, Stahl F, et al. Changes in myocardial perfusion after catheter-based percutaneous laser revascularization. *Eur. J. Nucl. Med*. 2000;27:1292-1299.
185. Kolesov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1967;54(4):535-44.
186. Konstanty-Kalandyck J, Piątek J, Kędziora A, Bartuś K, Drwila R, Darocha T, Filip G, Kapelak B, Song BH, Sadowski J. Ten-year follow-up after combined coronary artery bypass grafting and transmyocardial laser revascularization in patients with disseminated coronary atherosclerosis. *Lasers Med Sci*. 2018 Sep;33(7):1527-1535. doi: 10.1007/s10103-018-2514-9.
187. Kornowski R, Fuchs S, Leon MB, and Epstein S E. Delivery strategies to achieve therapeutic myocardial angiogenesis. *Circulation*. 2000;101:454-458.
188. Krabatsch T, Schäper F, Leder C, Tülsner J, Thalmann U, Hetzer R. Histological findings after transmyocardial laser revascularization. *J Card Surg*. 1996;11(5):326-331.
189. Krabatsch Th, Modersohn D, Konertz W, Hetzer R. Acute changes in functional and metabolic parameters following transmyocardial laser revascularization: an experimental study. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2000;6(6): 383-388.
190. Laham RJ, Chronos NA, Pike M, Leimbach M, Udelson JE, Peariman JD, et al. Intracoronary basic fibroblast growth factor (FGF-2) in patients with

severe ischemic heart disease: Results of a Phase I open-label dose escalation study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36:2132-2139.

191. Laham RJ, Rezaee M, Post M, Selike FW, Braeckman RA, Hung D, et al. Intracoronary and intravenous administration of basic fibroblast growth factor: Myocardial and tissue distribution. *Drug Metab. Dispos.* 1999;27:821-826.

192. Laham RJ, Sellke FW, Edelman ER, Pearlman JD, Ware JA, Brown DL, et al. Local perivascular delivery of basic fibroblast growth factor in patients undergoing coronary bypass surgery: Results of a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation*, 1999;100:1865-1871.

193. Lansing AM. Transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac. Surg.* 2000;70:1763.

194. Lawrie GM, Morris GC, Jr Silvers A, Wagner WF, Baron AE, Beltangady SS, Glaeser DH, Chapman DW. The influence of residual disease after coronary bypass on the 5-year survival rate of 1274 men with coronary artery disease. *Circulation*. 1982;66(4):717-23.

195. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2022 Mar 15;145(11):e771]. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17.

196. Lee L, Patel SR, Hackett NR. Focal angiogen therapy using transmyocardial delivery of an adenovirus vector coding for vascular endothelial growth factor 121. *Ann. Thorac. Surg.* 2000;69(1):14-24.

197. Leotta E, Patejunas G, Murphy G, et al. Gene therapy with adenovirus-mediated myocardial transfer of vascular endothelial growth factor 121 improves cardiac performance in a pacing model of congestive heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(6):1101-1113.

198. Lertsburapa K, Ahlberg AW, Bateman TM, et al. Independent and incremental prognostic value of left ventricular ejection fraction determined by

stress gated rubidium 82 PET imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(6):745-753.

199. Li J, Post M, Volk R, Gao Y, Li M, Metais C, et al. PR39, a peptide regulator of angiogenesis. *Nat. Med*. 2000;6:49-55.

200. Losordo D, Vale P, Isner J. Gene therapy for myocardial angiogenesis. *Am Heart J*. 1999;138:S132-41.

201. Luo Z, Diaco M, Murohara T, Ferrara N, Isner JM, Symes JF. Vascular Endothelial Growth Factor Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann Thorac. Surg*. 1997;64:993-8

202. Lutter G, Attmann T, Heilmann C, Samson P. The combined use transmyocardial laser revascularization and fibroblastic growth factor enhances perfusion and regional contractility in chronically ischemic porcine hearts. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2002;22:753-761

203. Lutter G, Frey M, Saurbier B, Nitzsche E, Hoegerle S, et al. Treatment strategies in therapy refractory angina pectoris: transmyocardial laser revascularization. *Z. Kardiol*. 1998;87(Suppl 2):199-202.

204. Lutter G, Martin J, von Samson P, Heilmann C, Sarai K, Beyersdorf F. Microperfusion enhancement after TMLR in chronically ischemic porcine hearts. *Cardiovasc. Surg*. 2001;9:281-291

205. Lutter G, Schwarzkopf J, Lutz C, Martin J, Beyersdorf F. Histologic findings of transmyocardial laser channels after 2 h. *Ann Thorac. Surg*. 1998;65:1437-1439.

206. Mack CA, Patel SR, Rosengart TK. Myocardial angiogenesis as a possible mechanism for TMLR efficacy *J.Clin.Laser.Med.Surg*. 1997;15(6):275-279.

207. Madonna R, De Caterina R. Adipose tissue: a new source for cardiovascular repair. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11(2):71–80.

208. Madonna R, Geng YJ, and De Caterina R. Adipose tissue-derived stem cells: characterisation and potencial for cardiovascular repair. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2009;29:1723–1729.

209. Maharaj AS, D'Amore PA. Roles for VEGF in the adult. *Microvasc Res.* 2007;74(2-3):100-113. doi:10.1016/j.mvr.2007.03.004.
210. March RJ, Aranki S, Boyce S, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Fontana G, Frazier OH, Griffith BP, Landolfo KP, Lansing A, Lowe J, Lytle B, Mirhoseini M, Smith C. Improved event free survival following transmyocardial laser revascularization versus medical management in patients with unreconstructed coronary artery disease. American Association for Thoracic Surgery 77th., Annual Meeting, 1997.
211. March RJ. Transmyocardial laser revascularization with the CO2 laser: one year results of a randomized, controlled trial. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999;11: 12-18.
212. Mathison M, Rosengart TK. Heart regeneration: The endothelial cell comes first. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(3):1128-1129. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.09.106
213. McGhie AI, Weyman A. Searching for hibernating myocardium. Time to reevaluate investigative strategies? *Circulation.* 1996;94(11):2685-2688.
214. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455-467.
215. Meluzin J, Cigarroa CG, Brickner E, et al. Dobutamine echocardiography in predicting improvement in global left ventricular systolic function after bypass or angioplasty in patients with healed myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1999;76: 877-886.
216. Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, Schwartz K, Vilquin JT, and Marolleau JP. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet.* 2001;357(9252):279–80.
217. Menasché P, Hagege AA, Vilquin JT, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(7):1078-1083. doi:10.1016/s0735-1097(03)00092-5.

218. Menasché P, Vanneaux V, Hagege A, et al. Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiovascular Progenitors for Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(4):429-438.
219. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, et al. Correlation of pharmacological 99mTc-Sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary stenoses. *Circulation*. 1994;89: 2150-2160.
220. Miranville A, Heeschen C, Sengenès C, Curat CA, Busse R, and Bouloumié A. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue derived stem cells. *Circulation*. 2004;110(3):349–55.
221. Mirhoseini M, Cayton M. Revascularization of the heart by laser. *J. Microsurg*. 1981;2:253-260.
222. Mirhoseini M, Cayton MM, Muckerheide M. Transventricular revascularization by laser. *Lasers. Surg. Med*. 1982;2(2):187-198.
223. Mirhoseini M, Fisher JC, Shelgikar S, Cayton MM. Laser myocardial revascularization. *Lasers. Surg. Med*. 1986;6(5):459-461.
224. Mirhoseini M. Laser applications in thoracic and cardiovascular surgery. *Med. Instrum*. 1983;17(6):401-403.
225. Mirhoseini M, Shelgikar S, Cayton MM. New concepts in revascularization of the myocardium. *Ann. Thorac. Surg*. 1988;45:415-420.
226. Momose M, Babazono T, Kondo C, Kobayashi H, Nakajima T, Kusakabe K. Prognostic significance of stress myocardial ECG-gated perfusion imaging in asymptomatic patients with diabetic chronic kidney disease on initiation of haemodialysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(8):1315-1321.
227. Moosdorf R, Maisch B, Hoffken H. Transmyokardiale Laser-revaskularisation – Grenzen und Möglichkeiten. *J. Cardiol.*, 1996;85(Suppl. 6):281-285.
228. Moosdorf R. Transmyocardial revascularization. *Z. Kardiol.*, 1997, 86, (Suppl. 1): 115-124., Wu M., Zhu L., Yu Y. Clinical application of

transmyocardial laser revascularization. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 1997, 35: 613-615.

229. Mueller XM, Tevæearai HT, Genton CY, Chaubert P, von Segesser LK. Are there vascular density gradients along myocardial laser channels? *Ann Thorac. Surg.* 1999;68:125-130.

230. Muhking OM, Wang Y, Jerosch-Herold M, et.al. myocardial function after transmyocardial laser revascularization according to cine magnetic resonance in a porcine model. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004;128:391-395.

231. Muzzarelli S, Pfisterer ME, Muller-Brand J, Zellweger MJ. Interrelation of ST-segment depression during bicycle ergometry and extent of myocardial ischaemia by myocardial perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(11):1842-1850.

232. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI. Comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 1999;99:763–770.

233. Opie LH. The ever expanding spectrum of ischemic left ventricular dysfunction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1994;8 Suppl 2: 297-304.

234. Orimo S, Yogo M, Nakamura T, Suzuki M, Watanabe H. (123)I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy in α -synucleinopathies. *Ageing Res Rev.* 2016;30:122-133. doi:10.1016/j.arr.2016.01.001.

235. O'Shaughnessy L. Surgical treatment of cardiac ischemia. *Lancet.* 1937;(1):185.

236. Otto Beitnes J, Oie E, Shahdadfa A, Karlsen T, Müller RM, Aakhus S, Reinholt FP, and Brinchmann JE. Intramyocardial injections of human mesenchymal stem cells following acute myocardial infarction modulate scar formation and improve left ventricular function. *Cell Transplant.* 2012;21(8):1697–1709.

237. Owen AR, Stables RH. Myocardial revascularisation by laser. *Int. J. Cardiol.* 2000;72:215-220.

238. Park JL, Lucchesi BR. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1905-1912.
239. Parsons-Wingerter P, Elliott KE, Dark JJ, and Farr AG. Fibroblast growth factor-2 selectively stimulates angiogenesis of small vessels in arterial tree. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2000;20:1250-1256.
240. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(9):1021-1041.
241. Perez NG, Gao WD, Marban E. Novel myofilament Ca^{2+} -sensitizing property of xanthine oxidase inhibitors. *Circ. Res.* 1998;83:423-430.
242. Planat-Bénard V, Menard C, André M, et al. Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res.* 2004;94(2):223-229.
243. Planat-Bénard V, Silvestre JS, Cousin B, André M, Nibbelink M, Tamarat R, Clergue M, Manneville C, Saillan-Barreau C, Duriez M, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation.* 2004;109(5):656–663.
244. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, et al. Dobutamine atropine stress echocardiography and clinical data for predicting late cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Med.* 1994;97:119-25.
245. Post M, Simons M. The rational phase of therapeutic angiogenesis. *Minerva Cardioangiol.* 2003;51:421-32.
246. Post MJ, Laham R, Selike FW, and Simons M. Therapeutic angiogenesis in cardiology using protein formulations. *Cardiovasc. Res.* 2001;49:522-531.
247. Pu LQ, Sniderman AD, Arekat Z, Graham AM, Brassard R, and Symes JF. Angiogenic growth factor and revascularization of the ischemic limb: Evaluation in a rabbit model. *J. Surg. Res.* 1993;54:575-583.

248. Pu LQ, Sniderman AD, Brassard R, Lachapelle KJ, Graham AM, Lisbona R, et al. Enhanced revascularization of the ischemic limb by angiogenic therapy. *Circulation*. 1993;88:208-215.
249. Puc MM, Levin S, Tran HS, et al. Transmyocardial laser revascularization: current status. *J. Invest. Surg.* 2000;13:15-27.
250. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation*. 1985;726:123-35.
251. Rahimtoola SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med*. 1999;50:75-86.
252. Rahimtoola SH. Coronary bypass surgery for unstable angina. *Circulation*. 1984;69(4):842-848.
253. Rambaldi R, Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, Vletter W, Roelandt JR, Valkema R. Doppler tissue velocity sampling improves diagnostic accuracy during dobutamine stress echocardiography for the assessment of viable myocardium in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2000;21(13):1091-8.
254. Rangappa S, Fen C, Lee EH, Bongso A, and Sim EK. Transformation of adult mesenchymal stem cells isolated from the fatty tissue into cardiomyocytes. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(3):775–9.
255. Rangappa S, Makkar R, Forrester J. Review article: current status of myocardial regeneration: new cell sources and new strategies. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(4):338-43.
256. Rogers IS, Nasir K, Figueroa AL, Cury RC, Hoffmann U, Vermylen DA, et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):388-397.
257. Romero J, Xue X, Gonzales W, et al. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(5):494–508.

258. Rosengart T, Lee L, Patel S, et al. Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circ.* 1999;100:468-74.

259. Rosengart T, Patel S, Crystal R. Therapeutic angiogenesis: protein and gene therapy delivery strategies. *J Cardiovasc Risk.* 1999;6:29-40.

260. Rossetti C, Landoni C, Lucignani G, et al: Assessment of myocardial perfusion and viability with technetium-99m methoxybutylisonitrile and thallium-201 rest redistribution in chronic coronary artery disease. *Eur J Nucl Med.*1995; 22:1306.

261. Rudd JH, Narula J, Strauss HW, Virmani R, Machac J, Klimas M, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(23): 2527-2535.

262. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105(23):2708-2711.

263. Ruel M, Laham R, Parker J, et al. Long-term effects of surgical angiogenic therapy with FGF-2 protein. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:28-34.

264. Saatvedt K, Dragsund M, Nordstrand K. Transmyocardial laser revascularization and coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(1):323-4.

265. Safi J, Gloe T, Riccioni T, et al. Gene therapy with angiogenic factors: a new potential approach to the treatment of ischemic disease. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29:2311-25.

266. Sakakibara Y, Tambara K, Sakaguchi G, Lu F, Yamamoto M, Nishimura K, Tabata Y, Komeda M. Toward surgical angiogenesis using slow-released basic fibroblast growth factor. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003;24(1):105-

267. Salafutdinov II, Gazizov IM, Gatina DK, et al. Influence of Recombinant Codon-Optimized Plasmid DNA Encoding VEGF and FGF2 on Co-Induction of Angiogenesis. *Cells*. 2021;10(2):432.
268. Salomon NW, Page US, Bigelow JC, Krause AH, Okies JL, Metzdorff M.T. Reoperative coronary surgery. Comparative analysis of 6591 patients undergoing primary bypass and 508 patients undergoing reoperative coronary artery bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1990;100:250-260.
269. Sayeed-Shah U, Mann MJ, Martin J, Grachev S, Reimold S, Lourence R, et al. Complete reversal of ischemic wall motion abnormalities by combined use of gene therapy with transmyocardial laser revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:763-9.
270. Schaff HV, Gersh BJ, Pluth JR, Danielson GK, et al. Survival and functional status after coronary artery bypass grafting: results 10 to 12 years after surgery in 500 patients. *Circulation*. 1983;68(3 Pt 2):II200-4.
271. Schaper W, Ito W. Molecular mechanisms of collateral vessel growth. *Circ Res* 1996;79:911-919.
272. Schaper W, Sharma HS, Quinkler W, Market T, Wunsch M, Schaper J. Molecular biologic concepts of coronary anastomoses. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(3):513-518.
273. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, et al. Transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1999;353:519-524.
274. Schumacher B, Pecher P, von Specht B, et al. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: first clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circ.* 1998;97:645-650.
275. Schumacher B, von Specht B-U, Heberstroh J, Pecher P. The stimulation of neo-angiogenesis in the ischemic heart by the human growth factors FGF. *J. Cardiovasc. Surg.* 1998;39:445-453.

276. Sellke F, Laham R, Edelman E, et al. Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: technique and early results. *Ann Thorac. Surg.* 1998;65:1540-1544.
277. Sellke F, Simons M. Angiogenesis in cardiovascular disease: current status and therapeutic potential. *Drugs* 1999;58(3):391-6.
278. Sellke FW, Ruel M. Vascular growth factors and angiogenesis in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S685-90.
279. Semenza GL. HIF-1 and human disease: One highly involved factor. *Genes Dev.* 2000;14:1983-1991.
280. Semenza GL. HIF-1: Mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2000;88:1474-1480.
281. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: Master regulator of O₂ homeostasis. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1998;8:588-594.
282. Seo M, Yamada T, Tamaki S, et al. Prognostic Significance of Cardiac 123I-MIBG SPECT Imaging in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(4):655-668.
283. Seo M, Yamada T, Tamaki S, et al. Prognostic significance of cardiac I-123-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with reduced, mid-range, and preserved left ventricular ejection fraction admitted for acute decompensated heart failure: a prospective study in Osaka Prefectural Acute Heart Failure Registry (OPAR). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22(1):58-66.
284. Shah BN, Senior R. Role of viability imaging in the post-STICH era. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29(2):145-151.
285. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3): 661-669.

286. Shevchenko YL, Gudymovich VG. Implantation of Embryonic Cardiomyocytes in a Post-Infarction Myocardium: A Long-Term Outcome after 25 Years of Follow-Up. *Arch Clin Med Case Rep*. 2023;7(2):114-119.
287. Shevchenko YuL, Borshchev GG, Ulbashev DS. Surgical technique of angiogenesis stimulation (extracardial myocardial revascularization) in patients with coronary artery disease. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2022;6: 529-535.
288. Simons M, Annex BH, Laham RJ, Kleiman N, Henry T, Dauerman H, et al. Pharmacological treatment of coronar artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2 Double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation*. 2002;105:788-793.
289. Simons M, Laham RJ, Post MJ, Selike FW. Therapeutic angiogenesis: Potential role of basic FGP in patients with severe ischemic heart disease. *BioDrugs*. 2000;14:13-20.
290. Simons M, Ware A. Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003;2:863-871.
291. Slart RH, Bax JJ, van Veldhuisen DJ, et al. Prediction of functional recovery after revascularization-in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction-by gated FDG-PET. *J. Nucl.C ardiol*. 2006;13:210-19.
292. Solymoss BC, Marcil M, Wesolowska E, et al. Risk factors of venous aortocoronary bypass graft disease noted at late symptom-directed angiographic study. *Can. J. Cardiol*. 1993;9:80-84.
293. Sones FM Jr, Shirey EK, Proudfit WL, Westcott RN. Cine-coronary arteriography [abstract]. *Circulation*. 1959; (20):773-4.
294. Souza DS, Johansson B, Bojö L, Karlsson R, Geijer H, Filbey D, Bodin L, Arbeus M, Dashwood MR. Harvesting the saphenous vein with surrounding tissue for CABG provides long-term graft patency comparable to the left internal thoracic artery: results of a randomized longitudinal trial. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2006;(132):373–378.

295. Spanier N, Smith CR, Burkoff D. Angiogenesis: a possible mechanism underlying the clinical benefits of transmyocardial laser revascularization. *J.Clin.Laser Med.Surg.*1997;15:269-273.
296. Spertus J, Mark D. ISCHEMIA trial update. *Am Heart J.* 2019;218:8 .
297. Stamou SC, Boyce CW, Cooke RH, et al. One-year outcome bypass grafting and transmyocardial laser revascularization for refractory angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 2002;89:1365-1368.
298. Takeshita S, Pu LQ, Stein LA, Sniderman AD, Bunting S, Ferrara N, et al. Intramuscular administration of vascular endothelial growth factor induces dose-dependent collateral artery augmentation in a rabbit model of chronic limb ischemia. *Circulation.* 1994;90:II228-II234.
299. Thompson S. Experiences with cardiopericardiopexy in the treatment of coronary disease. *J. Amer. Med.* 1953;152:678-681
300. Thompson S, Raisbeck M. Cardiopericardiopexy; the surgical treatment of coronary arterial disease by the establishment adhesive pericarditis. *Amer. Inter. Med.* 1942;16:495-520.
301. Thorel C. Pathologie der Kreislauforgane. – *Ergebn. All. Pathol. Und pathologische Anat.* – 1903. Bd. 9.
302. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC, Schwarz ER, Vanoverschelde JL, van der Wall EE, Wijns W; Study Group of the European Society of Cardiology. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(10):815-36.
303. Unger EP, Banai S, Shou M, Lazarous DP, Jaklitsch MT, Scheinowitz M, et al. Basic fibroblast growth factor enhances myocardial collateral flow in a canine model. *Am. J. Physiol.* 1994;266: H1588-H1595.
304. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography: validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000;102:1158-64.

305. Vanoverschelde JL, D'Hondt AM, Marwick T, et al. Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium singlephoton emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:432-42.
306. Vázquez-Sánchez S, Poveda J, Navarro-García JA, et al. An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Front Physiol.* 2021;12:632260.
307. Veltman CE, Boogers MJ, Meinardi JE, et al. Reproducibility of planar (123)I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy in patients with heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(10):1599-1608.
308. Verheul H.A., Moulijn A.C., Hondema S., Schouwink M., Dunning A.J. Late results of 200 repeat coronary bypass operations. *Ann. J. Cardiol.* 1991;67:24-30.
309. Vineberg A, Munro DD, Cohen H. Four years clinical experience with internal mammary artery implantation in the treatment of human coronary artery insufficiency including additional experimental studies. *Journal Thoracic Surgery.* 1955;(29):1-32.
310. vom Dahl J, Eitzman DT, al-Aouar ZR, et al. Relation of regional function, perfusion, and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation.* 1994;90(5):2356-2366.
311. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet.* 2003;361(9355):374-379.
312. Wang S, Cui J, Peng W, Lu M. Intracoronary autologous CD34+ stem cell therapy for intractable angina. *Cardiology.* 2010;117(2):140-147.
313. Ware J.A., Simons M. Angiogenesis in ischemic heart disease. *Nat. Med.* 1997;3:158-164.

314. Wedel J, Conn G, Lord J. Revascularization of the heart by pedicled skin flap. *Surgery*. 1955;37:32-53.
315. Wellnhofer E, Olariu A, Klein C, Grafe M, Wahl A, Fleck E, et al. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to SCAR quantification for the prediction of functional recovery. *Circulation*. 2004;109(18):2172-2174.
316. White M, Mann A, Saari M, et al. Gated SPECT imaging 101. *J. Nucl. Cardiol*. 1998;5:523-526.
317. Whiteford JR, De Rossi G, Woodfin A. Mutually Supportive Mechanisms of Inflammation and Vascular Remodeling. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2016;326:201-278.
318. Yamakawai Y, Takahashi N, Ishikawa Tl, et al. Clinical usefulness of ECGgated; 18F-FDG; PET combined; with 99mTC-MIBE gated; SPECT for 316 evaluating myocardial viability and; function. *Ann. Nucl. Med*. 2004;18:375-383.
319. Yamamoto N, Kohmoto T, Gu A, et al. Angiogenesis is enhanced in ischemic canine myocardium by transmyocardial laser revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998;31:1426-1433.
320. Yee A, Rosengart T. Angiogenesis and gene therapy for the treatment of coronary artery disease Ch.16. Jn «Advanced therapy in cardiac. Surgary» II-nd K.L.Franco and E.D. Verrier edc. B C Deaker Inc. London, 2003.
321. Yla-Herttuala S, Martin JF. Cardiovascular gene therapy. *Lancet*. 2000;355:213-222.
322. Zhang X, Liu XJ, Wu Q, et al. Clinical outcome of patients with previous myocardial infarction and left ventricular dysfunction assessed with myocardial (99m)Tc-MIBI SPECT and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2001;42(8):1166-1173.