

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(Г. АРХАНГЕЛЬСК)»

На правах рукописи

ЗАВОЛОЖИН Алексей Сергеевич

**Влияние методики реваскуляризации миокарда  
на результаты хирургического лечения тяжелой  
ишемической митральной регургитации**

14.01.26–сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент,

Дуберман Борис Львович

Архангельск

2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Ишемическая митральная регургитация.....	10
1.2. Эхокардиографическая диагностика и классификация ишемической митральной регургитации.....	13
1.3. Хирургическая тактика при ишемической митральной регургитации.....	17
1.4. Проблемы искусственного кровообращения, системный воспалительный ответ. Особенности кислородного баланса.....	26
1.5. Реваскуляризация миокарда – морфологический субстрат, «гибернирующий» и «оглушенный миокард». Виды и способы реваскуляризации миокарда, их сравнение.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	38
2.1. Характеристика методов обследования и диагностики.....	41
2.2. Характеристика методов лечения.....	48
2.3. Конечные точки.....	55
2.4. Статистический анализ.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	58
3.1. Дооперационная характеристика пациентов исследуемой и контрольной групп.....	58
3.2. Характеристика операционного периода.....	65
3.3. Характеристика послеоперационного периода.....	71

3.4. Характеристика послеоперационных осложнений и летальности.....	73
3.5. Характеристика отдаленного периода.....	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	90
4.1. Частота встречаемости и особенности клинической картины тяжелой ишемической митральной регургитации.....	90
4.2. Проблема безопасности Off-pump реваскуляризации миокарда у больных с тяжелой ишемической митральной регургитацией..	91
4.3. Сопоставимость полноты объема оперативного вмешательства в группе Off-pump со стандартной методикой.....	94
4.4. Первичные исходы.....	96
4.5. Вторичные исходы.....	101
4.6. Отдаленные результаты.....	106
Клинические случаи.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в Российской Федерации ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее положение среди причин смертности, обусловленных болезнями системы кровообращения. В 2015 г. ее доля возросла относительно 2014 г. с 52,9% до 53,2%. Число случаев острого инфаркта миокарда в 2015 году тоже увеличилось на 4,7% [7].

Ишемическая митральная регургитация (ИМР) является серьезным осложнением ИБС и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для жизни: 5-летняя выживаемость составляет от 25 до 69% [8]. Частота развития ИМР у больных перенесших острый инфаркт миокарда может достигать 19%, а у пациентов с выраженным снижением функции левого желудочка 60% [81]. Непосредственной причиной формирования ИМР является постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца, но в ряде случаев ее развитие может быть обусловлено ишемией миокарда [20]. Хирургический метод лечения больных ИМР является наиболее перспективным. Одновременная реваскуляризация миокарда (РМ) с коррекцией митральной регургитации (МР) позволяет вместе с функцией сердца улучшить и долгосрочный прогноз для пациента [25]. Вместе с тем, комбинированные операции на коронарных артериях и митральном клапане сердца сопровождаются высокой частотой осложнений и летальности, последняя, по разным данным, колеблется от 6 до 17% [83]. В современной кардиохирургии проблема безопасности и эффективности хирургического лечения больных ИБС, осложненной развитием ИМР, по-прежнему считается одной из самых актуальных [20]. Одной из причин столь большого риска оперативного лечения является пролонгированное время искусственного кровообращения (ИК) и ишемии миокарда (ИМ). В последние двадцать лет возродился интерес к коронарной хирургии на работающем сердце без ИК (Off-pump). Эффективность и безопасность Off-pump хирургии подтверждена большим количеством исследований, преимущества ее становятся особенно очевидными у больных высокого риска [11]. Выполнение этапа РМ без ИК во время комбинированной операции на коронарных артериях и митральном

клапане сердца позволяет значительно уменьшить время ИК и ИМ [27]. Уменьшение времени ИК и продолжительности ИМ может привести к улучшению результатов лечения: снижению летальности и уменьшению числа послеоперационных осложнений. Однако, такие недостатки Off-pump хирургии, как временные нарушения гемодинамики, могут вызывать значимые расстройства перфузии у больных ИМР и способны нивелировать все преимущества техники Off-pump и даже нанести вред здоровью пациента.

В настоящее время эффективность и безопасность РМ без ИК у больных ИМР, остаются мало изученными, а порой и неизвестными. Проспективное рандомизированное клиническое исследование, предпринятое в этом направлении, представляет несомненный интерес.

### **Цель работы**

Улучшить результаты комбинированных оперативных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца, осложненной тяжелой ишемической митральной регургитацией путем выполнения этапа реваскуляризации миокарда на работающем сердце без искусственного кровообращения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту встречаемости и особенности клинического течения ишемической болезни сердца, осложненной тяжелой ишемической митральной регургитацией.
2. Сравнить эффективность и безопасность выполнения реваскуляризации миокарда без искусственного кровообращения у больных с тяжелой ишемической митральной регургитацией с аналогичной операцией в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии.
3. Изучить непосредственные результаты комбинированных операций при тяжелой ишемической митральной регургитации в зависимости от метода реваскуляризации миокарда.

4. Оценить влияние метода реваскуляризации миокарда на отдаленные результаты комбинированных операций при тяжелой ишемической митральной регургитации.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Впервые доказана безопасность и эффективность методики Off-pump реваскуляризации миокарда во время комбинированной операции у больных с тяжелой ишемической митральной регургитацией.

Определена частота встречаемости тяжелой ишемической митральной регургитации среди больных, направляемых на плановую реваскуляризацию миокарда.

Выявлены особенности клинического течения ишемической болезни сердца, осложненной тяжелой ишемической митральной регургитацией.

Впервые изучены госпитальные и отдаленные результаты хирургической коррекции ишемической болезни сердца и ишемической митральной регургитации, оперированных на этапе реваскуляризации миокарда, на работающем сердце без искусственного кровообращения. Показано преимущество модифицированной методики в более быстром восстановлении функции миокарда и уменьшении размеров левого желудочка в госпитальном периоде.

### **Практическая значимость работы**

Решена отраслевая задача по выбору метода реваскуляризации миокарда при комбинированных операциях у больных тяжелой ишемической митральной регургитацией.

Определена последовательность хирургических действий при Off-pump реваскуляризации миокарда при комбинированной операции у больных с тяжелой ишемической митральной регургитацией.

Показана прогностическая значимость шкал EuroScore I и EuroScore II в расчете риска операции у больных тяжелой ишемической митральной регургитацией.

Определена частота развития резидуальной митральной регургитации у больных тяжелой ишемической митральной регургитации в отдаленном периоде после аннулопластики митрального клапана.

### **Методология и методы исследования**

Использован метод последовательного применения принципа научного познания. Обоснование актуальности и уточнение задач производилось на основе анализа информационных источников. Получение адекватных результатов исследования достигалось на основе анализа и сравнительно-сопоставительного синтеза данных клинического и экспериментального материала. Теоретическим базисом диссертации были работы отечественных и зарубежных авторов в области применения хирургических подходов к проблеме лечения ишемической митральной регургитации. При проведении исследования и изложении материала применялись общенаучные и философские подходы и методы (дедукция, индукция, научная абстракция и логическое моделирование).

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

1. Выполнение этапа реваскуляризации миокарда по методике Off-pump во время комбинированной операции у больных тяжелой ишемической митральной регургитацией не уступает классической реваскуляризации миокарда с искусственным кровообращением и кардиopleгией по скорости выполнения, объему, эффективности и безопасности.

2. Методика реваскуляризации миокарда без искусственного кровообращения при комбинированной операции у больных с тяжелой ишемической митральной регургитацией сокращает время ишемии миокарда и искусственного кровообращения и обладает кардиопротективными свойствами.

3. В отдаленном периоде после Off-pump реваскуляризации миокарда при комбинированной операции у больных с тяжелой ишемической митральной регургитацией частота регистрации больших неблагоприятных событий, а также сократимость миокарда, объем левого желудочка и резидуальная митральная регургитация не отличаются от результатов традиционной методики.

### **Личный вклад автора в результаты исследования**

Диссертантом были сформулированы цель, задачи, намечены основные направления и разработана программа исследования, выполнен информационный поиск и проведен аналитический обзор литературы. Диссертантом проанализированы результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также данные историй болезни больных ишемической митральной регургитацией. Автором выполнено большинство оперативных вмешательств и последующее лечение исследуемых больных. Диссертантом проведен анализ фактического материала, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, подготовлены статьи для публикации.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследований используются в практической деятельности кардиохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области (ГБУЗ АО) «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», а также в преподавательской работе кафедры хирургии Северного государственного медицинского университета (СГМУ).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание



ученой степени, 6 научных тезисов в сборниках работ всероссийских и международных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав: обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, а также описания клинических случаев, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 28 источника отечественных и 106 зарубежных авторов. Работа изложена на 145 страницах, содержит 31 таблицу и иллюстрирована 24 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Ишемическая митральная регургитация

Ишемическая митральная регургитация (ИМР) – это недостаточность митрального клапана сердца, развивающаяся у больных ИБС при анатомически интактном митральном клапане.

ИМР – это серьезное осложнение ИБС, являющееся предиктором неблагоприятного прогноза: в течение 5-лет умирает от 25 до 69% пациентов[39]. Причинами летальных исходов являются сердечная недостаточность, рефрактерная к терапии, повторный инфаркт миокарда и фатальные желудочковые аритмии [25].

ИМР является достаточно распространенной патологией среди больных ИБС, направляемых на операцию реваскуляризации миокарда (РМ). По данным E. Grossi (2006) и J. Schroder (2005) ее частота составляет: для митральной регургитации (МР) легкой степени — от 28 до 50%, а для средней и тяжелой от 4 до 11% [69,116].

У пациентов, перенесших ОИМ, ИМР развивается в 19% случаев [81], а у пациентов с выраженным снижением функции левого желудочка частота развития ИМР достигает 60%.

В развитии ИМР можно выделить ряд закономерностей, в основе которых лежит так называемое «ремоделирование».

В середине 70-х годов 20 века W. Grossman предложил обозначать, появившиеся в результате перенесенного инфаркта, геометрические и структурные изменения левого желудочка термином «ремоделирование» [70].

В настоящее время под ремоделированием понимается процесс увеличения массы миокарда и объема полостей сердца, приводящий к увеличению его сферичности [80]. Хорошо известно, что естественной физиологической формой сердца является конус или эллипс. Стремление сердца к сферичности разрушает нормальную работу сложного аппарата желудочков [14].

Пусковым механизмом этого сложного патогенетического процесса, по мнению Молочкова А.В. et al. (2012), являются постинфарктные изменения или даже просто ишемия миокарда [20]. Академик Б.В. Петровский с соавторами (1984) показали, что митральная регургитация чаще всего встречается у больных ИБС при значимом атеросклеротическом поражении трех основных коронарных артерий.

В.А. Крыжановский (1998) описал, так называемый, синдром «сосочковой митральной недостаточности» или синдром дисфункции папиллярных мышц. Развитие ИМР чаще всего связано с ишемией задне-медиальной папиллярной мышцы. Последняя, в 90% случаев кровоснабжается из бассейна правой коронарной артерии, и только в 10% - из огибающей. Передне-латеральная сосочковая мышца, напротив, в 90% случаев питается из бассейна огибающей артерии [18]. Таким образом, окклюзия или критический стеноз огибающей артерии может привести инфаркту или дисфункции передне-латеральной сосочковой мышцы, а поражение правой коронарной артерии задне-медиальной.

По другим данным, в результате ИМ происходит «потеря» участка миокарда [1]. Для поддержания сократительной функции ЛЖ и нормального ударного объема происходит гипертрофия миокарда и расширение камер сердца – тоногенная дилатация. Однако на фоне увеличения объема остаточной крови идет дальнейшее расширение полости ЛЖ. В конце концов, компенсаторные возможности миокарда исчерпываются, и у значительной части больных дилатация преобразуется уже в миогенную [20]. Это означает изменение геометрической формы желудочка, резкое увеличение напряжения его стенок, снижение насосной функции сердца, что в итоге приводит к развитию хронической сердечной недостаточности [3].

Аналогичный механизм развития постинфарктного ремоделирования описывают Anversa P. et al. (2006). Он выделяет три основных этапа: 1) формирование рубца в инфарктной зоне. 2) перегрузка объемом. 3) перегрузка давлением. Комбинация этих сил в итоге приводит к нейрогуморальной активации и изменениям геометрии сердца.

Таким образом, ИБС является ведущим этиологическим фактором ремоделирования левого желудочка.

Далее по Tibian F. et al. (2003) происходит заднее и апикальное смещение заднемедиальной папиллярной мышцы. В результате, увеличивается расстояние между головками папиллярных мышц и фиброзным кольцом митрального клапана, натягивается хордальный аппарат, что в итоге, приводит к ограничению запирающего движения створок митрального клапана [124]. По функциональной классификации А. Карпантье (1983) эти изменения соответствуют ШВ типу. Зона коаптации створок деформируется асимметрично: со стороны медиальной комиссуры происходит значимое натяжение обеих створок, с латеральной же стороны натягивается только задняя створка при отсутствии натяжения передней. Таким образом, для ИМР характерно изначальное асимметричное ремоделирование ЛЖ [61].

В дальнейшем, появившаяся недостаточность МК усиливает перегрузку левого желудочка, что является пусковым механизмом патологического замкнутого круга – деформация желудочка усугубляется, происходит его дилатация, а вместе с ней присоединяется и дилатация фиброзного кольца МК. Последняя, относится к I типу нарушения подвижности створок по классификации Карпантье [51].

Сочетание двух патологических факторов: аннуляктазии и нарушения подклапанной геометрии приводит к еще большему ухудшению коаптации створок и утяжелению МР. Со временем желудочек дилатируется, стремится к сферичности и изначальная асимметричность его сглаживается – развивается глобальное ремоделирование левых камер сердца [80].

Таким образом, ИМР развивается у больных ИБС при анатомически интактном митральном клапане, это серьезное осложнение ИБС, ухудшающее качество жизни пациентов и являющееся предиктором неблагоприятного прогноза. В патогенезе ИМР ведущее место занимает постинфарктное асимметричное ремоделирование ЛЖ, приводящее к задне-апикальному

смещению заднемедиальной папиллярной мышцы, ограничению запирающего движения створок МК и нарушению их коаптации.

## **1.2. Эхокардиографическая диагностика и классификация ишемической митральной регургитации**

Значимость эхокардиографических параметров в хирургии митрального клапана сложно переоценить. Эхокардиография (ЭХО-КГ) является основным методом диагностики ИМР, который позволяет определить характер патологических изменений митрального клапана, рассчитать тяжесть МР поставить точный диагноз. Современные рекомендации по лечению ИМР опираются именно на эхокардиографически определяемые геометрические, структурные и функциональные параметры митрального клапана и левого желудочка.

Для оценки патофизиологии вторичной МР необходимо произвести оценку нарушений сократимости и ремоделирования ЛЖ, а также геометрии митрального клапана [83].

К первой группе параметров относятся:

- локализация и протяженность нарушений региональной и глобальной сократимости ЛЖ
- глобальное ремоделирование (конечно-диастолический размер и объем ЛЖ (Рис 1а и б.), конечно-систолический размер и объем ЛЖ, индекс сферичности  $SI = L/L$  ЛЖ (Рис 1 в).
- региональное ремоделирование определяется по апикальному и латеральному смещению папиллярных мышц (аннуло-папиллярная дистанция - дистанция от головок папиллярных мышц до середины передней полуокружности фиброзного кольца митрального клапана (Рис. 1 г), расстояние между папиллярными мышцами (Рис 1 д).

К группе параметров, характеризующих геометрию МК относятся:

- передне-задний размер фиброзного кольца МК;

- площадь коаптации или площадь тентинга: площадь между плоскостью фиброзного кольца и створками митрального клапана в середине систолы (Рис 1 е);

- - глубина коаптации – длина перпендикуляра, проведенного от плоскости фиброзного кольца митрального клапана к точке коаптации передней и задней створок (Рис 1 ж, CD–coaptation distance);

- - длина коаптации - длина линии контакта поверхностей передней и задней створок митрального клапана;

- - задне-латеральный угол (образуется между плоскостью фиброзного кольца и задней створкой митрального клапана (Рис 1 з).

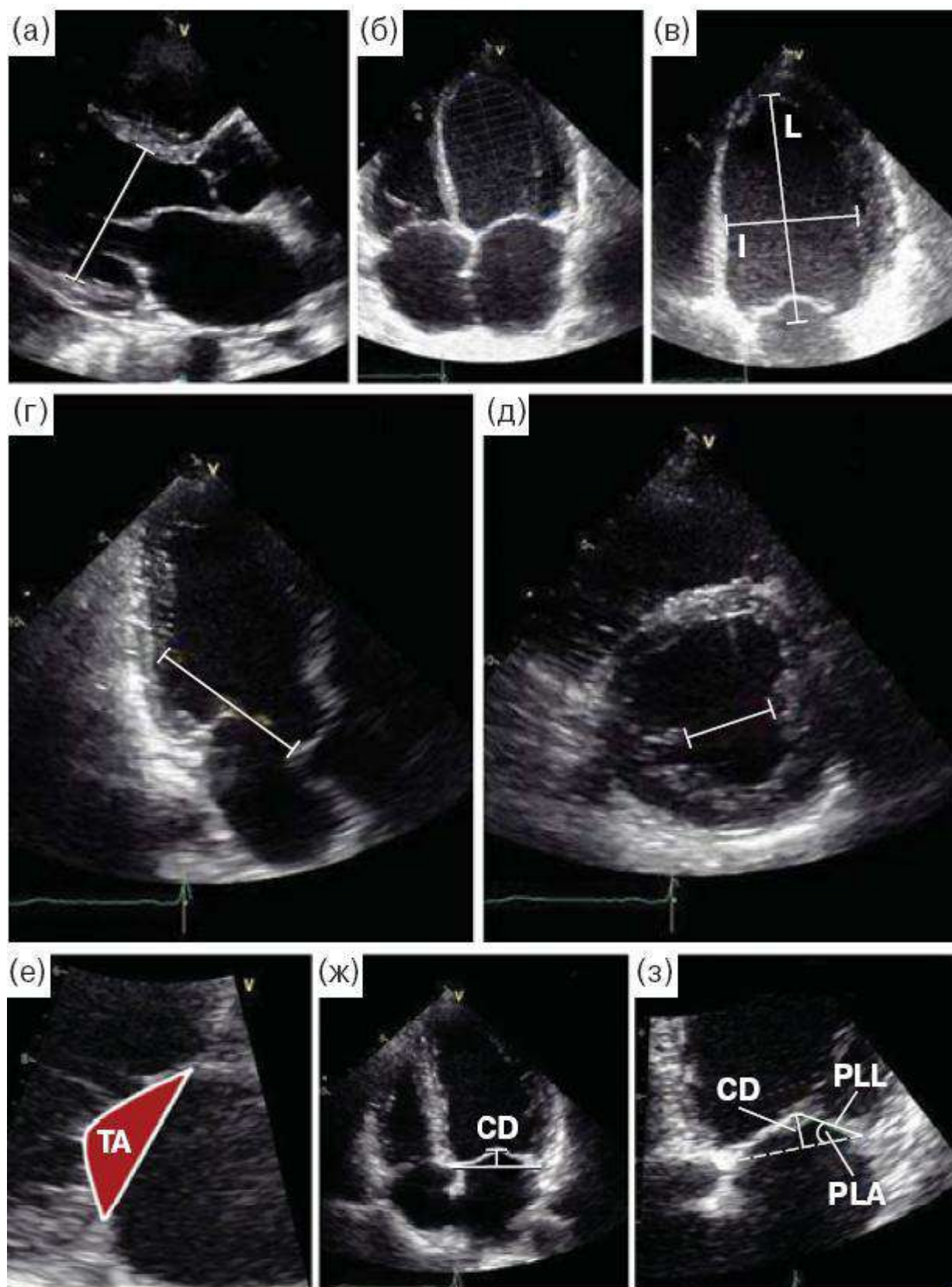


Рисунок 1. Эхокардиографические параметры ЛЖ и МК [2]

а - конечно-диастолический размер ЛЖ; б - конечно-диастолический объем ЛЖ; в - индекс сферичности ЛЖ ( $SI = L/l$ ; L – длинная ось; l – короткая ось); г - аннуло-папиллярная дистанция; д - расстояние между папиллярными мышцами; е - площадь тентинга (TA – tenting area); ж - глубина коаптации (CD – coaptation distance); з - заднелатеральный угол (PLA – posterolateral angle) и заднелатеральная линия (PLL – posterolateral line)

## Оценка степени тяжести МР

Оценка тяжести производится с помощью ряда полуколичественных и количественных показателей.

### Полуколичественные показатели:

#### 1. Цветовое доплеровское картирование

Степень МР оценивается по площади потока регургитации и глубине его проникновения в левое предсердие. Если площадь струи  $< 4 \text{ см}^2$  либо  $< 20\%$  площади ЛП – то это легкая МР, от 4 до  $10 \text{ см}^2$  либо 20-40% от площади ЛП – умеренная МР, а  $\text{МР} > 10 \text{ см}^2$  и  $>40\%$  от площади ЛП считается тяжелой. Цветное изображение струи является отображением скорости эритроцитов, а не объема крови. Существует масса технических и гемодинамических факторов влияющих на размеры струи, поэтому размер струи не всегда коррелирует с тяжестью МР [91].

#### 2. Vena contracta (перешеек регургитации)

Это ширина струи регургитации, измеренная сразу под отверстием регургитации в наиболее узкой ее части. Vena contracta  $< 3 \text{ мм}$  соответствует легкой, от 3 до 7 мм умеренной, а более 7 мм тяжелой степени МР. Точность измерения vena contracta зависит от формы отверстия регургитации, она точнее при отверстии округлой формы (первичная МР) и менее точна при вытянутом отверстии (вторичная МР). При наличии нескольких струй рассчитывается среднее значение vena contracta.

### Количественные показатели

Метод конвергенции потока (PISA). PISA (или проксимальная зона регургитации) – это часть цветного спектра регургитации на желудочковой стороне клапана. Предположив, что весь объем проксимальной зоны регургитации в итоге окажется на другой стороне клапана, можно рассчитать объем регургитации (regurgitate volume или RVol) и эффективную площадь отверстия регургитации (ЭПОР или effective regurgitant orifice area, EROA). ЭПОР является одним из самых надежных параметров для оценки тяжести МР [126].



Однако, наиболее точным метод PISA бывает при гемисферическом распределении скорости спектра регургитации, что характерного для первичной МР. В случае же эллипсоидного распределения, характерного для ИМР, метод PISA менее точен и может недооценивать (занижать) степень МР. Поэтому градации степени тяжести при первичной (органической) и вторичной (функциональной) МР имеют различия. Если для первичной МР ЭПОР > 0,40 см<sup>2</sup> и RVol ≥ 60 мл будут порогом тяжести, то для ИМР ЭПОР > 0,20 см<sup>2</sup> и RVol ≥ 30 мл – это уже тяжелая степень регургитации.

В исследовании Grigioni et al. (2001) была показана различная прогностическая ценность первичной и вторичной МР. Так пациенты с ИМР уже при ЭПОР > 0,2 см<sup>2</sup>, независимо от сократительной функции ЛЖ, находились в группе высокого риска развития летального исхода. Поэтому критерий тяжелой МР у этой категории был снижен [68].

Таким образом, ЭХО-КС является основным методом диагностики ИМР, на который опираются современные клинические рекомендации. ЭПОР и объем регургитации являются самыми надежными параметрами для оценки тяжести МР. Точность измерений зависит от формы отверстия регургитации. Она точнее при отверстии округлой формы (первичная МР) и менее точна при вытянутом отверстии (вторичная или ИМР). Пациенты с ИМР уже при ЭПОР > 0,2 см<sup>2</sup> находятся в группе высокого риска развития летального исхода. Поэтому критерий тяжести МР у пациентов ИМР снижен. Степень ИМР в зависимости от значения ЭПОР определяются так: менее 0,1 см<sup>2</sup> – легкая (1 ст.), от 0,1 до 0,2 см<sup>2</sup> умеренная (2 ст.), более 0,2 см<sup>2</sup> – тяжелая (3 ст.) [134].

### **1.3. Хирургическая тактика при ИМР**

В настоящее время продолжают существовать два основных подхода к хирургическому лечению ИМР:

1) изолированная РМ. В результате восстановления адекватной перфузии жизнеспособных участков «гибернирующего» миокарда происходит улучшение сократимости и подвижности папиллярных мышц и стенок сердца,

обратное ремоделирование ЛЖ и, как следствие, восстановление функции МК с уменьшением степени МР. Так, по данным разных авторов, уменьшение умеренной МР может наблюдаться от 33% до 64%, а у 8-14% пациентов вообще полностью исчезать [50,114]. Несомненными плюсами этого метода являются простота (стандартная операция АКШ) и небольшая частота послеоперационной летальности (1,8-3,4%) [63,62]. Однако, основными и серьезными недостатками изолированной РМ являются высокая частота остаточной МР достигающая 52%, и прогрессирование МР в 30,6% [32]. Наличие резидуальной МР негативно отражается на течении отдаленного периода, приводя к снижению выживаемости и росту числа кардиальных осложнений [90]. В исследовании Campwala et al. (2006) были выявлены факторы риска прогрессирования МР после операции изолированной РМ, к ним относятся: женский пол, почечная недостаточность, отсутствие приема бета-блокаторов, блокада левой ножки пучка Гиса, а также наличие исходной МР 2 и более степени.

Полученные результаты нельзя считать удовлетворительными в силу сложной предсказуемости получаемого результата.

## 2) Комбинированное вмешательство.

Этот метод сочетает в себе РМ и вмешательство на митральном клапане. Его сильной стороной является более предсказуемый результат, так по данным Chan K. et al. (2012) у 96% пациентов после комбинированной операции МР отсутствовала вовсе или была легкой степени [52]. Вторым положительным моментом является влияние на выживаемость в отдаленном периоде. По данным Pifti et al. (2001) 1, 2 и 3х летняя выживаемость больных ИМР после комбинированной операции была достоверно лучше по сравнению с изолированным АКШ [105]. Однако подобные результаты справедливы только у больных с тяжелой ИМР. Третьим положительным моментом является достоверное улучшение функционального статуса пациента, а также уменьшение объемных характеристик ЛЖ [52].

Негативной стороной комбинированного вмешательства является более высокая летальность, по сравнению с изолированной РМ, достигающая 12% и увеличение длительности госпитального периода до 14 дней против 9 [52, 105].

Таким образом, вся сложность определения тактики сводится к принятию решения: дополнять ли стандартную операцию РМ реконструкцией МК?

В случае отказа существует высокий риск (до 50%) получить резидуальную МР, запускающую порочный круг объемной перегрузки и патологического ремоделирования камер сердца. В случае же положительного решения резко (до 10 раз) возрастает риск развития летального исхода.

За последние 20 лет было проведено множество исследований посвященных проблеме правильной хирургической тактики при ИМР [9].

Результаты этих исследований получили свое отражение в клинических рекомендациях Европейской Ассоциации Кардиологов 2012 (ЕАК) и Американского Кардиологического Колледжа и Ассоциации Сердца 2017 (АКК/ААС) [100], а также Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России 2016 (АССХР) [17].

В рекомендациях подход к тактике лечения основывается на тяжести ИМР. Так по данным ЕАК 2012 г больным с ИМР тяжелой степени ( $\text{ЭПОР} > 0,2 \text{ см}^2$ ) показано АКШ в комбинации с аннулопластикой МК (Класс I, уровень доказательности C). Рекомендации АКК/ААС 2017 г. тоже, но более сдержанно (Класс IIa, уровень доказательности C) рекомендуют комбинированное лечение при тяжелой ИМР.

Сложнее дела обстоят при наличии так называемой умеренной ИМР, когда ЭПОР находится в диапазоне от 0,1 до 0,2  $\text{см}^2$ . Умеренная МР достаточно широко распространена среди больных ИБС направляемых хирургическое лечение. По данным исследователей Grossi et al. (2006) и Schroder et al. (2005) частота ее варьирует от 32,4% до 62,5% [69, 116]. Необходимость коррекции ИМР умеренной степени остается предметом споров. Клиническая эффективность комбинированных операций при умеренной ИМР остается недостаточно доказанной. «Активная» хирургическая тактика не приводит к увеличению

отдаленной выживаемости, сопряжена с повышенным риском операции и более тяжелым послеоперационным периодом. Тем не менее, по данным двух рандомизированных исследований Chan et al. (2012) и Fattouch et al. (2009) отмечено, что добавление аннулопластики МК во время АКШ у данной категории пациентов приводит к достоверному улучшению функционального статуса пациента, а также уменьшению объемных показателей ЛЖ [52,63].

Видимо эти положительные моменты и послужили основанием для ЕАК 2017 рекомендовать выполнение комбинированной операции при умеренной ИМР (Класс IIa, уровень доказательности C). АКК/ААС проявила консерватизм и ее мнение не изменилось с 2006 года – Класс IIb, хотя уровень доказательности повысился с «C» до «B-R».

В рекомендациях также прописана необходимость комплексного подхода. Так для принятия решения о необходимости комбинированной операции у пациентов с умеренной ИМР следует соотнести сведения о наличии жизнеспособного миокарда с данными о стресс-индуцируемой ишемии миокарда и динамическим увеличением степени МР при нагрузке. Например, при наличии жизнеспособного миокарда в задне-базальных отделах ЛЖ, успешная реваскуляризация приведет к восстановлению его функции и будет способствовать уменьшению МР – тогда лучше от коррекции ИМР во время АКШ отказаться. А при динамическом утяжелении ИМР при нагрузке с увеличением ЭПОР  $>0,13 \text{ см}^2$ , напротив, более целесообразно выполнить комбинированную операцию [103].

### **Методы хирургической коррекции ИМР**

Все методы условно можно разделить на две группы:

1. Протезирование митрального клапана (ПМК)
2. Пластика митрального клапана (ПлМК).

Протезирование МК традиционно применяется в кардиохирургии для устранения митральной регургитации любого генеза, в том числе и ишемической.

В митральной позиции используются механические и биологические протезы клапанов.

На ранних этапах развития кардиохирургии ПМК при ИМР сопровождалось большой частотой осложнений и летальности. По данным David et al. (1983) послеоперационная летальность достигала 25% [58]. Методика ПМК тогда подразумевала полное иссечение подклапанного аппарата МК, что часто вызывало развитие тяжелой дисфункции ЛЖ. Сохранение же подклапанного аппарата МК, наоборот, способствовало сохранению функции ЛЖ и сопровождалось улучшением показателей выживаемости [57].

Несмотря на то, что в последние 10-15 лет при хирургическом лечении ИМР несомненное предпочтение отдается аннулопластике МК, ПМК с сохранением подклапанных структур продолжает оставаться одним из основных методов лечения. Более того, в 2017 году АКК/ААК включила ПМК при ИМР в рекомендации хирургического лечения ИМР (Класс IIa, уровень доказательности B-R). Причем рекомендуется предпочесть хордосберегающее ПМК аннулопластике у больных высокого риска с тяжелой ИРМ в сочетании с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV ФК). Это связано с высокой частотой резидуальной МР у пациентов с выраженным ремоделированием ЛЖ и большим натяжением хордального аппарата. Так, по данным Acker et al (2014) и Goldstein et al (2016) частота возникновения резидуальной МР у больных ИМР через 2 года после хордосохраняющего ПМК составляла 3,8%, против 58,8% после аннулопластики. При этом 2х летняя летальность в группах не отличалась и составляла 23,3% и 19% соответственно [30, 66].

У пациентов с невысоким операционным риском показатели послеоперационной летальности и отдаленной выживаемости лучше после аннулопластики МК, чем после ПМК. Поэтому, в настоящее время, выполнение аннулопластики МК считается предпочтительнее [65].

**Пластика МК (аннулопластика МК).**

Аннулопластика МК на опорном кольце (ПлМК) на сегодняшний день является наиболее распространенным хирургическим методом коррекции функциональной митральной недостаточности. Bolling et al (1995) первыми разработали и применили методику имплантации опорных колец малого диаметра для коррекции МР у больных с дилатационной кардиомиопатией [40]. В результате имплантации жесткой конструкции достигалось улучшение коаптации створок за счет уменьшения передне-заднего диаметра фиброзного кольца.

В ближайшем послеоперационном периоде процедура показала хорошие результаты, однако уже через 6 мес. после операции до 35% больных имели рецидив митральной недостаточности [92].

Для выполнения ПлМК используются как ригидные (жесткие), так и гибкие (мягкие) кольца, полные (циркулярные) и неполные (сегментарные), существуют методики изолированной задней рестриктивной аннулопластики с использованием шва «Batista» или полоски из перикарда или синтетического материала определенной длины [15]. Однако в исследованиях McGee et al. (2004), а также Silberman et al. (2009) было показано преимущество аннулопластики выполняемой **полным жестким опорным кольцом**. Эта методика позволяет добиться более предсказуемого результата с наименьшей частотой рецидива МР в отдаленном периоде [92, 121].

### **Причины рецидива МР после аннулопластики МК.**

Аннулопластика является методикой воздействующей преимущественно на фиброзное кольцо и способна со 100% успехом коррегировать МР, вызванную изолированной аннулэктазией (I тип по классификации A. Carpentier).

При ИМР в следствие ремоделирования ЛЖ мы сталкиваемся с ограничением закрытия створок МК (Шв тип). Аннулопластика, хотя и оказывает определенное опосредованное воздействие на подклапанные структуры, не корригирует тентинг, а сохраняющееся натяжение створок может привести к рецидиву и прогрессированию МР.

По данным исследования Calafiore et al. (2004) с соавт. интегральным показателем недостаточности IIIb типа является глубина коаптации. Если глубина коаптации превышает 10 мм, аннулопластика может считаться заведомо неэффективной [49].

Особенностью технического исполнения рестриктивной аннулопластики может быть смещение кпереди задней части фиброзного кольца МК. Что приводит к еще большему увеличению угла задней створки МК с плоскостью фиброзного кольца МК, это, в свою очередь, увеличивает площадь тентинга и глубину коаптации, в итоге приводит к рецидиву и прогрессированию МР [133].

Большое значение имеют показатели, отражающие форму и размеры ЛЖ. Они напрямую связаны с возможным прогрессированием ремоделирования ЛЖ в послеоперационном периоде. Braun J. et al. (2005) показали, что предиктором обратного ремоделирования ЛЖ является КДР ЛЖ < 65 мм и КСР < 51 мм [42].

Большое прогностическое значение ПлМК имеет дооперационное состояние аппарата МК. Kongsarepong et al. (2006) сообщают о неэффективной аннулопластике в 1/2 случаев, если диаметр фиброзного кольца МК >3,7 см, площадь тентинга >1,6 см<sup>2</sup>, а степень МР > 3 [78].

К другим предикторам относятся: сложный характер струи регургитации и центральное ее расположение, нарушение сократимости боковой стенки ЛЖ, шовная аннулопластика с использованием полосок из перикарда [47].

Другие методы хирургической коррекции ИМР:

### **1. Пластика край-в-край по Alfieri.**

Заключается в сшивании вторых сегментов передней и задней створок МК, с формированием двойного отверстия МК. При ИМР она эффективна только в сочетании с аннулопластикой. Позволяет уменьшить частоту рецидивов МР при глубине коаптации >10 мм [59] (Рис 2.)

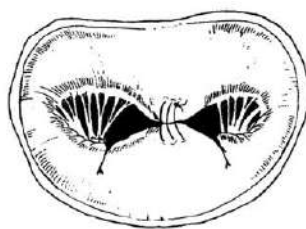


Рисунок 2. Пластика край-в-край по Alfieri [59].

## 2. Пересечение вторичных хорд.

Суть метода заключается в пересечении двух базальных (некраевых) хорд передней створки МК, которые при ИМП, как правило, бывают критически натянутыми и мешают коаптации створок. В результате, применяя эту методику в сочетании с аннулопластикой, удалось уменьшить частоту рецидивов МР до 15%, против 37% при изолированной аннулопластике МК [41] (Рис.3).

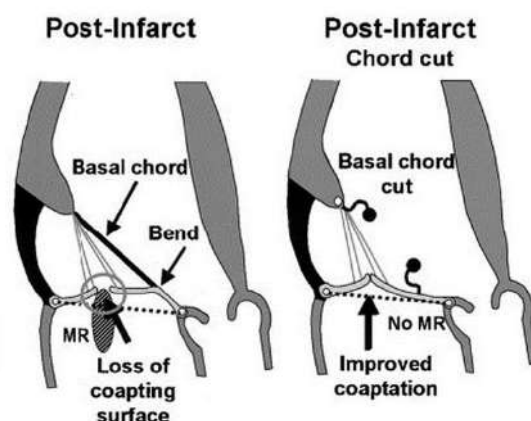


Рисунок 3. Пересечение вторичных хорд передней створки митрального клапана [41].

## 3. Сближение оснований папиллярных мышц и сшивание головок папиллярных мышц.

Методики включают репозицию папиллярных мышц по средней линии, либо путем сшивания их головок [125], либо наложением циркулярной муфты-протеза вокруг их оснований [77]. Таким образом, достигается уменьшение расстояния между плоскостью фиброзного кольца и задней папиллярной мышцей, уменьшается тентинг. Применяется в сочетании с аннулопластикой (Рис. 4).



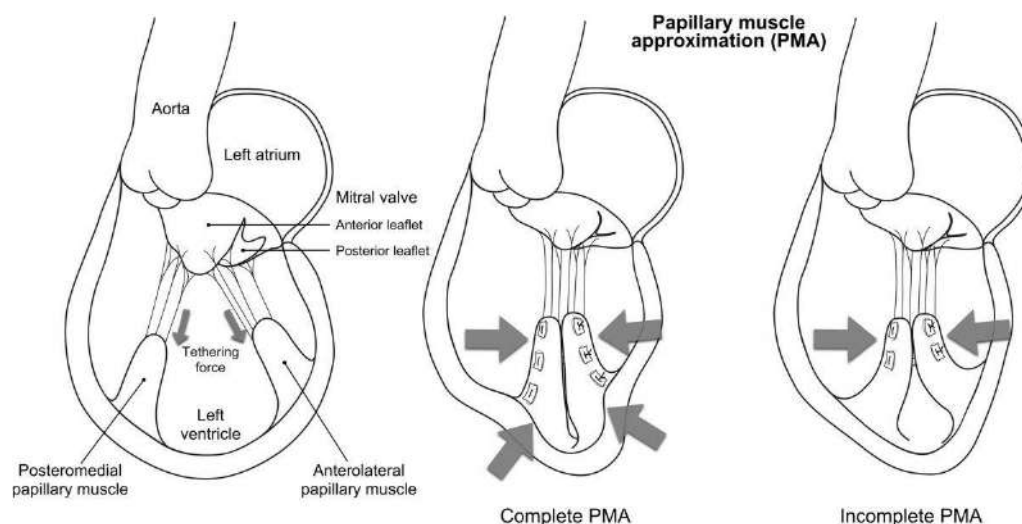


Рисунок 4. Сближение оснований и сшивание головок папиллярных мышц [125].

#### 4. Репозиция задне-медиальной папиллярной мышцы

Прямая хирургическая релокация (репозиция) задне-медиальной папиллярной мышцы – это метод, предложенный Kron et al. (2002). Его суть заключается в прямом изменении положения заднемедиальной папиллярной мышцы с помощью тракционного шва. Между головкой заднемедиальной папиллярной мышцы и правым фиброзным треугольником (фиброзное кольцо МК на уровне третьего сегмента задней створки МК) натягивается шов. В результате уменьшается глубина коаптации, тентинг. Метод применяется в сочетании с аннулопластикой [79] (Рис. 5).

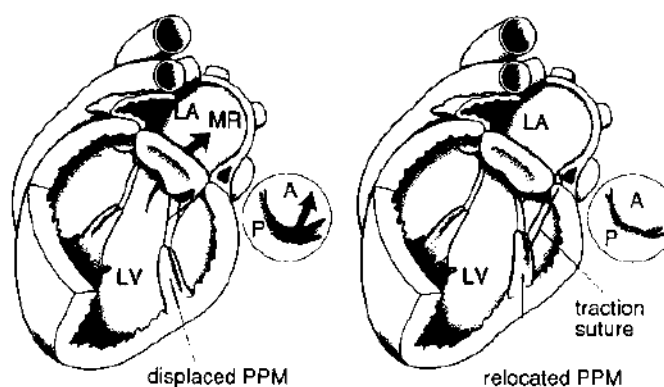


Рисунок 5. Репозиция задне-медиальной папиллярной мышцы [79]

Таким образом, аннулопластика жестким опорным кольцом малого диаметра в сочетании с реваскуляризацией миокарда дает хорошие

непосредственные и неплохие отдаленные результаты у 70-80% пациентов. Однако в группе риска несостоятельности ПЛМК и рецидива МР пациенты с выраженным ремоделированием полости ЛЖ (КДР > 65 мм и КСР > 51 мм) и глубиной коаптации створок > 10 мм. Этой категории пациентов необходимо сочетать выполнение аннулопластики с другими подклапанными методиками, или предпочесть аннулопластике протезирование МК с сохранением подклапанных структур.

#### **1.4. Проблемы искусственного кровообращения, системный воспалительный ответ. Особенности кислородного баланса.**

С самого начала развития кардиохирургии стало очевидным, что искусственное кровообращение (ИК) является независимым фактором риска развития дисфункции различных органов и систем. Несмотря на общий прогресс в кардиохирургии и снижение летальности у некоторых категорий больных до 1 - 3%, использование ИК ассоциируется с высокой частотой развития послеоперационных осложнений, достигающей 20-30%. Когда недостаточность того или иного органа нельзя прямо объяснить его специфическим заболеванием в кардиохирургии используется термин «постперфузионный» синдром. В настоящее время постперфузионный синдром считается частным вариантом синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) [72]. Под ПОН понимается нарушение функции двух или более органов или систем, способное развиваться как последовательно так и параллельно, возникающее у пациентов в критическом состоянии и характеризующееся прогрессирующим, но потенциально обратимым течением. Патофизиологической основой ПОН является системный воспалительный ответ (СВО) [94].

СВО – это неспецифическая, генерализованная воспалительная реакция организма на повреждение. Первоначально, эта реакция носит защитный характер, является ответом на повреждение, вызванного самой операцией и не зависит от присутствия инфекции. Однако при интенсивном и длительном

воздействии СВО может происходить патологическая трансформация, тогда его защитные элементы превращаются в факторы вторичного повреждения [93].

В кардиохирургии развитие СВО складывается из 4 основных форм повреждения: контакта крови с искусственной поверхностью экстракорпорального контура, ишемией-реперфузией тканей, эндотоксемией и операционной травмой [26]. Воздействие этих стимулов приводит к активации клеток крови и эндотелия сосудов. Активированные клетки выделяют цитокины, активные формы кислорода, которые вместе с компонентами комплемента и другими биологически активными веществами запускают процесс воспаления. В результате поврежденные клетки эндотелия теряют способность регулировать сосудистый тонус. Нарушается процесс эндотелий зависимой релаксации сосудов – развивается вазоконстрикция. В итоге этих процессов развивается феномен патологического шунтирования крови [56]. Более того, активация нейтрофилов и тромбоцитов приводит к формированию микроэмболов, состоящих из лейкоцитарно-тромбоцитарных микроагрегатов [115]. Последние, вместе с периферической вазоконстрикцией, вызывают блокаду микроциркуляции, что после снятия зажима с аорты во время ИК может приводить к развитию феномена «noreflow». Высвобождающийся из поврежденных тромбоцитов тромбопластин активирует внутрисосудистое свертывание, происходит потребление плазменных факторов коагуляции, активируется система фибринолиза. В результате развивается дисфункция микроциркуляции характеризующаяся неравномерностью капиллярного кровотока: неперфузируемые участки могут чередоваться с гипер- и нормально перфузируемыми. В такой ситуации периферические клетки могут испытывать гипоксию, на фоне нормальных системных показателей доставки и потребления кислорода [88].

В первую очередь в этих условиях страдают наиболее напряженно работающие органы и системы, которые максимально задействованы в компенсации. К ним относятся системы регуляции, кровообращения и дыхания. Таким образом, неслучайно основными причинами летальных исходов в раннем послеоперационном периоде являются острая сердечная недостаточность,

респираторный дистресс синдром, острая почечная недостаточность, неврологические расстройства и синдром ПОН [4].

### **Особенности кислородного баланса**

Адекватное поступление кислорода тканям – непреложное условие жизнеобеспечения организма и его функциональной активности [19]. В процессе работы физиологического механизма доставки кислорода из атмосферного воздуха до конечного «потребителя» митохондрии происходит постепенное снижение парциального давления с 150-160 mmHg до 10 mmHg. Именно в силу существования такого «кислородного каскада» в норме доставка кислорода всегда должна превышать его потребление [23].

После попадания в кровь только 2% кислорода растворяется в плазме, основная масса, т.е. 98%, переносится в связке с гемоглобином. Мерой насыщения гемоглобина кислородом является сатурация (Sa). В норме Sa артериальной крови 98-100%. Растворенный в плазме кислород, при атмосферном давлении, не играет значимой роли в транспорте из-за незначительного количества (около 3,1 мл), поэтому им можно пренебречь при расчетах.

Доставка кислорода ( $DO_2$ ) может быть рассчитана таким образом:

$$DO_2 = 1,34 \times SaO_2 \times Hb / 100 \times CB$$

где  $SaO_2$  – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (%), 1,34 – константа Гюфнера (1 г гемоглобина связывает 1,34 мл кислорода), Hb – концентрация гемоглобина (г/л), CB – сердечный выброс (л/мин)

В норме с артериальной кровью переносится около 1000 мл кислорода в 1 минуту.

Реально используемое организмом в процессе метаболизма количество кислорода называется потреблением кислорода ( $VO_2$ ). Для его расчета необходимо знать какое количество кислорода остается в крови после прохождения через микроциркуляцию, т.е в венозной крови. Sa венозной крови в норме составляет 70-80%.

Таким образом, потребление можно рассчитать по формуле:

$$VO_2 = 1,34 \times (SaO_2 - SvO_2) \times Hb/100 \times CB$$

Где  $SvO_2$  – насыщение гемоглобина венозной крови кислородом (%)

В покое потребление кислорода организмом в минуту составляет 220-250 мл, т.е. около 25% доставляемого.

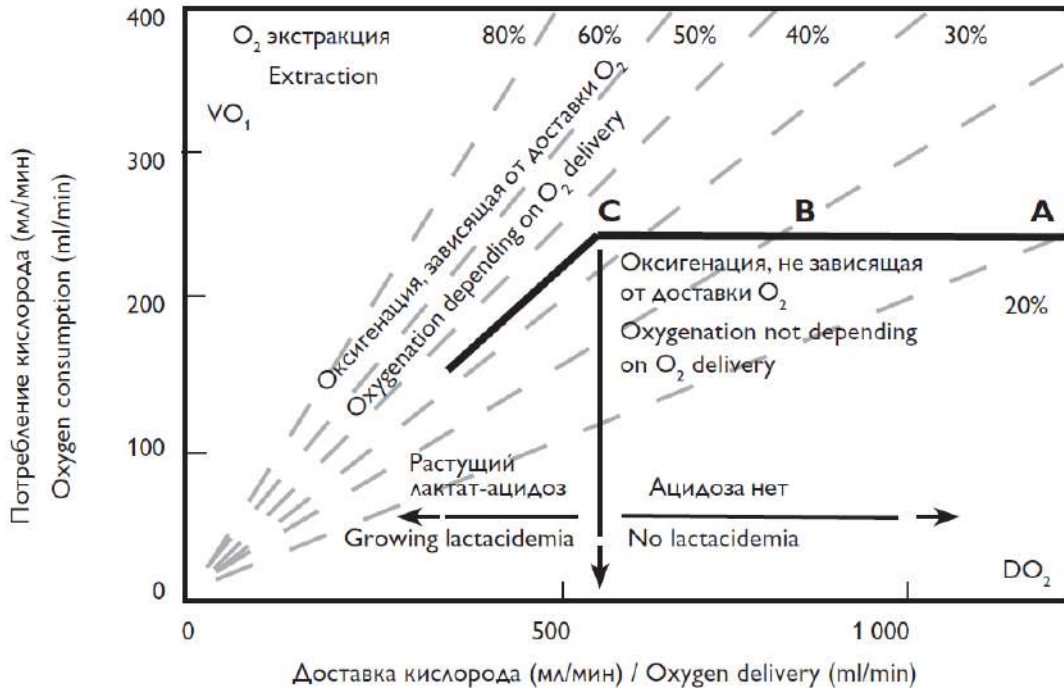


Рисунок 6. Взаимосвязь доставки и потребления кислорода

Линия А-В показывает уровень до которого снижение доставки O<sub>2</sub> не вызовет снижение его потребления (потребление не зависит от доставки). Ниже критического значения доставки «С» потребление O<sub>2</sub> становится зависимым от доставки и возникает гипоксия. Положение точки «С» зависит от значения максимально возможной экстракции кислорода.

В состоянии покоя потребление организмом кислорода составляет около 250 мл/мин, а доставляется 1000 мл/мин. Потребление зависит от вида ткани и функционального состояния органа или организма в целом. Так, например, изменение положения тела пациента может приводить к увеличению потребления на 30%, а повышение температуры тела на 1°С увеличивает потребление на 10%.

Показатель, отражающий баланс, а также напряжение механизма ауторегуляции между доставкой и потреблением называется экстракцией кислорода (O<sub>2</sub>ER), рассчитывается по формуле:

$$O_2ER = VO_2 / DO_2 * 100$$

В норме доставка всегда избыточна и потребление не зависит от доставки,  $O_2ER$  составляет 22-30%. В случае снижения доставки или роста потребления организм запускает ряд компенсаторных механизмов: усиление сердечного выброса и экстракции, перераспределение кровотока между органами и тканями. Однако «запас прочности» этого механизма ограничен и при дальнейшем снижении доставки соотношение между потреблением и доставкой становится прямо пропорциональным (линейным). При этом метаболический запрос (потребность) может превышать его потребление, что будет приводить к гипоксии и лактат-ацидозу (Рис. 6) [48].

В рутинной клинической практике в качестве наиболее доступного показателя глобального баланса между доставкой и потреблением кислорода используется венозная сатурация  $SvO_2$ . По данным Bauer et al. (2008) и Bloos et al (2005) показатель венозной сатурации демонстрирует четкую связь и пропорциональность среднему значению экстракции. В норме  $SvO_2$  составляет >75%, компенсированной экстракции на фоне повышения потребления и снижения доставки соответствует диапазон 50-75%, диапазон 30-50% говорит об истощении экстракции и развитии лактат-ацидоза, при значениях  $SvO_2 < 25\%$  происходит гибель клеток [35, 38].

Для хирургической практики представляют интерес ряд исследований. По данным Futier et al. (2010) в практике абдоминальной хирургии снижение  $SvO_2 < 70\%$  является независимым предиктором развития послеоперационных осложнений [64]. Однако, не только сниженные, но и супранормальные значения  $SvO_2$  тоже ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Так Perz et al (2011) на серии кардиохирургических вмешательств показали, что  $SvO_2 > 77,4\%$  сопровождается гиперлактатемией, системным воспалительным ответом и повышает риск летального исхода [102]. Bauer et al. (2008) при анализе послеоперационных осложнений и летальности после плановых кардиоторакальных вмешательств получили сходные результаты и сделали заключение о некоем «коридоре безопасности» для  $SvO_2$ , находящемся в диапазоне 65-75% [35].

Следующим шагом было создание протоколов так называемой целенаправленной терапии, нацеленных на поддержание SvO<sub>2</sub> в безопасных рамках. Последующий ряд исследований подтвердил эффективность целенаправленной терапии и возможность снижения частоты послеоперационных осложнений и летальности при больших хирургических вмешательствах [104].

### **Способы коррекции СВО**

К сожалению, развитие СВО у больных оперированных в условиях ИК продолжает оставаться одной из наиболее серьезных, нерешенных проблем кардиохирургии. В настоящее время эта проблема активно изучается, совершенствованию методов коррекции СВО в кардиохирургии посвящено большое количество работ [71].

К таким методам относятся: операции на работающем сердце, минимально инвазивная хирургия, улучшение биосовместимости экстракорпорального контура, уменьшение площади оксигенатора, селективная деконтаминация кишечника, энтеральная иммунокоррекция, глюкокортикоиды, ингибиторы протеаз и др.

Известно, что от длительности искусственного кровообращения и времени пережатия аорты напрямую зависит частота послеоперационных осложнений и летальность [33]. Стремление улучшить результаты лечения привело к широкому распространению АКШ на работающем сердце без ИК.

В настоящее время доказано, что выполнение АКШ на работающем сердце сопряжено со снижением концентрации цитокинов, значительно меньшим выделением медиаторов воспаления и уменьшением интенсивности клеточного механизма воспалительного ответа. А это означает снижение интенсивности СВО, улучшение функционального состояния органов после операции, и соответственно, улучшение результатов лечения, особенно у пациентов с высоким риском [34]. Cleveland J. et al (2001) сообщают, что при операциях на работающем сердце существенно снижается вероятность развития ПОН, уменьшается частота кардиальных, легочных, неврологических нарушений, коагулопатий, сокращается время пребывания больного в стационаре. Исследование было проведено среди

относительно легких больных, с числом шунтов от 1 до 2 [54]. С другой стороны, в работе Hirose H. et al. (2001), изучавшего группу больных высокого риска, преимущества операций без ИК оказались под сомнением [75]. Однако у Hirose группы больных были небольшие.

Таким образом, ИК является независимым фактором риска развития ПОН, патофизиологической основой которой является СВО. Воздействие повреждающих факторов СВО приводит к гипоксии периферических клеток, и лактат-ацидозу. В настоящее время доказано, что выполнение АКШ на работающем сердце сопряжено со снижением интенсивности СВО. Противоречивость результатов исследований посвященных преимуществам Off-pump хирургии говорит о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы.

### **1.5. Реваскуляризация миокарда – морфологический субстрат, «гибернирующий» и «оглушенный миокард». Виды и способы реваскуляризации миокарда, их сравнение**

Для успешного лечения ИБС необходимо решить 3 задачи: избавить больного от симптомов (стенокардии), повысить толерантность к физической нагрузке (улучшить качество жизни) и увеличить продолжительность жизни.

Для их решения существуют медикаментозная терапия (МТ) и прямая реваскуляризация миокарда (РМ). Но только прямая РМ позволяет решить сразу три задачи [45]. В настоящее время преимущества АКШ перед МТ и чрескожными коронарными вмешательствами в долгосрочном снижении смертности, ИМ и стенокардии подтверждены большими рандомизированными исследованиями и метаанализами [13].

С развитием кардиохирургии прямая реваскуляризация миокарда стала широко доступной, и относительно безопасной процедурой с госпитальной летальностью около 1-3% [10]. Однако проблемы хирургического лечения ИБС не могут считаться решенными. Низкие показатели летальности отражают состояние в группе больных низкого риска. Несколько иначе результаты прямой РМ выглядят в группе осложненных форм ИБС, сопровождающихся дисфункцией



миокарда ЛЖ [118]. По данным Abraham R. летальность в группе больных со сниженной ФВ ЛЖ увеличивается до 10% [1]. К этой группе больных относятся пациенты с ИМР.

В точки зрения патофизиологии дисфункция миокарда ЛЖ может быть вызвано острой и хронической ишемией миокарда, развитием рубцовых изменений или аневризмы ЛЖ вследствие перенесенного инфаркта, а также наличием функционально «спящего» (гибернирующего) и «оглушенного» (станнинг) миокарда [44].

В отличие от необратимых последствий вследствие рубцовых изменений миокарда, дисфункция «спящего» и «оглушенного» миокарда может быть обратима при определенных условиях.

Термин «гибернирующий» или «спящий» миокард был предложен Rahimtoola S. в 1984 году. Применяется он для обозначения феномена, заключающегося в возникновении дисфункции живого миокарда вследствие его хронической ишемии. Для «гибернирующего» миокарда характерны: стойкое нарушение движений стенки ЛЖ, низкая перфузия, жизнеспособность, а также улучшение функции при восстановлении нормального коронарного кровотока. По данным биопсии в 52% случаев гипокинетичные сегменты левого желудочка состояли из неизмененного миокарда. Прижизненное обследование пациентов показало метаболическую активность и жизнеспособность сегментов миокарда со сниженной перфузией. А прямая реваскуляризация миокарда привела к восстановлению функции этих сегментов. Причем восстановление функции могло происходить как немедленно, так и постепенно в течение нескольких месяцев и даже года [108].

Кроме того, было установлено, что эффект реваскуляризации и частота последующих осложнений напрямую зависят от наличия сегментов ЛЖ с обратимой дисфункцией. Чем больше таких сегментов, тем более выраженным, в перспективе, будет прирост сократительной способности миокарда и повышение толерантности к физической нагрузке.

Таким образом, становится очевидным, что при дисфункции миокарда главной целью реваскуляризации будет являться улучшения сократительной функции «спящего» миокарда [6].

Помимо «гибернирующего» выделяют также «оглушенный» миокард. В отличие от первого, «оглушение» характерно для острых ситуаций. Наиболее типичным примером будет являться снижение сократимости после кардиоплегической остановки сердца во время кардиохирургической операции. Так Roberts A. et al. (1981) сообщают о снижении фракции выброса левого желудочка с исходных 50% до РМ в условиях ИК и КП до 38% через 2 ч после операции у 90% больных с последующим полным восстановлением через 24 ч после оперативного вмешательства [112]. В литературе «оглушение» или «станнинг» впервые описали E. Braunwald и R. Kloner в 1982 г. [44]. Восстановление функции «оглушенного» миокарда, как и гибернирующего, происходит по истечении определенного периода времени при наличии полноценного кровотока в зоне дисфункции.

Аортокоронарное шунтирование в настоящее время выполняется в нескольких модификациях. Традиционно, подавляющее количество операций в мире выполняется в условиях ИК на остановленном сердце. В разделе, посвященном проблемам искусственного кровообращения, был указан ряд его недостатков, связанный с системным воспалительным ответом. В настоящее время, искусственное кровообращение, несмотря на постоянное совершенствование, продолжает оставаться нефизиологической процедурой, способной привести к серьезным и опасным осложнениям. Защита миокарда во время ишемии является еще одной проблемой. На современном этапе не существует единого подхода ни к виду кардиоплегического раствора, ни к способу его доставки в миокард. Кардиоплегическая остановка сердца «обеспечивает» ухудшение сократительной функции сердца в ближайшем послеоперационном периоде. Эти изменения будут тем более выражены, чем больше продолжительность пережатия аорты.

Желание избежать этих проблем привело к возрождению интереса и развитию коронарной хирургии на работающем сердце без ИК [47]. Методика «Off pump coronary artery bypass grafting» (OPCAB) - операция АКШ на работающем сердце без ИК позволяет избежать рисков ИК и ишемии миокарда (ИМ).

Таким образом, основных метода РМ всего два: традиционный в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегической остановки сердца (CABG) и альтернативный на работающем сердце без ИК.

Среди всех операций коронарного шунтирования доля OPCAB в США составляет около 20%, в Европе – 50%, а в Японии - более 60% [89]. Эффективность и безопасность OPCAB доказана рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) и метаанализами. Off-pump РМ не уступает традиционной CABG в отношении госпитальной летальности и риска развития послеоперационных осложнений [101].

На вопрос о наличии явных преимуществ OPCAB над CABG, современные авторитетные оценки не позволяют ответить однозначно и ситуация представляется несколько запутанной. Недавние, крупные РКИ проведенные Lamy A. (2012) и Diegeler A. et al (2013) не выявили разницы в 30-дневных и 1-летних клинических результатах между двумя методами РМ [60, 82]. Кроме того, Hattler et al. (2012) сообщает о наличии зависимости результата операции от квалификации хирурга при Off-pump РМ, что нельзя сказать про CABG [73]. По его данным, для большинства хирургов и пациентов АКШ с ИК даёт лучшие или аналогичные непосредственные и долгосрочные результаты, для отдельных хирургов РМ без ИК коррелирует с меньшей проходимостью шунтов [73]. По данным Sedrakyana A. et al (2006) в руках высококвалифицированных хирургов РМ без ИК снижает риск возникновения инсульта, инфекционных осложнений, приводит к меньшему числу гемотрансфузий и сокращает период пребывания больного в стационаре [117].

Особо следует отметить наличие РКИ говорящих о преимуществах Off-pump РМ в подгруппе пациентов высокого риска. К этой категории относятся

больные в возрасте, с дисфункцией миокарда ЛЖ, ИМР, хронической болезнью почек и другой сопутствующей патологией ухудшающей прогноз. По данным Pushkas et al (2009) выполнение РМ без ИК уменьшает риск летального исхода в госпитальный период. Особенно интересно, что это преимущество ОРСАВ тем более выражено, чем выше риск операции [106]. Кроме того, существует немало публикаций указывающих, что Off-pump хирургия обладает ренопротективным эффектом по сравнению с On-pump процедурами [128]. Продолжительность ИК, вообще, является одним из самых важных интраоперационных предикторов ОПП [131]. Chawla et al (2012) сообщают о снижении потребности в новой заместительной почечной терапии после Off-pump РМ [53]. В рекомендациях Международного Консенсуса Конференции по интенсивной медицине **ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF** по предупреждению и лечению ОПП предлагается использовать технику Off-pump при кардиохирургических процедурах небольшой сложности и стремиться к сокращению времени ИК в более сложных случаях [46].

Еще более неопределенно дело обстоит с РМ во время комбинированных операций. Часто АКШ в таком случае рассматривается как сопутствующая процедура, которая удлиняет время ИК и ИМ. Тем не менее, интерес к выполнению РМ по методике Off-pump при комбинированных операциях за последнее десятилетие присутствовал у несколько авторов. Nakamura K. et al. (2005) сообщают о трех операциях у пациентов с ИБС и митральной регургитацией [97]. Авторы отметили, что данная стратегия позволяет сократить продолжительность ИК, время пережатия аорты и высказали предположение, что она может быть полезна у пациентов с низкой фракцией выброса и почечной дисфункцией. Vana A. et al. (2007) проанализировали опыт 8 операций Off-pump РМ и ПМК и отметили их безопасность [31]. Чернов И.И. et al (2011) сообщили о 42, Кахкцян П.В. et al (2011) о 67, Молочков А.В. et al (2012) о выполнении 16 подобных операций [16,20,24]. Однако этими авторами выводов о преимуществах или недостатках этой методики сделано не было. Raja G. et al (2013) провел ретроспективное исследование, сравнив результаты «классической» (РМ + ПМК

с ИК и КП) и модифицированной (РМ без ИК + ПлМК) методик [109]. По мнению авторов применение модифицированной методики позволяет достоверно сократить продолжительность ИК и пережатия аорты, а также позволяет достоверно снизить риск летального исхода, послеоперационного кровотечения требующего рестернотомии, частоту развития раневой инфекции, потребность заместительной почечной терапии, гемотрансфузии, в ИВЛ более 24 часов и ВАБК, уменьшить длительность пребывания в реанимации и сроки госпитализации.

Таким образом, ИМР развивается у больных ИБС при анатомически интактном митральном клапане. В патогенезе ИМР ведущее место занимает **постинфарктное** ремоделирование ЛЖ. ИМР ухудшает качество жизни пациентов и является предиктором неблагоприятного прогноза. По рекомендациям АССХР/2016, ЕАК/2012 и АКК/ААС/2017 при тяжелой ИМР показана комбинированная операция, включающая в себя РМ и реконструкцию МК. Среди больных ИБС направляемых на операцию РМ ИМР, требующая оперативного лечения встречается от 4 до 11%. Негативной стороной комбинированного вмешательства является высокая летальность, достигающая 12%. Во многом высокий риск обусловлен длительностью ИК, которая является независимым фактором развития дисфункции различных органов и систем. Методика Off-pump РМ позволяет избежать рисков ИК и ИМ. Основные преимущества Off-pump РМ проявляются в подгруппе пациентов высокого риска, к которым и относятся больные ИМР. Попытки выполнять этап РМ без ИК у больных с тяжелой ИМР периодически предпринимались разными авторами. Однако до серьезных исследований дело не дошло, а качество единичных, уже проведенных, не отвечает современным требованиям. Таким образом, вопрос о наилучшем способе РМ при комбинированных операциях у больных ИМР остается недостаточно изученным. Проспективное рандомизированное клиническое исследование, проведенное в этом направлении, является особенно актуальным.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на клинической базе ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» (ПГКБ) кардиохирургическое отделение, заведующий к.м.н. Шонбин Алексей Николаевич и на кафедре хирургии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» г. Архангельск, Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой д.м.н., доц. Дуберман Борис Львович.

Исследование одобрено ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», протокол №01/02-14 этического комитета от 18.02.2014.

За четырехлетний период: с января 2014 по декабрь 2017 года в кардиохирургическом отделении ПГКБ им. Е.Е. Волосевич было проведено 1277 оперативных вмешательств у больных с ИБС: у 138 (10,8%) из них помимо АКШ и реконструкции МК выполнялись вмешательства и на других структурах сердца. Комбинированная операция, включающая в себя только РМ и аннулопластику МК, была выполнена у 120 (9,4%) больных ИБС (Табл. 1).

Таблица 1. Число больных ИБС оперированных в ПГКБ в 2014-2017 гг.

Год	Всего с ИБС, n	АКШ+реконструкция МК + операция на других структурах сердца (n, %)	АКШ+плМК (n, %)
2014	354	45 (12,7)	42 (11,9)
2015	295	39 (13,2)	36 (12,2)
2016	311	35 (11,2)	27 (8,7)
2017	317	19 (6,0)	15 (4,7)
Всего	1277	138 (10,8)	120 (9,4)

Из 120 больных ИБС с ИМР, в проспективное рандомизированное исследование были включены 57 пациентов, удовлетворяющих критериям включения. Каждым больным подписывалась карта информированного согласия для участия в исследовании. Всем пациентам планировалась РМ в комбинации аннулопластикой МК (Рис. 7).

### Критерия включения:

- возраст от 40 до 75 лет
- фракция выброса левого желудочка более 35%
- поражение не менее 2х коронарных бассейнов
- ИМР тяжелой степени
- согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключались пациенты с:

- нестабильной стенокардией
- острым инфарктом миокарда
- аневризмой левого желудочка
- одновременными дополнительными вмешательствами на аортальном клапане, восходящей аорте
- выявленной патологией створок митрального клапана (миксоматоз, ревматизм, инфекционный эндокардит, врожденные аномалии)
- тяжелой сопутствующей патологией, значительно повышающей риск операции (хроническая болезнь почек 4–5 ст., цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью), и повторными операциями на сердце
- конверсией на искусственное кровообращение на этапе реваскуляризации миокарда
- отказ от участия в исследовании

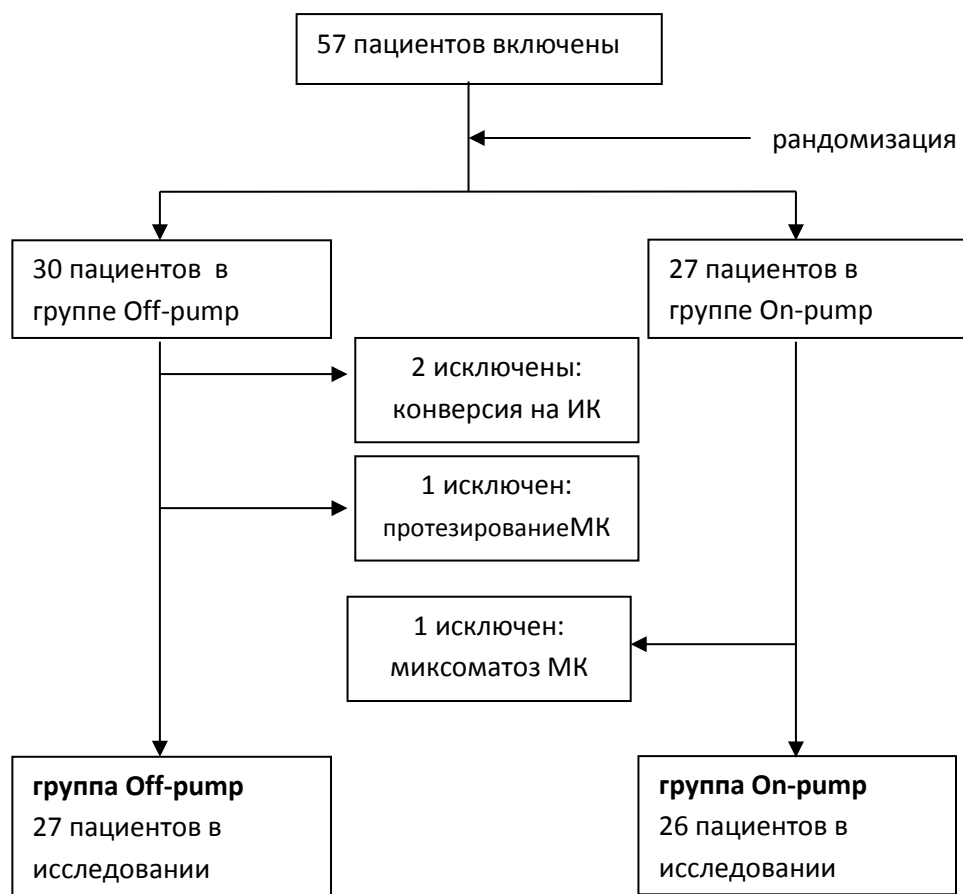


Рисунок 7. Схема формирования групп Off-pump и On-pump.

#### **Дизайн исследования:**

Все включенные в исследование больные в зависимости от методики выполнения РМ были разделены на две группы: Off-pump — реваскуляризация миокарда по методике OPCAB; On-pump — реваскуляризация миокарда проводилась в условиях ИК на остановленном сердце (контрольная группа). Рандомизация выполнялась в день операции «слепым» методом с использованием конвертов.

Далее выполняли операцию РМ с реконструкцией МК. Во время операции оценивали размеры, объемы, функцию сердца и степень регургитации на МК, а также параметры доставки и потребления кислорода. Из исследования были исключены четыре пациента: двое — вследствие конверсии на ИК во время РМ, один — из-за выполнения протезирования МК, один — по причине патологии створок и хорд МК — миксоматозной дегенерации митрального клапана, выявленной интраоперационно.



Во время раннего послеоперационного периода в отделении кардиохирургической реанимации (КХР) оценивали параметры кислородного обмена, функцию почек, а также маркеры повреждения миокарда. После стабилизации состояния и достижения соответствия критериям перевода из КХР в отделение кардиохирургии вновь оценивали функцию, размеры, объемы камер сердца и функцию МК, функцию почек и уровень маркеров системного воспаления. К моменту выписки из стационара (соответствие критериям выписки из стационара) оценивали клинические исходы. Ежегодно оценивались исходы заболевания и данные ЭХО-КС на основании данных медицинской документации, личных, телефонных, электронных, письменных контактов с пациентами или их родственниками.

## **2.1. Характеристика методов обследования и диагностики**

### **Схема обследования больного:**

1. Клинический осмотр непосредственно при поступлении больного в стационар.
2. Электрокардиография (ЭКГ) выполнялась в день поступления, дважды в день операции: накануне и после операции, каждый день в отделении КХР, далее в отделении кардиохирургии по показаниям.
3. Коронарография (КАГ) накануне операции, не ранее 6 месяцев и не позднее 5 дней до операции.
4. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) накануне операции (не ранее 3 месяцев), на 3-5 и 10-14 сутки после операции. В отдаленном периоде 1 раз в год.
5. Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭ) на операционном столе: в начале и в конце операции, плюс для группы Off-pump сразу после окончания РМ до начала ИК.
6. Определение газов артериальной и венозной крови, уровня гемоглобина, лактата и глюкозы крови, 6 раз в течение операционных суток: в начале

операции, перед началом ИК, после окончания РМ, в конце операции, через 6 и 24 часа после операции.

7. Исследование активности кардиоспецифического фермента тропонина-Т: однократно в течение 24 часов после операции.
8. Исследование креатинина крови и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ): перед операцией (не ранее 14 дней), через 48 часов и через 10-14 дней после операции.
9. Определение маркера системного воспаления С-реактивного белка (СРБ): на 2-3 и 10-14 сутки послеоперационного периода.
10. Оценка клинических исходов операции в день выписки и в отдаленном периоде.

Клинический осмотр включал в себя изучение жалоб и данных анамнеза о длительности ИБС, наличии и давности перенесенных инфарктов миокарда, определение фоновых заболеваний и сопутствующей патологии, осмотр больного и оценку тяжести стенокардии и функционального класса сердечной недостаточности. В конце осмотра производился расчет риска проведения кардиохирургического вмешательства по шкале EuroScore I и II.

### **Электрокардиографическое исследование**

ЭКГ принадлежит важнейшая роль в диагностике перенесенного ИМ, определении его локализации и размеров. Для регистрации ЭКГ использовался электрокардиограф «Heartcopy» производства фирмы Innomed. ЭКГ регистрировалась в 12 общепринятых отведениях. Тактика динамической оценки ЭКГ была следующей. Первая ЭКГ регистрировалась при поступлении больного в отделение кардиохирургии. На основании ее определяли наличие рубцовых изменений миокарда, подтверждающих наличие инфаркта миокарда в анамнезе. Вторая в день операции перед транспортировкой больного в операционную. Третья в день операции после доставки больного из операционной в реанимацию. Четвертая через 1 сутки после операции. В последующие дни ЭКГ

регистрировали по мере необходимости. Контроль ЭКГ позволяет установить наличие ишемии миокарда, признаки и локализацию ОИМ, выявить нарушения ритма сердца. Критерием периоперационного ОИМ были: закономерная динамика сегмента ST, наличие вновь появившегося зубца Q, в сочетании с появлением новых зон гипокинезии при ЭХО-КС и повышением кардиоспецифических ферментов.

### **Эхокардиографическое исследование**

Исследования проводились на эхокардиографах “Ultramark-9”, “Sonos-100”, “Sonos-1000” и “Vivid-E9” с трансторакальными и чреспищеводными датчиками. Изображение сердца оценивалось из трех позиций в трех режимах: одномерном (М), двухмерном и доплеровском (Д). Производилось измерение конечного диастолического и конечного систолического размеров (КДР и КСР) левого желудочка. Для расчёта объемов и фракции выброса ЛЖ использовали два метода: Teiholtz и Simpson. Метод Simpson (дисков) позволяет более точно рассчитать объёмы ЛЖ, даже при неправильной форме его полости. Контур левого желудочка обводился в двух ортогональных верхушечных сечениях: четырёхкамерном и двухкамерном. Далее программа разбивала полость левого желудочка на ряд цилиндрических дисков одинаковой высоты. После измерения каждого диска вычислялись, а затем и суммировались их объёмы. Из полученных данных вычислялись фракция выброса (ФВ), конечные объёмы в систолу и в диастолу (КДО и КСО) наличие зон нарушения локальной сократимости миокарда. Индекс конечно-систолического объема (ИКСО) – показатель, наиболее точно отражающий сократительную способность миокарда ЛЖ, рассчитывали по формуле:

$$\text{ИКСО} = \frac{\text{КСО}}{\text{площадь поверхности тела}} \text{мл/м}^2$$

Величина систолического давления в легочной артерии (ДЛА) оценивалась в непрерывном доплеровском режиме.

Оценку основных параметров производили, соотнося их со стандартными нормальными значениями (Табл.2).

Таблица 2. Нормативы оценки эхокардиоскопических показателей

Показатель	Нормальные значения
КДР ЛЖ, см	4,5-5,6
КСР ЛЖ, см	<4,5
КДО ЛЖ, мл	110-150
КСО ЛЖ, мл	50-70
УО, мл	60-80
ФВ ЛЖ, %	50 - 64%
ЛП, см	< 4,0
ДЛА, мм рт. ст.	< 29
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	30-40

Нарушения региональной сократимости левого желудочка оценивали по рекомендациям American Society of Echocardiography [134]. Для этого выделяли 16 сегментов, которые располагаются в плоскости трех поперечных сечений сердца: базальной, средней и верхушечной. Изображение шести базальных сегментов получали при локации на уровне створок митрального клапана из левого парастерального доступа, это — передний, передне-перегородочный, задне-перегородочный, задний, задне-боковой и передне-боковой. Из того же доступа, но на уровне папиллярных мышц лоцировали шесть средних сегментов. Изображения четырех верхушечных сегментов получали из парастерального доступа на уровне верхушки сердца. Учитывая факт, что ИМР развивается из-за дисфункции миокарда ЛЖ на уровне базальных и средних сегментов, в нашем исследовании анализ зон гипокинезии миокарда верхушечных сегментов не выполнялся.

Исходная митральная регургитация оценивалась двумя методами: трансторакальной (накануне операции) и интраоперационной чреспищеводной эхокардиографией (ЧПЭ). Определение степени МР производили в соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography [134]. МР считали тяжелой при наличии хотя бы одного из перечисленных ниже критериев: ЭПОР не менее  $0,2 \text{ см}^2$ , объем регургитации не менее 30 мл и vena contracta не менее 0,6 см.

Трансторакальную ЭХО-КС выполняли трижды: накануне операции (не ранее 3 месяцев до госпитализации), на 3-5 сутки и 10-14 сутки послеоперационного периода. В отдаленном периоде исследование выполняли ежегодно в течение 2 лет. Чреспищеводную ЭХО-КС выполняли в операционной: в начале и в конце операции. Для группы Off-pump, дополнительно, сразу после окончания этапа РМ до начала ИК.

### **Коронарография**

Селективная ангиография продолжает оставаться «золотым» стандартом для определения анатомии венечных артерий. КАГ обеспечивает прижизненное изучение всех сегментов коронарных артерий (КА) диаметром до 0,3 мм и позволяет определить тип кровоснабжения сердца, количество пораженных артерий, характер поражения сосудов (проксимальный, дистальный, диффузный), тип поражения (стеноз, окклюзия), наличие или отсутствие коллатерального кровообращения. КАГ выполнялась всем больным. Использовалось ангиографическое оборудование фирмы «Siemens» (Германия) и «General Electric», США. Для проведения стандартной коронарографии под местной анестезией выполнялась катетеризация бедренной или лучевой артерии, далее по проводнику в устье коронарной артерии вводился специальный диагностический катетер (различные для левой и правой коронарных артерий). Через его просвет, вручную через шприц объемом 20 мл, раствором «Омнипак», Nycomed, проводилось контрастирование артерии с одновременной видеозаписью изображения в нескольких проекциях. Прямую, правую косую и левую боковую проекции применяли для съемки левой коронарной артерии (ЛКА), а прямую и

боковую для правой коронарной артерии (ПКА). Средний расход контраста на одного пациента составлял 80 – 100 мл. Далее коронарограммы оценивались двумя специалистами: рентгенхирургом и кардиохирургом. Определяли тип кровоснабжения сердца (правый, левый, сбалансированный), локализацию, степень и протяженность поражения КА, их диаметр, количество пораженных артерий, а также наличие коллатерального кровотока. Гемодинамически значимыми считали стенозы ствола ЛКА  $\geq 50\%$ , магистральных КА  $\geq 60\%$ . По критериям включения в исследование минимальным объемом поражения коронарного русла было 2 бассейна.

### **Лабораторные анализы**

В 2000 году Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов произошел пересмотр диагностических критериев ИМ. По их рекомендациям, верификация ИМ основывается на повышении уровня сердечных тропонинов Т и I в крови в сочетании с клиническими симптомами и ЭКГ-критериями ишемии миокарда [96]. Особенностью сердечных тропонинов в диагностике повреждения миокарда является их высокая специфичность даже при незначительной степени некроза миокарда. Однако повышение уровня тропонина в крови только свидетельствует о повреждении клеток миокарда, но не объясняет механизм повреждения [22].

Уровень тропонина в периферической крови у больных с ОИМ повышается примерно через 6 часов после начала ангинозного приступа. В течение 2 недель от начала ИМ концентрация тропонина в крови постепенно возвращается к исходному уровню.

После оперативных вмешательств на сердце, практически всегда, происходит повышение уровня тропонина. Эти изменения могут быть следствием несовершенной защиты и реперфузионного повреждения миокарда, а также прямой травмы сердца во время операции [28]. Поэтому диагноз «инфаркта миокарда» должен выставляться на основании комплексного подхода, включающего ЭКГ и ЭХО-КС критерии ИМ. Тем не менее, повышение уровня

тропонина крови в 5 и более раз указывает на высокую вероятность периоперационного ИМ.

В исследованиях Lehrke S. et al (2004) было выявлено, что независимо от наличия или отсутствия периоперационного ИМ существует прямопропорциональная зависимость между повышением тропонинов после операции и увеличением летальности [84].

Исследование активности кардиоспецифического фермента проводили на аппарате Cobase-411, Roche, Швейцария, с помощью тест-систем Elecsys-Troponin-T-STAT-Immunoassay, предназначенного для определения концентрации Тропонина-T в плазме крови методом электрохемилюминисцентного иммуноанализа. Нормальные величины: 12,7 – 24,9 пг/мл.

СРБ крови определяли на аппарате LabTaurus Instrumentation Laboratory S.P.A., Италия. Использовали набор реагентов «С-реактивный белок-Ново (латекс), Вектор-Бест, Россия», предназначенный для определения концентрации СРБ в сыворотке и плазме крови человека латексным иммуно-турбидиметрическим методом. Нормальные величины: до 5 мг/л.

Исследование креатинина крови производили на аппарате LabTaurus, Instrumentation Laboratory S.P.A., Италия. Использовали набор реагентов «Креатинин-Ново-А (биореагент), Вектор-Бест, Россия», предназначенный для определения концентрации креатинина в сыворотке и плазме крови человека кинетическим методом Яффе с движущейся холостой пробой и компенсацией. Нормальные величины: женщины 53-106 мкмоль/л, мужчины 71-115 мкмоль/л.

Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производили по формуле MDRD [87]:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 175 \times (\text{креатинин плазмы, мкмоль/л/88,4})^{-1,154} \times (\text{Возраст, лет})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин}).$$

На основании сравнения СКФ до операции и через 48 часов после операции оценивали степень острого повреждения почек (ОПП) по классификации RIFLE [36] (Табл. 3).

Таблица 3. Классификация ОПП по классам RIFLE (2004)

<b>Классы</b>	<b>Критерии по клубочковой фильтрации</b>
R - Risk	↑Scr* в 1,5 раза или ↓ КФ** на 25%
I - Injury	↑Scr в 2 раза или ↓ КФ на 50%
F - Failure	↑Scr в 3 раза или ↓ КФ на 75% или Scr≥354 мкмоль/л с нарастанием не менее 44,2 мкмоль/л
L – Loss	Стойкая ОПН; полная потеря почечной функции >4 недель
E – EndStage	Терминальная ХПН > 3мес

Scr\*-креатинин сыворотки крови, КФ\*\*- клубочковая фильтрация

## 2.2. Характеристика методов лечения

Лечение осуществлялось на базе ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» в отделениях кардиохирургии, операционном отделении и кардиохирургической реанимации. Главными направлениями оказания помощи больным были:

1. Анестезия и мониторинг
2. Хирургическая реваскуляризации миокарда и реконструкция митрального клапана.
3. Интенсивная терапия раннего послеоперационного периода
4. Профилактика и лечение послеоперационных осложнений

### **Анестезия и мониторинг**

Применялась единая для всех больных схема ингаляционной анестезии (севоран+фентанил) с мышечной релаксацией ардуаном в дозе 0,1 мг/кг. Для искусственной вентиляции легких (ИВЛ) использовали аппараты «Datex Ohmeda» (General Electric, США) и «Draeger-Primus» (Германия). ИВЛ проводили с дыхательным объемом 6-8 мл/кг и частотой дыхания 12-14 в минуту под контролем экспираторного CO<sub>2</sub>. Концентрацию кислорода во вдыхаемой



кислородно-воздушной смеси ( $F_iO_2$ ) поддерживали в соответствии с показателями парциального давления  $O_2$  в артериальной крови в диапазоне от 40 до 60%. Уровень  $CO_2$  в артериальной крови ( $pCO_2$ ) поддерживали на уровне 35-40 мм рт.ст.

Всем больным производился инвазивный мониторинг системного артериального давления через лучевую или бедренную артерию, центрального венозного давления, давления в легочной артерии и заклинивания в легочных капиллярах, сердечного индекса (СИ) (катетер Свана – Ганца, монитор Life Score, NihonKohden, Япония), газового состава артериальной и венозной крови, лактата и гемоглобина крови (AVL 9180 Roche, Австрия).

Параметры гемодинамики, показатели газов крови, уровень гемоглобина и лактата регистрировали в обеих группах на пяти основных этапах: 1 – в начале операции (перед стернотомией); 2 – во время операции, после завершения этапа РМ (в Off-pump группе до начала ИК); 3 – в конце операции; 4 – через 6 ч после операции; 5 – через 24 ч после операции.

На основании полученных данных вычисляли:

индекс доставки кислорода:  $DO_2I = 1,34 \times SaO_2 \times СИ \times Hb / 100$ ;

индекс потребления кислорода:  $VO_2I = 1,34 \times (SaO_2 - SvO_2) \times СИ \times Hb / 100$ ;

индекс экстракции кислорода:  $O_2ER = VO_2I / DO_2I \times 100\%$ ;

где  $SaO_2$  — насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови, %;

$SvO_2$  — насыщение кислородом гемоглобина центральной венозной крови, %;

1,34 — константа Гюффнера;

$Hb$  — концентрация гемоглобина, г/л.

Продолжительностью этапа РМ в обеих группах считали время от начала операции до окончания формирования всех дистальных анастомозов.

### **Хирургическая реваскуляризация миокарда**

Доступ к сердцу выполняли через продольную стернотомию. Подготовку кондуитов (внутренняя грудная артерия и большая подкожная вена) производили параллельно.

### Техника Off-pump

После перикардотомии вводили гепарин 300 ед/кг. Поддерживали уровень активированного времени свертывания крови более 480 с. Производили канюляцию восходящей аорты и соединение аортальной канюли с артериальной магистралью аппарата ИК (Рис. 8 ).

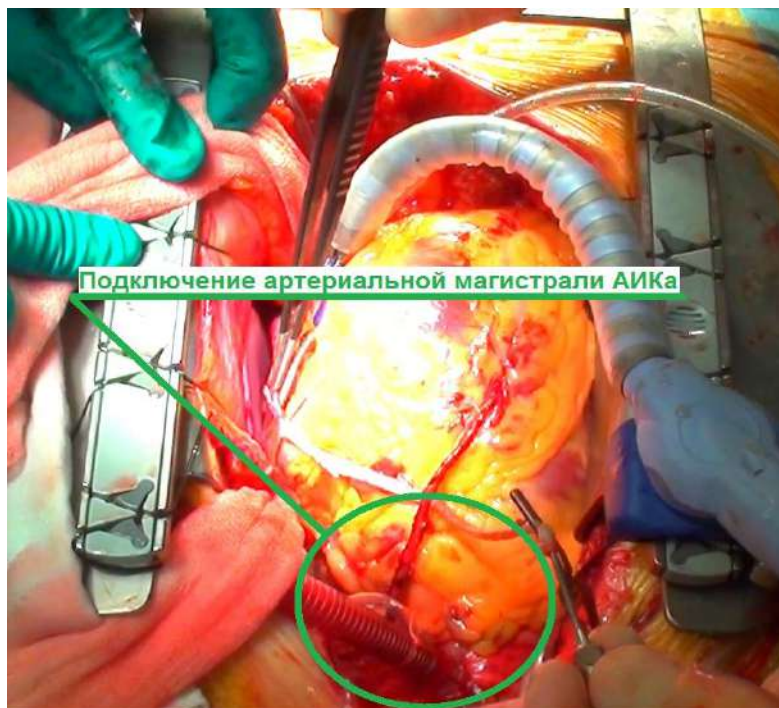


Рисунок 8. Подключенная артериальная магистраль АИКа во время Off-pump PM.

Накладывали кисетные швы на полые вены. Дислокацию сердца и экспозицию коронарных артерий выполняли перикардальным швом (Anchor-stitch). Локальной стабилизации миокарда в зоне наложения анастомоза достигали вакуумными устройствами Octopus (Medtronic) или Acrobat (Maquet) (Рис. 9). У всех больных использовали интракоронарные шунты (Medtronic). Для визуализации зоны анастомоза применяли увлажненную струю углекислого газа.

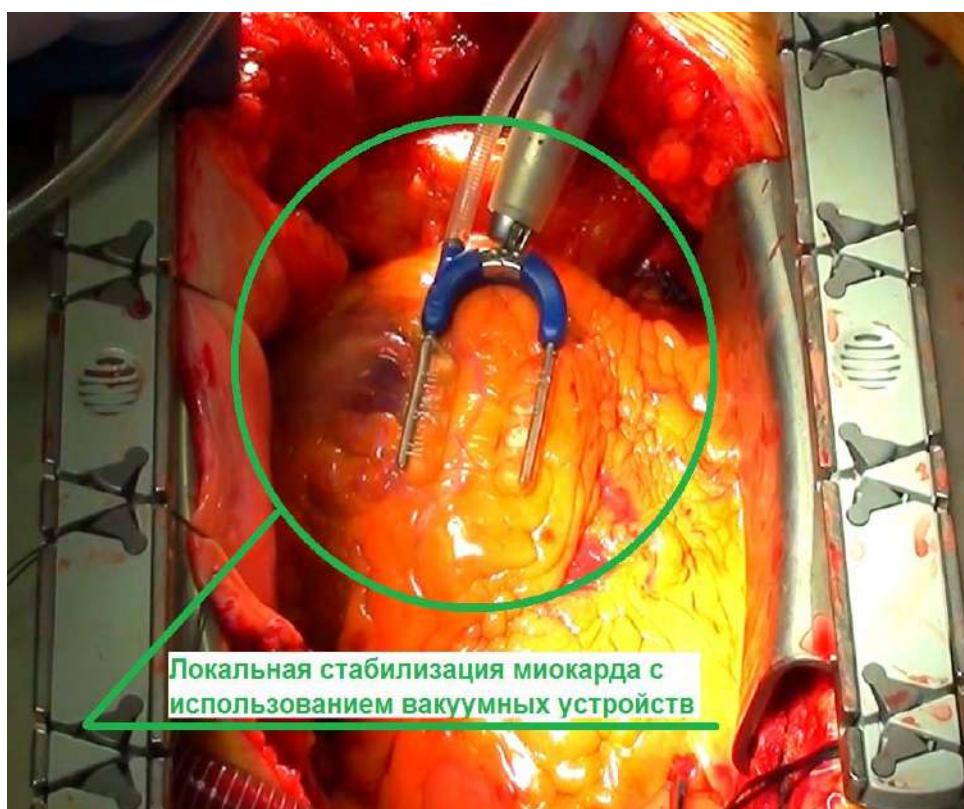


Рисунок 9. Локальная стабилизация миокарда с использованием вакуумных устройств.

Систолическое артериальное давление поддерживали на уровне  $> 90$  мм рт. ст. Для увеличения преднагрузки использовали прием изолированной элевации нижних конечностей. Сначала формировали все дистальные анастомозы, затем все проксимальные.

После пуска кровотока по всем шунтам этап РМ считали завершенным.

### **Техника On-pump**

В условиях ИК и кардиopleгии сначала формировали все дистальные анастомозы (Рис. 10). Проксимальные анастомозы с аортой формировали после завершения этапа клапанной реконструкции.

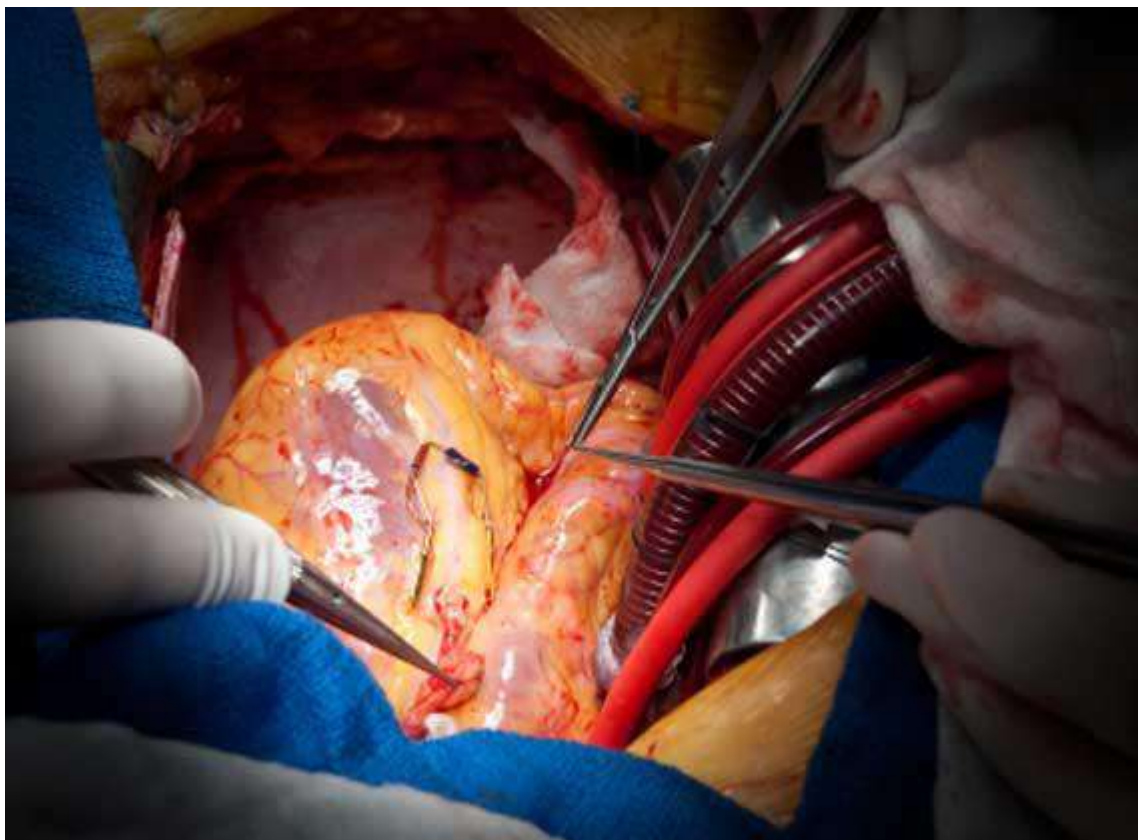


Рисунок 10. Формирование дистальных анастомозов на остановленном сердце.

### **Клапанная реконструкция**

Клапанная реконструкция у всех больных выполнялась в условиях ИК на остановленном сердце по одинаковой схеме. Перфузия проводилась роликовым насосом (аппараты ИК: Jostra HL 20 и Sorin C5; перфузионный индекс 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>) в нормотермическом режиме. Для защиты миокарда использовали антеградную фармакохолодовую кристаллоидную кардиоплегию: кустодиол 2 л однократно через корень аорты (у пациентов группы Off-pump и через сформированные аортокоронарные шунты).

Для защиты миокарда использовали антеградную фармакохолодовую кристаллоидную кардиоплегию: кустодиол 2 л однократно через корень аорты (у пациентов группы Off-pump и через сформированные аортокоронарные шунты).

Для доступа к МК использовали левую боковую атриотомию, либо расширенный двухпредсердный доступ по Guiradon. Если при ревизии створки и хорды МК были интактны, но выявлялись постинфарктные изменения па-



пиллярных мышц, миокарда левого желудочка и дилатация фиброзного кольца митрального клапана, то устанавливался ишемический генез МР (Рис. 11).

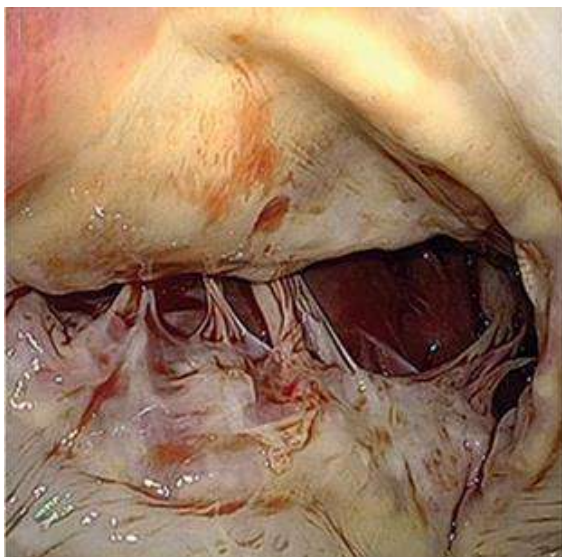


Рисунок 11. Вид митрального клапана при ишемической митральной регургитации глазами хирурга

Для достижения удовлетворительной коаптации створок МК и устранения митральной регургитации всем больным выполнялась аннулопластика МК (Рис. 12).



Рисунок 12. Митральный клапан после выполнения аннулопластики на опорном кольце

Методом выбора была аннулопластика на жестком опорном кольце («МедИнж», Россия; размеры 28 и 30). В качестве альтернативы допускались

следующие варианты: 1 - на мягком опорном кольце (Sorin «Sovering», размеры 28 и 30); 2 - задняя рестриктивная аннулопластика.

Этап клапанной реконструкции завершился шовной аннулопластикой трикуспидального клапана.

### **Послеоперационный период**

В раннем послеоперационном периоде в отделении реанимации применяли единый протокол ведения больных, включающий профилактическое назначение антибиотиков, аспирин, статины, бета-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. По показаниям применяли инотропную и вазопрессорную терапию, а также инфузию нитроглицерина. Состояние, когда для поддержания адекватной гемодинамики требовалась постоянная и длительная инфузия инотропов и/или вазопрессоров считалось **потребностью в инотропной поддержке.**

Если больному в силу каких-либо причин производилось переливание компонентов крови, то это состояние считалось **потребностью в гемотрансфузии.**

Применялась активная тактика лечения ОПП, снижение СКФ более чем в 2 раза, служило основанием к применению методик заместительной почечной терапии у конкретного пациента.

Продолжительность пребывания в отделении кардиохирургической реанимации (КХР) определяли в часах с момента поступления больного в КХР до наступления момента, когда состояние пациента начинало соответствовать критериям перевода [85].

Критерии перевода из КХР:

- Ясное сознание, ориентированность в месте, времени и собственной личности, адекватность, коммуникабельность
- SpO<sub>2</sub> > 90% на дыхании воздухом
- Отсутствие жизнеугрожающих аритмий

- Пассаж по дренажам менее 50 мл/час
- Диурез более 0,5 мл/кг/мин
- Отсутствие потребности в вазопрессорной и инотропной поддержке
- Отсутствие признаков ишемии миокарда на ЭКГ

Продолжительность госпитализации определяли в днях со дня операции до момента наступления соответствия состояния больного критериям выписки из стационара [85].

Критерии выписки из стационара:

- Стабильная гемодинамика
- Способность самостоятельно принимать пищу и обслуживать себя
- Нормальная температура тела и отсутствие явных признаков инфекции
- Свободное мочеиспускание и дефекация
- Купирование болевого синдрома пероральными анальгетиками
- Адекватная переносимость физической нагрузки

### **2.3. Конечные точки**

Первичной конечной точкой были большие клинические события:

- в госпитальном периоде: смерть, инфаркт миокарда, инсульт, острая сердечная и острая дыхательная недостаточность, а также кровотечение и глубокая стерильная инфекция потребовавшие рестернотомии.
- в отдаленном периоде: кардиальная смерть и комбинированная конечная точка (ККТ) из больших неблагоприятных кардиальных и церебральных события.

ККТ считалась положительной, если в отдаленном периоде (от 30 дней до 2х лет после операции), наступало, хотя бы одно из событий: смерть, инфаркт миокарда, инсульт, стенокардия, сердечная недостаточность ФК 3-4 (NYHA).

Вторичными конечными точками были:

- сердечный индекс, индексы доставки, потребления, экстракции кислорода и уровень лактата на контролируемых этапах
- уровень тропонина-Т
- динамика СРБ крови
- класс острого повреждения почек
- потребность в инотропах/вазопрессорах, длительность инотропной терапии, потребность в препаратах крови
- длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ)
- длительность пребывания больного в отделении реанимации
- длительность госпитализации
- динамика параметров МР в группе Off-pump во время этапа РМ после пуска кровотока по шунтам.
- Динамика ФВ ЛЖ размеров и объемов сердца в госпитальном и отдаленном периоде



## 2.4. Статистический анализ

Определение вида распределения количественных данных проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а при числе наблюдений менее 50 теста Шапиро-Уилка. Количественные переменные нормального распределения представлены в виде  $M$  (среднее)  $\pm$   $SD$  (стандартное отклонение), если распределение отличается от нормального то медианы ( $Me$ ) и 25-го и 75-го перцентилей ( $Q1$  и  $Q3$ ). Качественные переменные представлены процентными соотношениями и их 95%-е доверительными интервалами (95% ДИ). Метод  $\chi^2$  использовали для сравнения качественных данных. Если число наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы оказывалось меньше 5, применяли точный критерий Фишера. Критерий Стьюдента применяли для сравнения количественных данных при нормальном распределении, Манна-Уитни — при распределении, отличном от нормального. Для попарного сравнения зависимых выборок использовали одновыборочный критерий Вилкоксона. При корреляционном анализе при нормальном распределении переменных применяли метод Пирсона ( $r_p$ ), в случае распределения отличного от нормального метод Спирмена ( $r_s$ ). Отклонение нулевых гипотез проводилось при уровне статистической значимости 0,05 и менее.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета SPSS 15.0 (IBM, США).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Дооперационная характеристика пациентов исследуемой и контрольной групп

По основным демографическим показателям группы были сопоставимы. Возраст больных колебался от 44 до 75 лет, преобладали пожилые пациенты. В группе Off-pump больные были несколько моложе, 62 против 64 лет, но эта разница статистически недостоверна ( $p = 0,14$ ). Мужчин было больше чем женщин, которые в обеих группах составляли около 25% (Табл. 4).

Таблица 4. Демографические данные исследуемых больных

Показатель	Off-pump (n=27)	On-pump (n=26)			p
Возраст	61,6 ±6,6	64,3± 7,0	T = -1,5	df=51	0,14
Женский пол	7 (25,9%)	6 (23,1%)	$\chi^2 = 0,06$	df=1	0,8

Основные симптомы ИБС среди больных проявлялись следующим образом. У всех больных отмечалось наличие стенокардии напряжения. Преобладали больные со стенокардией напряжения III ФК, 74,1% и 88,5% соответственно (классификация Канадского кардиологического общества, 1976). Основная масса пациентов уже, имели постинфарктный кардиосклероз, распределение в группах 92,6% и 84,6% соответственно. Причем, 74,1% и 69,2% перенесли только один ИМ.

Все больные имели, как минимум, II ФК сердечной недостаточности (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA, 1994 г.). У большинства больных, а именно 77,8% и 65,4% соответственно, отмечались признаки сердечной недостаточности III ФК. СН II ФК встречалась значительно реже, у 22,2% и 30,8%. И только у 1 больного в группе On-pump была отмечена СН IV ФК. (Табл. 5)

Таблица 5. Проявление основных симптомов ИБС у исследуемых больных

Показатель	Off-pump (n=27)	On-pump (n=26)	$\chi^2$	df	p
ФК стенокардии напряжения:					
II	6 (22,2%)	3 (11,5%)	1,07	1	0,46
III	20 (74,1%)	23 (88,5%)	1,8	1	0,18
IV	1 (3,7%)	0	0,98	1	1,0
ПИКС:	25 (92,6%)	22 (84,6%)	0,84	1	0,42
Без ИМ	2 (7,4%)	4 (15,4%)	0,84	1	0,42
1 ИМ	20 (74,1%)	18 (69,2%)	0,15	1	0,7
2 ИМ	5 (18,5%)	3 (11,5%)	0,5	1	0,47
3 ИМ	0	1 (3,8%)	1,05	1	0,5
ФК сердечной недостаточности:					
II	6 (22,2%)	8 (30,8%)	0,5	1	0,48
III	21 (77,8%)	17 (65,4%)	1	1	0,31
IV	0	1 (3,8%)	1,05	1	0,5

Среди сопутствующих заболеваний и других факторов риска (Табл. 6) преобладала артериальная гипертензия, которой страдали все больные за исключением 1 пациента в группе On-pump. Гемодинамически значимые стенозы артерий головы и шеи встречались несколько реже в группе Off-pump, 3 (11,1%) против 5 (11,2%), и напротив, больные со стенозами артерий нижних конечностей попадались в группе Off-pump чаще, 29,6%, против 11,5%. Эти диспропорции, однако были статистически незначимыми. Фибрилляция предсердий в группах встречалась примерно у каждого 5 больного. Также, одинаково часто больные в группах страдали от ХОБЛ (14,8% и 11,5%) и сахарного диабета (11,1% и 19,2%). По среднему индексу массы тела (ИМТ) больные не отличались и относились к группе избыточной массы тела. Уровень общего холестерина соответствовал

нормальным значениям и составлял в Off-pump группе 4,68 ммоль/л против 4,4 ммоль/л в On-pump,  $p = 0,3$ .

Таблица 6. Сопутствующая патология и факторы риска ИБС у исследуемых больных

Показатель	Off-pump (n=27)	On-pump (n=26)	$\chi^2$	df	p
Артериальная гипертензия	27 (100%)	25 (96,2%)	1,06	1	0,49
Атеросклероз брахицефальных артерий	3 (11,1%)	5 (19,2%)	0,68	1	0,46
Атеросклероз артерий нижних конечностей	8 (29,6%)	3 (11,5%)	2,6	1	0,17
Сахарный диабет	3 (11,1%)	5 (19,2%)	0,68	1	0,46
Фибрилляция предсердий	5 (18,5%)	5 (19,2%)	0,004	1	0,95
ХОБЛ	4 (14,8%)	3 (11,5%)	0,12	1	1,0
			<b>T</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,3 ± 4,24	28,9 ± 5,1	0,44	51	0,66
Общий холестерин, ммоль/л	4,68 ± 1,4	4,4 ± 1,25	1,04	45	0,3

Для оценки тяжести совокупного операционного риска использовали шкалы EuroScore I (Papworth Hospital, Cambridge, UK, 1999) и EuroScore II [98].

Выделяли три степени риска по шкале EuroScore I: низкий (0-2 балла), средний (3-5 балла), высокий (больше 6 баллов). В группе Off-pump несколько чаще отмечались низкая и средняя степени риска, а в On-pump высокая, что однако не подкреплялось статистической достоверностью (все  $p > 0,05$ ). (Рис 13).

Нестратифицированный показатель EuroScore I в группе On-Pump имел несколько большее значение 6 (4 – 6,25) в против 4 (3 - 6) в группе Off-pump, но разница эта была статистически незначима ( $U = 261$ ,  $z = -1,6$ ,  $p = 0,1$ ).

Риск летального исхода по шкале EuroScore I: общий 3,74% (2,4 – 5,3); в группе Off-pump 3,1% (2,3 – 5,2), а в группе On-pump 4,5% (2,4 – 5,7), различие между группами статистически недостоверно ( $U = 278$ ,  $z = -1,3$ ,  $p = 0,2$ ).

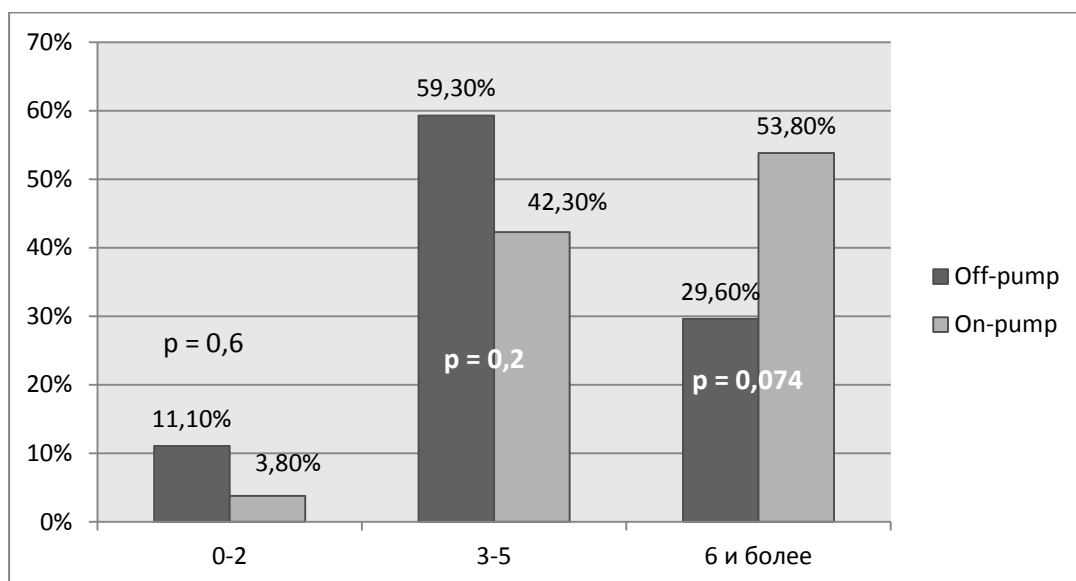


Рисунок 13. Стратификация риска по шкале EuroScore I у исследуемых больных

Риски, рассчитанные по шкале EuroScore II, не отличались и составили соответственно 2,4% (1,6 – 3,8) и 2,6% (2 – 3,7),  $U = 297$ ,  $z = -0,96$ ,  $p = 0,34$ .

Таким образом, группы по полу, возрасту, проявлению основных симптомов ИБС, частоте типичной сопутствующей патологии, наличию факторов и степени операционного риска, рассчитанных по шкалам EuroScore I и EuroScore II не отличались.

Исходная ЭХО-КС картина по основным объемным и функциональным характеристикам в целом соответствовала классической ЭХО-картине характерной для больных с ИМР, описываемой в литературе (Табл. 7).

ФВ ЛЖ была на нижней границе нормы, в Off-pump 50,7% против 52,4% в On-pump. ИКСО превышал норму на 22,8% и 28,3%, что говорит об исходном снижении контрактильной способности миокарда ЛЖ. Поперечные диастолические размеры ЛЖ были умеренно увеличены, так КДР в группах составил 5,89 против 5,87 см, при норме до 5,6 см. КСР, однако, оставался в пределах нормы 4,38 против 4,31 см (норма  $< 4,5$ ). Все объемные характеристики

были выше нормы, так КДО в группах был увеличен на 13,1% и 16%, а КСО на 21,6% и 24,6%, соответственно. Увеличение размеров ЛП до 4,3 см и легкая легочная гипертензия могут косвенно подтверждать наличие значимой митральной регургитации.

Таблица 7. Исходные эхокардиографические показатели исследуемых больных

Показатель	Off-pump (n=27)	On-pump (n=26)	T	df	p
ФВ ЛЖ, %	50,4 ± 8,3	52,7 ± 9,4	0,95	51	0,34
КДР ЛЖ, см	5,89 ± 0,76	5,87 ± 0,65	0,12	51	0,9
КСР ЛЖ, см	4,28 ± 0,84	4,31 ± 0,72	- 0,1	51	0,91
КДО ЛЖ, мл	169,7 ± 50,4	174,1 ± 45,5	- 0,3	51	0,74
КСО ЛЖ, мл	85,15 ± 34,01	87,27 ± 32,6	- 0,22	50	0,82
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	43,04 ± 14,7	44,9 ± 16,7	- 0,42	47	0,67
УО, мл	85,6 ± 24,8	86,9 ± 22,6	- 0,19	50	0,85
			<b>U</b>	<b>Z</b>	<b>p</b>
ЛП, см	4,3 (4,2 – 4,6)	4,3 (4,05 – 4,7)	330	-0,14	0,89
ДЛА, мм рт. ст.	30 (24 – 35,4)	29 (25 – 35,3)	337	-0,25	0,8

Наиболее часто в группах отмечалась гипокинезия миокарда в задних сегментах, в 39,3% и 37,5% случаев соответственно,  $p = 0,7$ . В целом, количество зон гипокинезии, в зоне ответственности которых находится задне-медиальная папиллярная мышца, составляет 64,3% и 75%, соответственно. Этот факт согласуется с теоретической частью, где утверждается наличие связи между задним инфарктом миокарда и формированием ИМР. Распределение других зон нарушения локальной сократимости миокарда между группами не отличалось (все  $p > 0,05$ ). (Табл. 8)

Таблица 8. Распределение зон гипокинезии миокарда у исследуемых больных

Сегмент	Off-pump (n=27)	On-pump (n=26)	$\chi^2$	Df	P
---------	-----------------	----------------	----------	----	---

Передний	2 (7,14%)	2 (6,2%)	0,002	1	1,0
Передне-перегородочный	5 (17,8%)	6 (18,75%)	0,17	1	0,7
Задне-перегородочный	3 (10,7%)	5 (15,6%)	0,7	1	0,5
Задний	11 (39,3%)	12 (37,5%)	1,6	1	0,7
Задне-боковой	4 (14,3%)	7 (21,2%)	1,2	1	0,32
Передне-боковой	3 (10,7%)	0	3,06	1	0,24

Примечание: Количество зон нарушения локальной сократимости миокарда у каждого больного может быть несколько.

По основным критериям тяжести митральной регургитации группы между собой не отличались. По классификации вторичной регургитации ее можно отнести к категории тяжелой (Табл. 9).

Таблица 9. Характеристика митральной регургитации у исследуемых больных

Показатель	Off-pump (n=27)	On-pump (n=26)	T	df	P
ЭПОР, см <sup>2</sup>	0,24 ± 0,9	0,27 ± 0,1	- 1,1	45	0,28
Объем регургитации, мл/уд	42,03 ± 10,4	50,7 ± 17,7	- 1,56	27	0,13
			U	Z	p
Vena contracta, мм	6,0 (4,5 – 7,1)	6,2 (5,0 – 7,5)	292,5	- 0,83	0,4

По данным коронарографии превалировало трехсосудистое поражение, в группах оно встречалось в 66,7% против 80,8%, соответственно,  $p = 0,24$ . (Табл. 10)

Таблица 10. Объем поражения коронарного русла у исследуемых больных

Объем поражения	Off-pump (n=27)	On-pump (n=26)	$\chi^2$	df	p
2 коронарных бассейна	9 (33,3%)	5 (19,2%)	1,35	1	0,24
3 коронарных бассейна	18 (66,7%)	21 (80,8%)	1,35	1	0,24

Индекс поражения коронарного русла (сумма всех пораженных КА / количество больных) был больше в группе On-pump и составил 4,0 (3,0 – 4,0) против 3,0 (3,0 – 3,0) в группе Off-pump ( $U = 213,5$ ;  $z = -2,6$ ;  $p = 0,009$ ).

Структура поражения коронарного русла отличалась равномерностью - различные коронарные бассейны поражались одинаково часто (Рис 14). В группе Off-pump несколько реже отмечалось поражение бассейна ПНА (19% против 24%) и ОА (22% против 24%) и несколько чаще ПКА (26% против 24%). Частота поражения ствол ЛКА составила 7% и 9%, соответственно. Все различия между группами были статистически недостоверными.

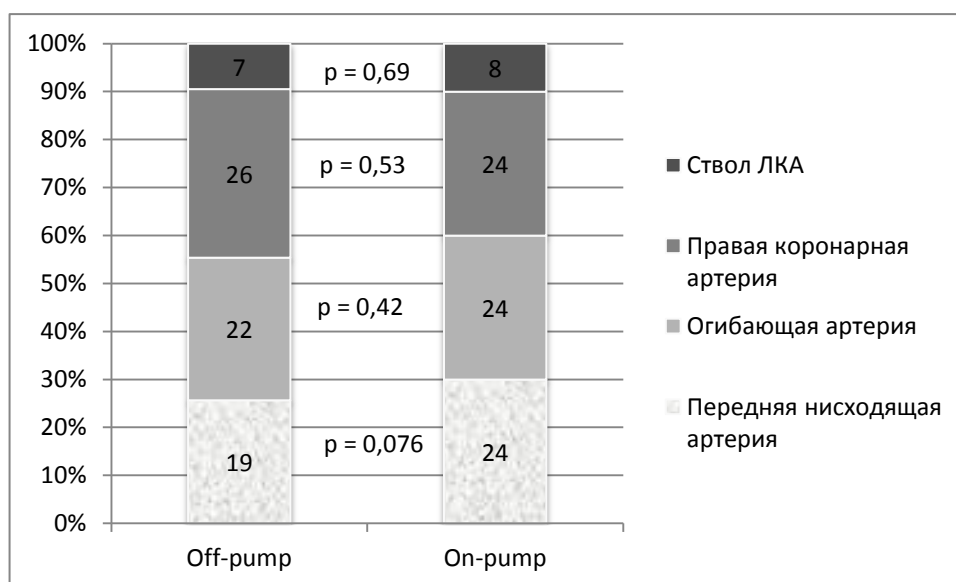


Рисунок 14. Структура поражения коронарного русла у исследуемых больных

Исходная СКФ в группах не отличалась и составила 74,6 (66,04 – 88,4) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> против 75,1 (69,0 – 103,1) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно ( $U = 300$ ,  $z = -0,907$ ,  $p = 0,36$ ). Эти показатели соответствуют ХБП 2 ст.

Таким образом, по основным исходным демографическим, клиническим, инструментальным и лабораторным характеристикам между пациентами сравниваемых групп статистически значимых различий выявлено не было. Этот факт дает нам основания сравнивать результаты лечения в дальнейшем.



### 3.2. Характеристика операционного периода

Всем больным была выполнена комбинированная операция реваскуляризации миокарда в сочетании с аннулопластикой митрального клапана.

Первым выполнялся этап реваскуляризации миокарда. Методика выполнения этого этапа, между группами отличалась. В исследуемой группе Off-pump РМ проводилась на работающем сердце без искусственного кровообращения, а в контрольной группе – On-pump в условиях искусственного кровообращения на остановленном сердце. В группе On-pump наложение проксимальных анастомозов выполнялось уже после «клапанного» этапа. Поэтому продолжительность выполнения этапа РМ в группах было решено считать временем, прошедшим от начала операции до окончания наложения всех дистальных анастомозов.

Как общее время операции в группах не отличалось, так и этап РМ потребовал от хирургов одинакового количества времени ( $p > 0,05$ ). (Рис. 15).

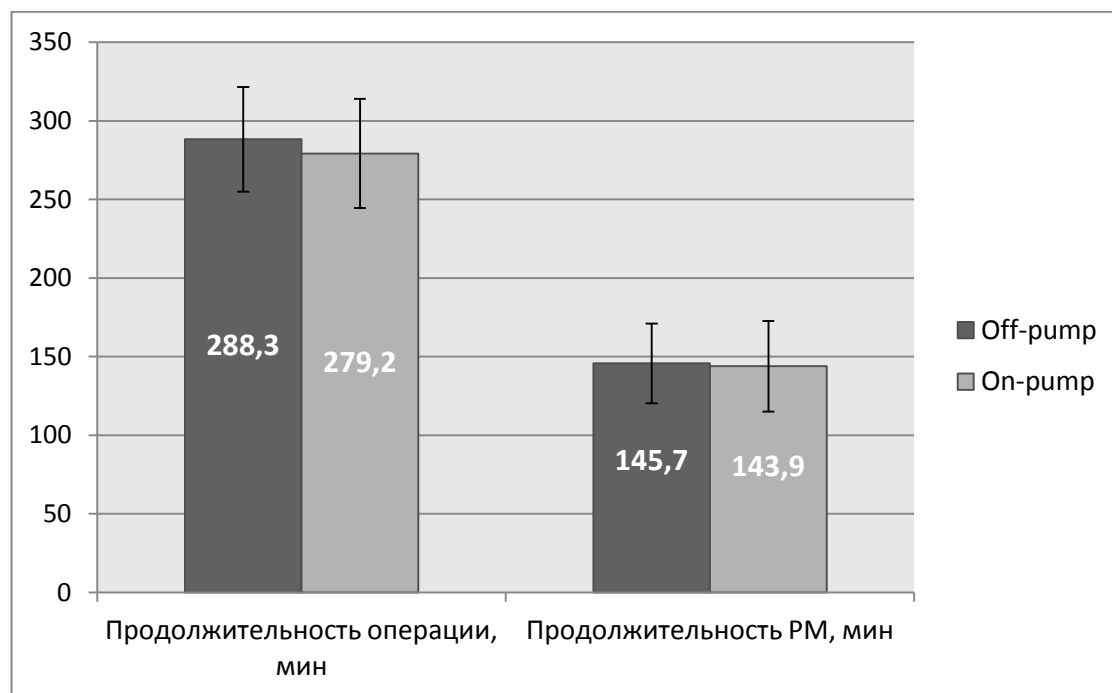


Рисунок 15. Временные характеристики этапов операции у исследуемых больных

В качестве кондуитов использовались внутренние грудные артерии (левая и правая) и большая подкожная вена (БПВ). Лучевая артерия не использовалась.

Для формирования шунтов левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА) использовалась в группе Off-pump в 41,3% против 48% случаев в группе On-pump,  $p=0,076$ . Правая внутренняя грудная артерия (ПВГА) использовалась только вместе с ЛВГА, это происходило в 10,9% и 8,0% случаев в группах соответственно,  $p=0,76$ . Причем во всех случаях, когда хирург использовал ПВГА, последующая РМ выполнялась по схеме «полной артериальной» реваскуляризации миокарда.

БПВ использовалась в качестве кондуита примерно также часто, как и ЛВГА. Частота ее применения в группах не отличалась: 47,8% и 44% случаев, соответственно  $p=0,76$  (Табл. 11).

Таблица 11. Виды использованных кондуитов у исследуемых больных

Виды кондуитов	Off-pump (n=27)	On-pump (n=26)	$\chi^2$	df	p
	%	%			
ЛВГА	41,3	48,0	4,2	1	0,076
ПВГА=2ВГА	10,9	8,0	0,09	1	0,76
Вена	47,8	44,0	0,09	1	0,76

Самой часто выполняемой операцией в обеих группах РМ была маммароаортокоронарное шунтирование (МКШ+АКШ). В контрольной группе этот вид операции выполнялся несколько чаще 76,9% против 51,9% в группе Off-pump ( $\chi^2 = 3,6$ ,  $df = 1$ ,  $p=0,057$ ). Второй по частоте в исследуемой группе было аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ): 29,6%, против 7,7% ( $\chi^2 = 4,16$ ,  $df = 1$ ,  $p=0,076$ ). Полная артериальная реваскуляризация миокарда (МКШ) также чаще выполнялась в группе Off-pump: 18,5% против 15,4% ( $\chi^2 = 0,09$ ,  $df = 1$ ,  $p=0,76$ ).

Однако, несмотря на некоторую количественную разницу статистической достоверности для отклонения нулевой гипотезы достигнуто не было, все  $p > 0,05$ . Вывод: группы по видам выполненных операций РМ не отличались (Рис 16).



2	11 (40,7)	24,5 – 59,3	5 (19,2%)	8,5 – 37,9	2,9	1	0,09
3	15(55,6)	37,3 – 72,4	18(69,2)	50 – 83,5	1,05	1	0,3
4	1(3,7)	0,6 – 18,3	3(11,5)	4,0 – 29,0	1,16	1	0,28

Анализ полноты РМ проводили с помощью метода Н. Hולםberg (1983), где полнота реваскуляризации =  $\frac{\text{количество шунтированных КА}}{\text{количество пораженных КА}} \times 100\%$

В обеих группах полнота РМ составила 100% (75%-100%), U=335,5; z = -0,33; p= 0,74.

Таким образом, по виду и объему операции РМ между группам не отличались.

### **Динамика основных показателей МР после РМ в группе Off-pump.**

По завершении всех дистальных и проксимальных анастомозов и пуска кровотока по шунтам в исследуемой группе у 22 больных, что составляет 81,5% (95%ДИ 63,3-91,8) выполнялось ЧПЭХО и оценивались показатели митральной регургитации (Табл. 14).

Таблица 14. Динамика основных показателей МР после РМ в группе Off-pump

Показатель	Группа Off-pump (n=22)		Z	p
	исходно	После РМ		
ЭПОР, см <sup>2</sup>	0,2 (0,17 – 0,3)	0,2 (0,15 – 0,24)	-0,012	0,9
Объем регургитации, мл/уд	44,2 (37,0 – 46,25)	36,35 (17,4 – 54,0)	-0,4	0,69
Vena contracta, мм	6,1 (4,75 – 7,1)	5,7 (4,78 – 6,3)	-0,052	0,96
Степень МР	3 (2,46 – 3,0)	3 (2,25 – 3,0)	-1,6	0,1

При сравнении полученных данных отмечено незначительное уменьшение объема регургитации на 17,8% и vena contracta на 6,5%. Показатели ЭПОР и степень МР не изменились. При анализе полученных результатов с помощью одновыборочного критерия Вилксона для зависимых выборок, статистически значимых различий не выявлено.

### **Реконструкция митрального клапана.**

Самым частым доступом к МК был расширенный двупредсердный доступ по Guiradon, в исследуемой группе он применялся в 77,8% случаев, а в контрольной в 92,3%. На втором и третьем месте были левая боковая атриотомия и септотомия, соответственно. В группе Off-pump они применялись в 14,8% и 7,4% случаев соответственно, а в группе On-pump только в единичных случаях (Табл. 15).

Таблица 15. Виды доступов к митральному клапану у исследуемых больных

Доступы к митральному клапану	Off-pump (n=27)		On-pump (n=26)		$\chi^2$	df	p
	n,%	95% ДИ	n,%	95% ДИ			
Guiradon	21 (77,8)	59,2 – 89,4	24 (92,3)	75,9 – 97,9	2,18	1	0,25
Левая боковая атриотомия	4 (14,8)	5,9 – 32,5	1 (3,8)	0,7 – 18,9	1,86	1	0,35
Септотомия	2 (7,4)	2,1 – 23,4	1 (3,8)	0,7 – 18,9	0,31	1	1,0

Всем больным была выполнена аннулопластика митрального клапана. В основном, 92,6% больным в группе Off-pump и 92,3% в On-pump выполнялась аннулопластика на жестком опорном кольце «Мединж». В редких случаях выполнялась задняя рестриктивная аннулопластика: 2 пациента в On-pump группе и у 2 больных для аннулопластики использовали мягкое опорное кольцо Sorin-Soverin. Статистически значимых различий между группами не было (Табл. 16).

Таблица 16. Виды митральной аннулопластики у исследуемых больных

Вид пластики	Off-pump (n=27)		On-pump (n=26)		$\chi^2$	df	P
	n,%	95% ДИ	n,%	95% ДИ			
На жестком опорном кольце «Мединж»	25 (92,6)	76,6 – 97,9	24 (92,3)	75,9 – 97,9	5,5	2	0,062
На мягком опорном кольце «Sorin»	2 (7,4)	2,1 – 23,4	0	0 – 12,9			
Задняя рестриктивная	0	0 – 12,5	2 (7,7)	2,1 – 24,1			

Используемые для аннулопластики жесткие опорные кольца были двух

размеров: 28 и 30. Кольца размером №28 были имплантированы у 21 (84,0%) и 19 (73,1%), а кольца размером №30 у 4 (16,0%) и 5 (26,9%) больных соответственно ( $\chi^2 = 0,9$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,5$ ).

По завершении «клапанного» этапа и снятия зажим с аорты фиксировалось **время ишемии миокарда**, а по завершении ИК – **время искусственного кровообращения**.

Продолжительность ишемии миокарда в исследуемой группе была значительно (в 2 раза) меньше, чем в контрольной и составила 47,0 (44,0 – 55,0) мин, против 94,5 (89,75 – 105, 5) мин,  $U = 3,5$ ;  $Z = -6,18$ ;  $p < 0,0001$ . Кроме того, отмечалось значительное уменьшение продолжительности искусственного кровообращения в исследуемой группе по сравнению с контрольной: 70,0 (63,0 – 77,0) мин против 138,5 (127,0 – 157,5) мин,  $U = 5,5$ ;  $Z = -6,15$ ;  $p < 0,0001$ . Различия отличались высокой степенью статистической достоверности (Рис 17).

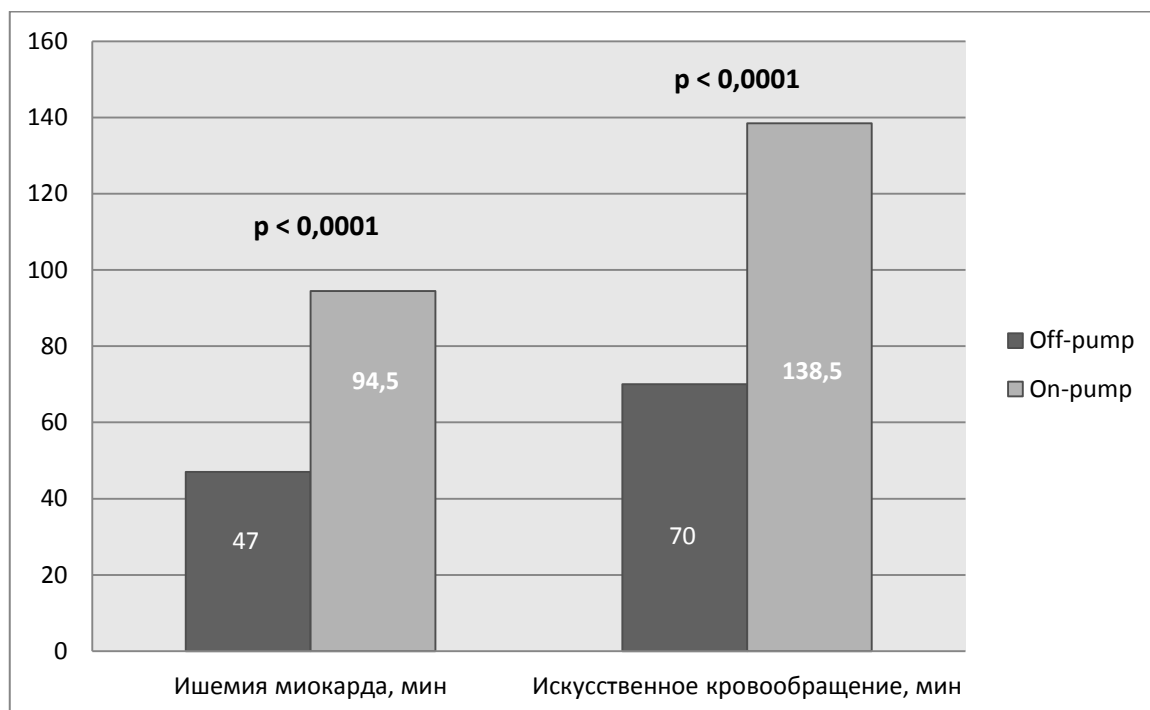


Рисунок 17. Продолжительность ишемии миокарда и искусственного кровообращения в группах сравнения

### 3.3. Характеристика послеоперационного периода

Продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) статистически достоверно не отличалась и составила в группах 7,0 и 8,0 часов, соответственно ( $p = 0,56$ ). Длительная ИВЛ (более 24 часов) требовалась 7,4% и 11,5% пациентов в группах соответственно,  $p = 0,67$ . По объему дренажной кровопотери 375, 0 мл против 310 мл,  $p = 0,26$  и потребности в переливании компонентов крови 14,8% против 15,4%,  $p = 1,0$  группы также не отличались.

Инотропная терапия проводилась у 66,7% пациентов исследуемой и 80,8% контрольной группы,  $p=0,24$ ; в 37% и 38,5% случаев, соответственно, длительность ее составила от 12 до 24 часов. И только у 14,8% и 26,9%, соответственно, пациентов требовалась длительное назначение инотропных/вазопрессорных препаратов,  $p = 0,48$ .

Около половины всех пациентов в послеоперационном периоде нуждались в проведении электрокардиостимуляции более 1 суток. По группам эта потребность распределилась следующим образом, 51,9% в Off-pump и 42,3% в On-pump, разница была статистически недостоверной,  $p = 0,49$  (Табл. 17 и 18).

Не было выявлено корреляций между потребностью во ВЭКС и временем ИМ ( $r_s = -0,12$ ;  $n = 53$ ;  $p = 0,15$ ). Вид доступа к МК тоже не влиял на потребность в ВЭКС ( $r_s = 0,082$ ;  $n = 53$ ;  $p = 0,56$ ).

Таблица 17. Послеоперационные показатели у исследуемых больных (1)

Показатель	Off-pump (n=27)	On-pump (n=26)	U	Z	p
Длительность ИВЛ, часы	7,0 (6,0 – 14,5)	8,0 (6,0 – 14,5)	283,0	-0,58	0,56
Дренажная кровопотеря, мл	375,0 (286,0-537,5)	310,0 (250,0-440,0)	287,5	-1,13	0,26
Длительность пребывания в ОАРИТ, часы:					
- по критериям перевода	27,33 (22,1 – 32,75)	25 (21,7 – 33,75)	194,0	-0,04	0,98
- реальная	65,0 (37,0 – 116,0)	84 (48,8 – 146,0)	262,2	-1,2	0,23

Общая длительность госпитализации, дни:					
- по критериям выписки	7,27 (6,1 – 8,44)	6,77 (5,94 – 8,17)	232,5	-0,45	0,65
- реальная	14,0 (12,2 – 16,3)	14,4 (12,5 – 17,7)	202,5	-0,44	0,66

Таблица 18. Послеоперационные показатели у исследуемых больных (2)

Показатель	Off-pump (n=27)		On-pump (n=26)		$\chi^2$	df	P
	n,%	95% ДИ	n,%	95% ДИ			
ИВЛ более 24 часов	2 (7,4)	2,1 – 23,3	3 (11,5)	4,0 – 29,0	0,26	1	0,67
ЭКС более 24 часов	14 (51,9)	34,0 – 69,3	11 (42,3)	25,5 – 61,0	0,48	1	0,49
Потребность в инотропной терапии:	18 (66,7)	47,8 – 81,4	21 (80,8)	62,1 – 91,5	1,35	1	0,24
менее 6 часов	1 (3,7)	0,7 – 18,3	0	0 – 12,9	3,1	4	0,48
6 – 12 часов	3 (11,1)	3,8 – 28,1	4 (15,4)	6,1 – 33,5			
12 – 24 часа	10 (37,0)	21,5 – 55,8	10 (38,5)	22,4 – 57,5			
более 24 часов	4 (14,8)	5,9 – 32,5	7 (26,9)	13,7 – 46,1			
Потребность в гемотрансфузии	4 (14,8)	5,9 – 32,5	4 (15,4)	6,1 – 33,5	0,003	1	1,0

Пребывание в ОАРИТ пациентов исследуемой группы, как в соответствии с критериями перевода, так и реальное достоверно не различалось. То же самое можно сказать и про общую длительности госпитализации (Табл. 17).

Уровень тропонина - Т в течение суток после операции в исследуемой группе был достоверно ниже на 32,3%, чем в контрольной,  $p = 0,001$ .

Уровень маркера системного воспалительного ответа (СВО) – СРБ на 3-5 сутки послеоперационного периода в группе Off-pump был значительно, на 26%, ниже аналогичного показателя в группе On-pump. Показатель статистической значимости  $p = 0,056$  – близок к достоверности.



К 14 суткам после операции произошло снижение СРБ до 24,1 против 28,8 мг/л соответственно,  $p = 0,65$  (Табл. 19).

Таблица 19. Послеоперационные показатели у исследуемых больных (3)

Показатель	Off-pump (n=27)	On-pump (n=26)	T	df	p
Тропонин Т, пг/мл	780,9 ± 235,3	1153,4 ± 359,5	- 3,9	28,2	0,001
С-реактивный белок на 3-5 сутки, мг/л	117,7 ± 58,2	158,9 ± 75,1	- 1,9	39	0,056
			U	Z	p
С-реактивный белок на 14 сутки, мг/л	24,1 (15,0 – 35,1)	28,8 (14,2 – 38,1)	153	- 0,5	0,65

### 3.4. Характеристика послеоперационных осложнений и летальности

Оценивались большие клинические события (осложнения), госпитальная, а также 30-дневная летальность.

Если в госпитальный период не случилось ни одного, из перечисленных выше осложнений, и не наступил летальный исход, мы считали его **неосложненным послеоперационным периодом**. Последний, встречался среди всех больных в 49% случаев. В группах это соотношение сохранялось: 51,9% против 46,2%,  $p = 0,68$ .

Общая госпитальная летальность в исследовании составила 3,8% (1,0% - 12,75%), а общая 30-дневная летальность составила 9,4% (4,1% – 20,2%). При анализе летальности в группах отмечается отсутствие статистически значимой разницы (Табл. 20).

Таблица 20. Послеоперационные осложнения и летальность у исследуемых больных

Показатель	Off-pump (n=27)		On-pump (n=26)		$\chi^2$	df	P
	n,%	95% ДИ	n,%	95% ДИ			
Неосложненный послеоперационный период	14 (51,9)	34,0 – 69,3	12 (46,2)	28,8 – 64,5	0,17	1	0,68
Летальность госпитальная	2 (7,4)	2,1 – 23,4	0	0 – 12,9	2,0	1	0,5

Летальность 30 – дневная	4 (14,8)	5,9 – 32,5	1 (3,8)	0,7 – 18,9	1,86	1	0,35
Периоперационный инфаркт миокарда	0	0 – 12,5	0	0 – 12,9			
Острая сердечная недостаточность	1 (3,7)	0,7 – 18,3	4 (15,4)	6,1 – 33,5	2,1	1	0,19
Острая дыхательная недостаточность	3 (11,1)	3,8 – 28,1	3 (11,5)	4,0 – 29,0	0,002	1	1,0
Полиорганная недостаточность	1 (3,7)	0,7 – 18,3	0	0 – 12,9	0,98	1	1,0
Инсульт	0	0 – 12,5	0	0 – 12,9			
Энцефалопатия	2 (7,4)	2,1 – 23,3	5 (19,2)	8,5 – 37,9	1,61	1	0,25
Рестернотомия:							
- кровотечение	0	0 – 12,5	0	0 – 12,9			
- медиастинит	0	0 – 12,5	0	0 – 12,9			
Потребность в заместительной почечной терапии	3 (11,1)	3,8 – 28,1	1 (3,8)	0,7 – 18,9	1,0	1	0,61
Поверхностная раневая инфекция	1 (3,7)	0,7 – 18,3	0	0 – 12,9	0,98	1	1,0
Аритмия	9 (33,3)	18,6 – 52,2	7 (26,9)	13,7 – 46,1	0,26	1	0,6

Причинами летальных исходов в группе Off-pump были:

- В госпитальный период: внутрибольничная пневмония – 1 и полиорганная недостаточность – 1
- После выписки из стационара, но в течение 30 дней после операции: внезапная коронарная смерть/фибрилляция желудочков – 2

Летальные исходы в группе On-pump произошли уже после выписки из стационара, но ранее 30 дней после операции. Причиной была внезапная коронарная смерть/фибрилляция желудочков – 1.

У изучаемых больных в послеоперационном периоде не было периоперационных инфарктов миокарда и инсультов, а также кровотечения и медиастинита, которые могли потребовать рестернотомии.

Самым часто встречающимся осложнением была вновь возникшая фибрилляция предсердий. Она встречалась примерно у трети пациентов в каждой группе: у 33,3% и 27% соответственно,  $p = 0,6$ .

На втором месте по частоте встречаемости была острая дыхательная недостаточность: по 3 случая в группах, 11,1% и 11,5% соответственно,  $p=1,0$ . Не было выявлено связи между ХОБЛ и ОДН ( $\chi^2 = 2,4$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,17$ ). Выявлено наличие взаимосвязи ОДН с острой сердечной ( $r = 0,5$ ,  $n = 53$ ,  $p = 0,0001$ ), острой почечной недостаточности ( $r = 0,57$ ,  $n = 53$ ,  $p = 0,0001$ ), а также энцефалопатией ( $r = 0,39$ ,  $n = 53$ ,  $p = 0,004$ ).

Энцефалопатия и острая сердечная недостаточность в исследуемой группе встречалась реже, чем в контрольной: 7,4% против 19,2% и 3,7% против 15,4%, соответственно. Но статистической значимости мы не получили,  $p > 0,05$ . Достоверной корреляционной связи между длительностью ишемии миокарда и ОСН получено не было ( $r = 0,24$ ;  $n = 53$ ;  $p = 0,08$ ), хотя  $p = 0,08$  и близок к 0,05.

Потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) чаще испытывали больные группы Off-pump: 11,1% против 3,8%, но разница не была статистически достоверной.

Эпизодически встречалась полиорганная недостаточность и поверхностная раневая инфекция: по 1 случаю в группе Off-pump.

Не было выявлено корреляций между потребностью во ВЭКС и временем ИМ ( $r_s = -0,12$ ;  $n = 53$ ;  $p = 0,15$ ). Вид доступа к МК тоже не влиял на потребность в ВЭКС ( $r_s = 0,082$ ;  $n = 53$ ;  $p = 0,56$ ).

### **Характеристика острого повреждения почек**

Основная масса больных в исследовании не имела проблем, связанных с острым повреждением почек, так 90,1% больных имели класс ОПП по RIFLE «0» или «R». В группах распределение частот для классов «0», «R» и «I» было одинаковым (Табл. 21). Полной потери функции почек не встречалось. Пациентам с ОПП класса Injury требовалась ЗПТ: в исследуемой группе всем 3, и только 1 больному в контрольной группе.

Таблица 21. Острое повреждение почек по классификации RIFLE у исследуемых больных

Класс ОПП по RIFLE	Off-pump (n=27)		On-pump (n=26)		$\chi^2$	df	p
	n,%	95% ДИ	n,%	95% ДИ			
0 – нет	15 (55,6)	37,3 – 72,4	15 (57,7)	38,9 – 74,5	0,18	2	0,91
R – Risk	9 (33,3)	18,6 – 52,2	9 (34,6)	19,4 – 53,8			
I – Injury	3 (11,1)	3,8 – 28,1	2 (7,7)	2,1 – 24,1			
L – Loss	0	0 – 12,5	0	0 – 12,9			

### Характеристика послеоперационного состояния левого желудочка сердца

В послеоперационном периоде отмечался постепенный рост ФВ ЛЖ. В группе Off-pump отмечалась ускоренная по сравнению с контрольной группой динамика роста. Так, уже на 3-5 сутки после операции, в исследуемой группе, отмечалось статистически достоверное увеличение ФВ ЛЖ, подобных изменений в группе On-pump не наблюдалось (Табл. 22). В контрольной группе только к 10-14 дню прирост ФВ стал статистически значимым.

Таблица 22. Динамика ФВ ЛЖ в группах после операции

Показатель	Off-pump (n=27)	On-pump (n=26)	T	df	p
ФВ ЛЖ исходная, %	50,4 ± 8,3	52,7 ± 9,4	0,95	51	0,34
ФВ ЛЖ на 3-5 день, %	55,9 ± 10,7	56,0 ± 10,3	-0,025	50	0,9
Изменение ФВ к 3-5 дню, %	5,52 ± 10,3	3,5 ± 10,0	0,73	50	0,47

	T	df	p	T	df	p			
	- 2,8	26	0,01	- 1,73	24	0,1			
ФВ ЛЖ на 10-14 день	58,7 ±9,3			57,5 ±8,7			0,46	50	0,65
Изменение ФВ к 10-14 дню, %	8,38 ± 8,9			4,9 ±10,8			1,18	50	0,24
	T	df	p	T	df	p			
	- 4,6	25	0,0001	- 2,26	25	0,033			

В исследуемой группе отмечалось статистически достоверное уменьшение КДР как на 3-5 сутки, так и на 10-14 сутки послеоперационного периода: на 7,3% и 6,1%, соответственно. В контрольной группе, а также между группами статистически значимого изменения КДР на протяжении всего послеоперационного периода не выявлено (Табл. 23).

Таблица 23. Динамика КДР в группах после операции

Показатель	Off-pump (n=27)			On-pump (n=26)			T	df	p
КДР ЛЖ исходный, см	5,89 ±0,76			5,86 ±0,65			0,12	51	0,9
КДР ЛЖ на 3-5 день, см	5,46 ± 0,52			5,72 ± 0,56			- 1,6	50	0,12
Изменение КДР к 3-5 дню, см	0,43 ± 0,6			0,16 ±0,5					
	T	df	P	T	df	P			
	3,45	26	0,002	1,4	24	0,16			
КДР ЛЖ на 10-14 день, см	5,53 ± 0,63			5,75 ± 0,62			- 1,36	50	0,18
Изменение КДР к 10-14 дню, см	0,36 ± 0,57			0,12 ±0,63					
	T	df	P	T	df	P			
	3,24	25	0,003	1,0	25	0,33			

Изменения КДО происходили по той же логике, что и КДР. В исследуемой группе отмечалось статистически достоверное уменьшение КДО как на 3-5 сутки, так и на 10-14 сутки послеоперационного периода: на 14,3% и 13,4%, соответственно. В контрольной группе, а также между группами статистически значимого изменения КДО на протяжении всего послеоперационного периода выявлено не было (Табл. 24).

Таблица 24. Динамика КДО в группах после операции

Показатель	Off-pump (n=27)			On-pump (n=26)			T	df	p
КДО ЛЖ исходный, мл	167,7 ± 50,4			174,1 ± 45,5			- 0,3	51	0,74
КДО ЛЖ на 3-5 день, мл	144,0 ± 41,8			164,5 ± 47,6			- 1,62	48	0,11
Изменение КДО к 3-5 дню, мл	23,7 ± 49,8			10,4 ± 40,7					
	T	df	p	T	df	p			
	2,37	24	0,026	1,28	24	0,21			
КДО ЛЖ на 10-14 день, мл	152,1 ± 40,7			164,04 ± 33,1			- 1,14	49	0,26
Изменение КДО к 10-14 дню, мл	20,4 ± 3,5			10,3 ± 45,7					
	T	df	p	T	df	p			
	2,64	25	0,014	1,23	24	0,23			

Показатель КСР показывал одинаковую динамику в группах. На протяжении всего послеоперационного периода отмечалось последовательное, статистически достоверное, его уменьшение внутри групп (Табл. 25).

Таблица 25. Динамика КСР в группах после операции

Показатель	Off-pump (n=27)			On-pump (n=26)			T	df	p
КСР ЛЖ исходный, см	4,29 ± 0,84			4,31 ± 0,72			- 0,1	51	0,9
КСР ЛЖ на 3-5 день, см	3,84 ± 0,67			4,0 ± 0,7			- 0,88	50	0,4
Изменение КСР к 3-5 дню, см	0,45 ± 0,77			0,3 ± 0,68			-0,77	50	0,44

	T	df	p	T	df	p			
	3,04	26	0,005	2,2	24	0,04			
КСР ЛЖ на 10-14 день, см	3,8 ± 0,73			3,96 ± 0,59			- 0,88	50	0,38
Изменение КСР к 10-14 дню, см	0,49 ± 0,57			0,35 ± 0,68			- 0,73	50	0,47
	T	df	p	T	df	p			
	3,8	25	0,001	2,6	25	0,016			

Наряду с ростом ФВ ЛЖ, а также уменьшением поперечных размеров и объемных характеристик ЛЖ, в группах к концу госпитального периода отмечалось снижение ИКСО: на 20,4% в Off-pump и на 18,5% в On-pump группе,  $p = 0,93$ . Внутри групп разница была статистически достоверной (Табл. 26). Этот факт является косвенным подтверждением улучшения сократительной способности миокарда ЛЖ.

Таблица 26. Динамика ИКСО в группах после операции

Показатель	Off-pump (n=27)			On-pump (n=26)			T	df	p
ИКСО ЛЖ исходный, мл	43,05 ± 14,7			44,9 ± 16,7			- 0,43	47	0,67
ИКСО ЛЖ на 10-14 сутки, мл	33,6 ± 13,0			37,1 ± 12,3			- 1,2	45	0,24
Изменение ИКСО к 10-14 сутки, мл	8,8 ± 15,1			8,3 ± 19,0					
	T	df	p	T	df	p	- 0,9	44	0,93
	2,78	22	0,011	2,12	22	0,045			

**Характеристика изменений гемодинамики, доставки, потребления, экстракции кислорода и лактата на этапах операции и в послеоперационном периоде.**

В группе Off-pump, на этапе окончания РМ СИ был ниже по сравнению с группой контроля ( $U = 117,0$ ,  $Z = -4,24$ ,  $p = 0,01$ ). На других этапах СИ между группами не отличался. В группе Off-pump отмечен постепенный рост СИ с

достижением максимального уровня к концу операции, затем снижение СИ к 6 часам ( $Z = -3,5$ ;  $p = 0,001$ ) с последующим восстановлением к 24 часам ( $z = -0,3$ ;  $p = 0,8$ ). Внутри группы On-pump, на этапе окончания РМ, СИ достигает максимума, затем постепенно снижается к 6 часам ( $Z = -2,7$ ;  $p = 0,006$ ), в последующем снова растет, но так и не достигает максимального уровня ( $Z = -2,4$ ;  $p = 0,016$ ) (Табл. 27) (Рис 18). Прирост СИ через 24 часа к исходному уровню в группах не отличался и составил 25%. Отличие СИ на каждом из этапов, по сравнению с исходным, в обеих группах было достоверным ( $p < 0,05$ ).

Таблица 27. Параметры гемодинамики, транспорта кислорода и уровень лактата на различных этапах операции и в послеоперационном периоде

Этапы	Группа 27/26	СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	DO <sub>2</sub> I, мл/мин	VO <sub>2</sub> I, мл/мин	O <sub>2</sub> ER, %	Лактат, мкмоль/л
Начало операции	Off-pump	1,74 ± 0,33	299,7 ± 57,7	59,7 ± 17,3	20,2 ± 4,9	0,8 (0,7-1,0)
	On-pump	1,76 ± 0,36	299,9 ± 52,8	60,9 ± 15,9	20,9 ± 6,4	0,9 (0,7-1,02)
Окончание РМ	Off-pump	1,98 (1,7-2,34)*	239,0 ± 88,9*	53,0 (32,4-81,4)	26,6 ± 10,4*	1,0 (0,9-1,7)*
	On-pump	2,5 (2,5-2,5)	290,6 ± 41,2	45,9 (36,7-58,4)	16,8 ± 5,9	2,0 (1,5-2,3)
Конец операции	Off-pump	2,29 (1,97-2,6)	291,9 ± 68,8	65,3 ± 26,3	22,4 ± 7,4	2,5 (1,9-3,8)
	On-pump	2,28 (2,0-2,8)	328,8 ± 68,6	76,5 ± 26,9	23,7 ± 7,8	2,9 (2,4-3,5)
Через 6 часов	Off-pump	1,94 ± 0,4	312,9 ± 75,8	79,4 ± 26,3	26,1 ± 8,6	2,5 (1,7-4,7)
	On-pump	2,1 ± 0,45	342,4 ± 66,3	84,2 ± 26,4	25,5 ± 8,5	2,4 (1,9-3,6)
Через 24 часа	Off-pump	2,17 (1,9-2,48)	326,8 ± 72,2	96,4 ± 28,6	29,9 ± 7,9	2,0 (1,4-2,4)
	On-pump	2,2 (1,93-2,48)	322,7 ± 57,2	105,7 ± 30,7	34,0 ± 11,7	2,0 (1,5-2,6)

Примечание: СИ — сердечный индекс; DO<sub>2</sub>I — индекс доставки кислорода; VO<sub>2</sub>I — индекс потребления кислорода; O<sub>2</sub>ER — индекс экстракции кислорода; \* -  $p < 0,05$  при сравнении между группами.



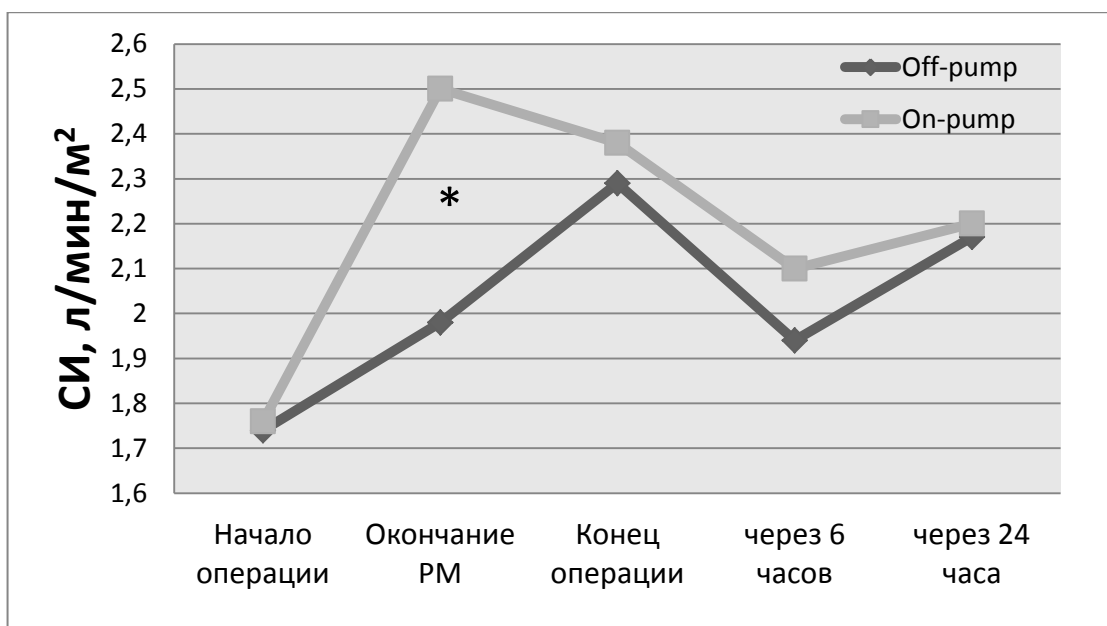


Рисунок 18. Кривая изменения сердечного индекса у исследуемых больных  
Примечание: PM — реваскуляризация миокарда; \*  $p < 0,05$

Индекс доставки отличался между группами только этапе окончания PM. В группе Off-pump  $DO_2I$  был ниже, чем в On-pump на 18% ( $T = -2,6$ ,  $df = 48$ ,  $p = 0,014$ ). Внутри группы Off-pump самое низкое значение  $DO_2I$  отмечалось на этапе окончания PM ( $T = 4,6$ ,  $df = 23$ ;  $p = 0,0001$ ), между другими этапами отличий выявлено не было. Внутри группы On-pump значимых колебаний  $DO_2I$  на всех этапах операции отмечено не было (Рис. 19).

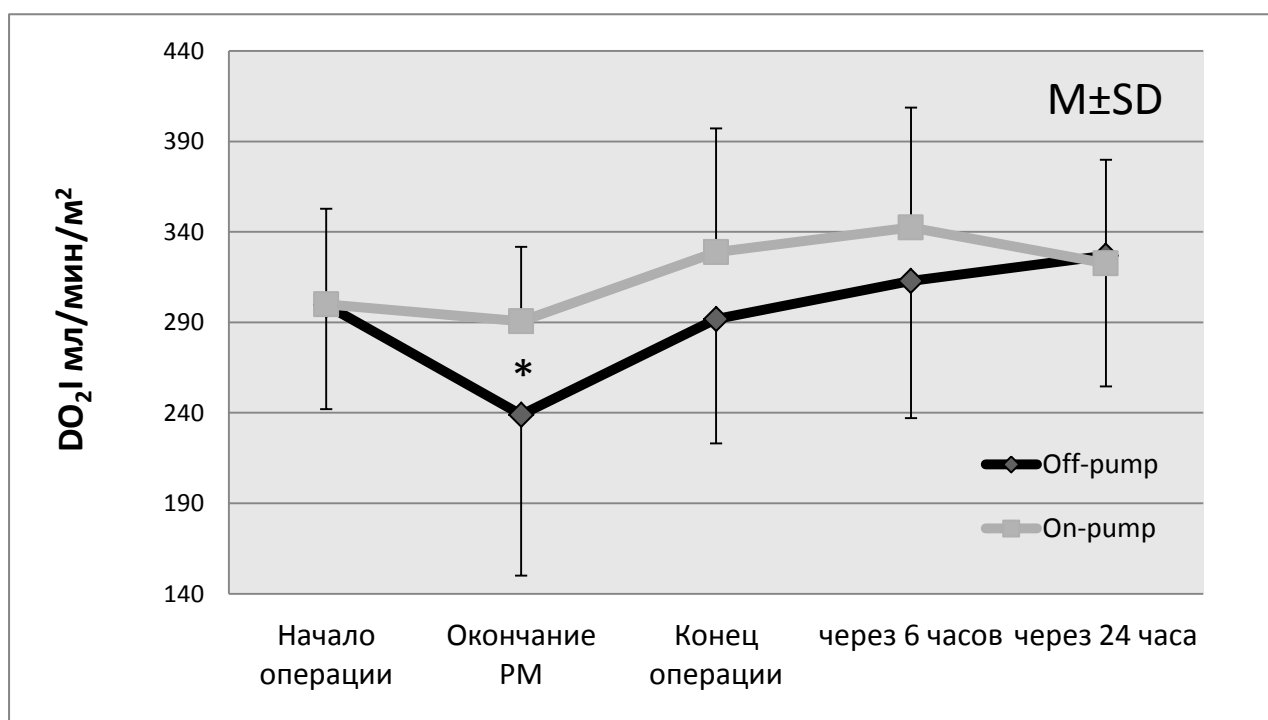


Рисунок 19. Кривая изменения доставки кислорода у исследуемых больных  
Примечание: PM — реваскуляризация миокарда; \* -  $p < 0,05$

В потреблении кислорода между группами различий на этапах выявлено не было. В группе Off-pump  $VO_2I$  на всех этапах операции оставался стабильным. К 6 часу после операции отметился рост ( $T = -2,1$ ,  $df = 23$ ,  $p = 0,04$ ), а к 24 часу  $VO_2I$  уже достоверно превышал значения всех предыдущих этапов ( $T = -2,6$ ,  $df = 23$ ,  $p = 0,015$ ). Напротив, в On-pump группе, на этапе окончания PM отмечалось резкое снижение  $VO_2I$  на 24% ( $Z = -3,0$ ;  $p = 0,002$ ) с последующим быстрым ростом к концу операции на 67% ( $Z = -4,0$ ;  $p = 0,0001$ ) и постепенным увеличением до максимума к 24 часам (Рис. 20).

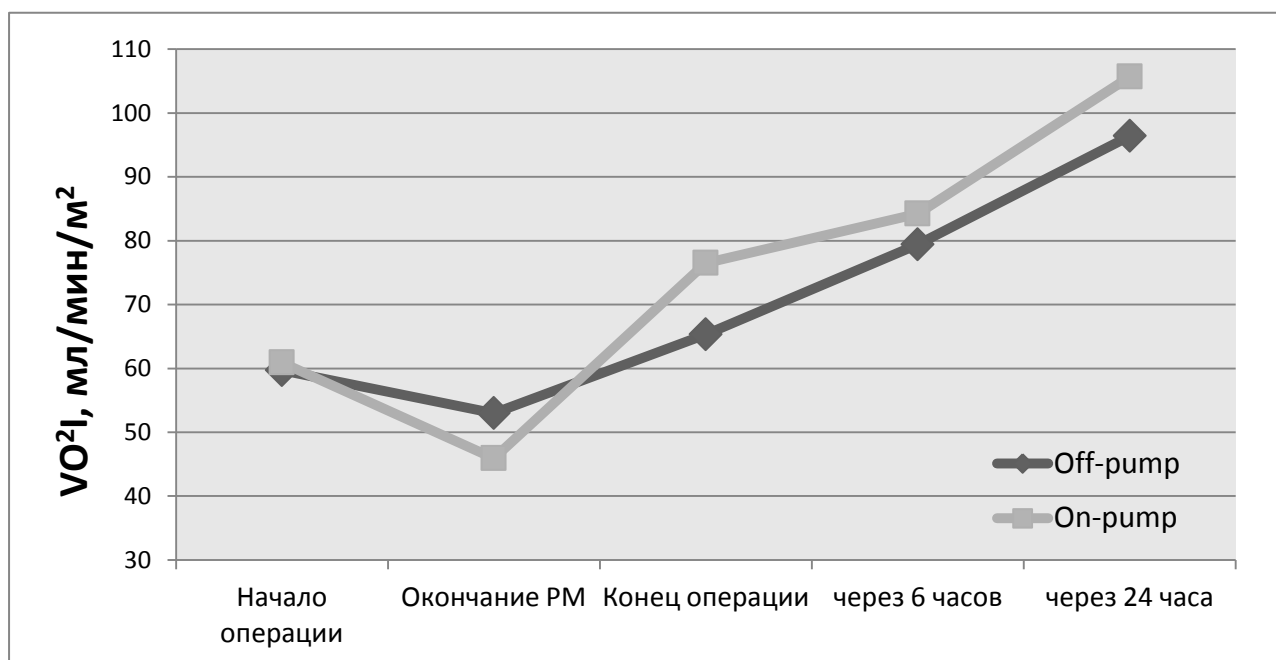


Рисунок 20. Кривая изменения потребления кислорода у исследуемых больных  
Примечание: PM — реваскуляризация миокарда

Статистически значимые отличия в  $O_2ER$  между группами отмечены только на этапе окончания PM ( $T = 4,0$ ;  $df = 35,6$ ;  $p = 0,0001$ ). В группе Off-pump отмечен рост  $O_2ER$  на этапе окончания PM ( $T = -3,1$ ;  $df = 23$ ;  $p = 0,005$ ) со снижением до исходного уровня к концу операции и далее снова растет, достигая максимума к 24 часам. В группе Off-pump индекс экстракции кислорода на всех этапах не

превышает границ физиологической нормы. В группе контроля  $O_2ER$  резко снижается на этапе окончания РМ ( $T = 2,4$ ;  $df = 25$ ;  $p = 0,024$ ), затем на протяжении остальных этапов последовательно растет, достигая максимума к 24 часам ( $p = 0,0001$ ); причем, к 24 часам уровень  $O_2ER$  достигает 34% и выходит за пределы 30% физиологической нормы (Рис.21).

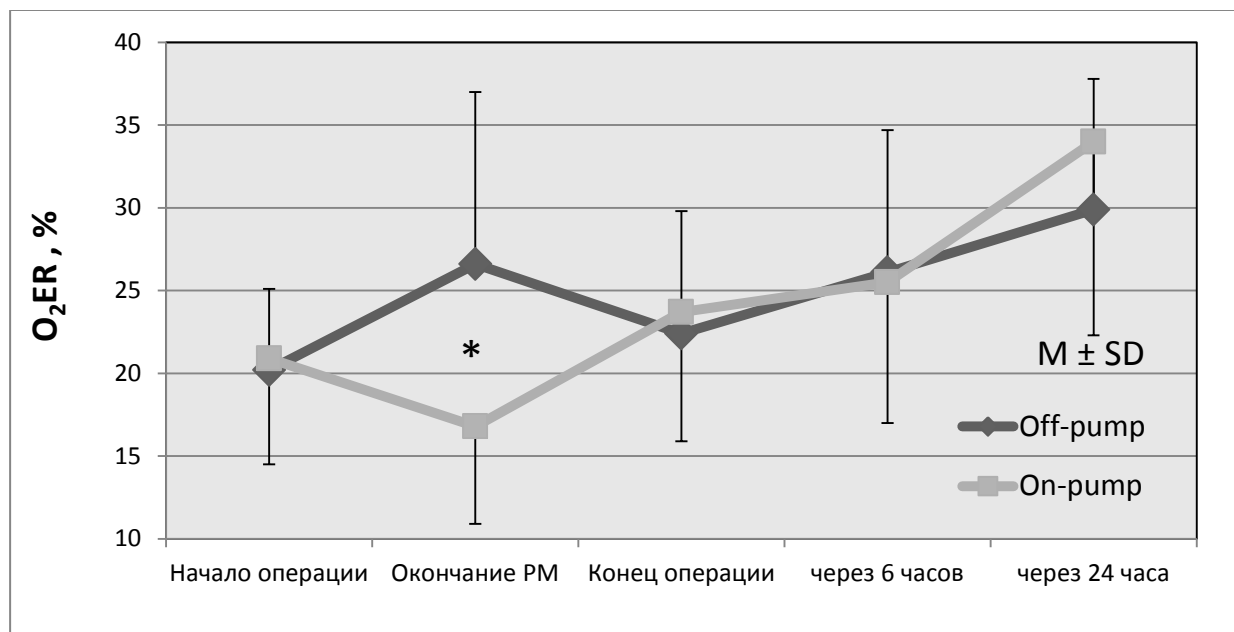


Рис. 21. Кривая изменения экстракции кислорода у исследуемых больных  
Примечание: РМ — реваскуляризация миокарда; \* -  $p < 0,05$

В группе Off-pump после окончания РМ уровень лактата крови был в 2 раза ниже, чем в контрольной группе ( $U = 142,5$ ;  $z = - 3,72$ ;  $p = 0,0001$ ). Уровень лактата в Off-pump группе на этапах операции постепенно растет, достигая максимума к концу операции ( $T = - 9,72$ ;  $df = 26$ ;  $h = 0,0001$ ). Затем до 6 часов держится на одном уровне и немного снижается к 24 часам, но так и не достигает исходных значений ( $T = - 3,4$ ;  $df = 26$ ;  $p = 0,002$ ). В контрольной группе изменения уровня лактата происходили по той же схеме: сначала он растет, достигая максимума к концу операции ( $T = -9,12$ ;  $df = 25$ ;  $p = 0,0001$ ), затем постепенно снижается к 24 часам, тоже не достигая исходных значений ( $T = -9,45$ ;  $df = 24$ ;  $p = 0,0001$ ) (Рис. 22).

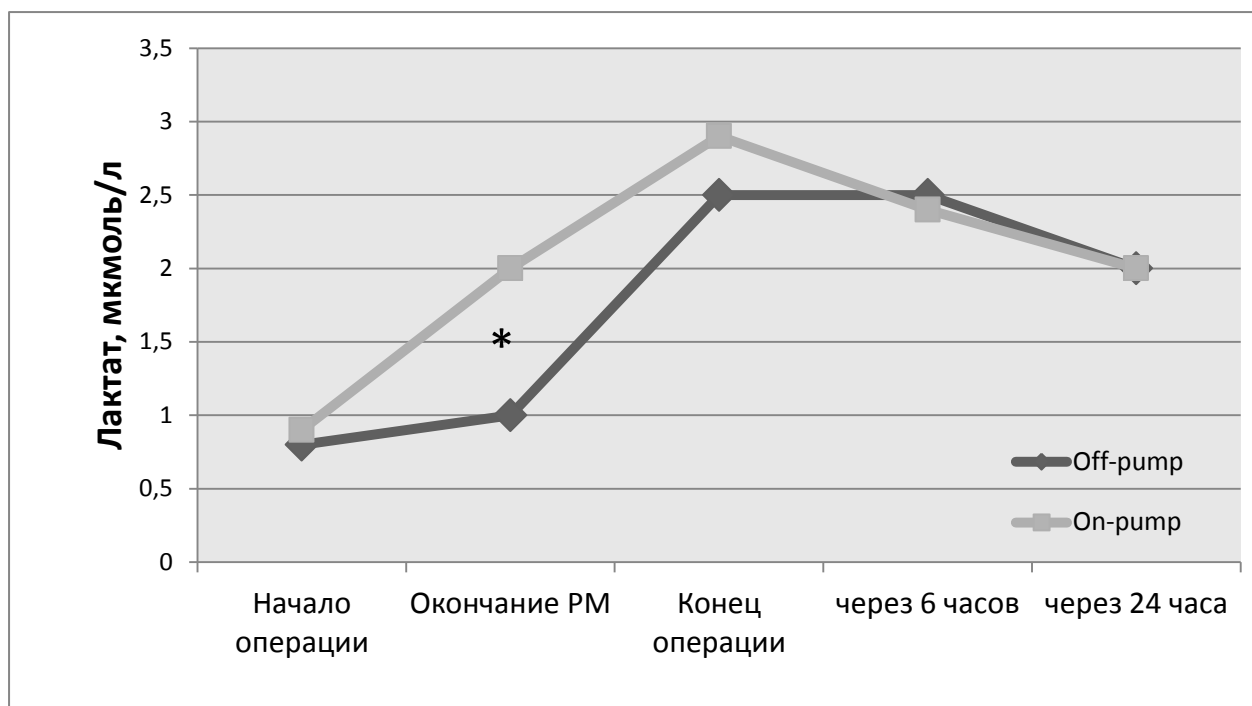


Рисунок 22. Кривая изменения уровня лактата крови у исследуемых больных  
Примечание: РМ — реваскуляризация миокарда; \* -  $p < 0,05$

### 3.5. Характеристика отдаленного периода

#### Анализ больших неблагоприятных событий

Средний срок наблюдения составил около 2 лет или 776(420 - 1218) дней. Информация об исходах была получена у 43 (81,1%) пациентов: у 24 из 27 (89%) в группе Off-pump и у 19 из 26 (73,1%) в группе On-pump.

Через 2 года общая выживаемость составила 86%, в исследуемой группе 83%, а в контрольной группе 89%. По результатам статистики Вилкоксона-Гехана, разница между группами была недостоверной ( $w = 0,43$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,51$ ). В группе Off-pump все летальные исходы произошли в период 30-дневной госпитальной летальности и были связаны с послеоперационными осложнениями. В более позднем периоде летальных исходов в исследуемой группе не было. В контрольной группе: 1 больной умер в период 30-дневной летальности и 1 через 1 год после операции, причина смерти – кардиальная (Рис 23).

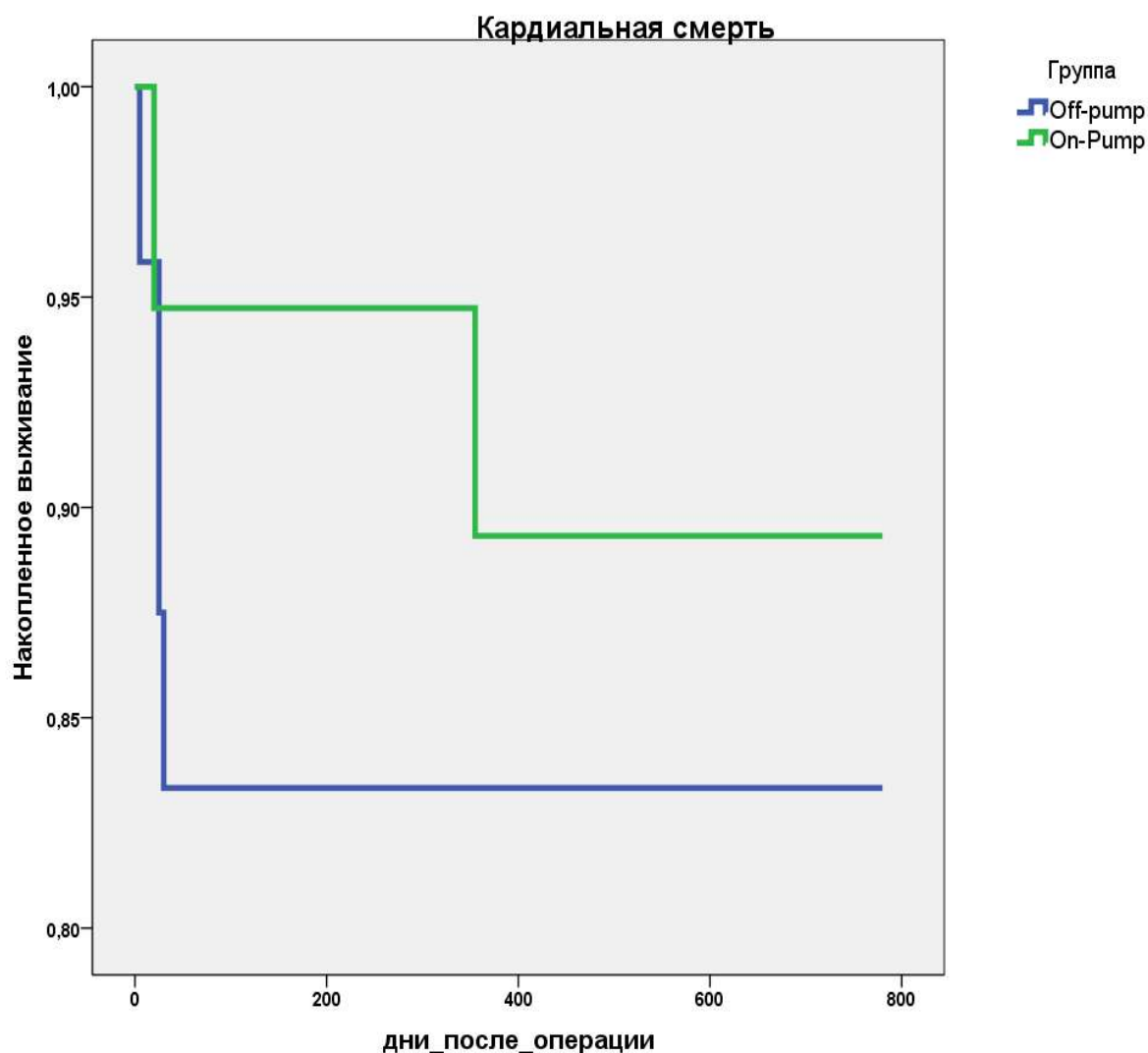


Рисунок 23. Свобода от наступления летального исхода (кардиальная смерть) через 2 года после операции у исследуемых больных

Повторных инфарктов миокарда в течение 2 лет после операции у наших пациентов зарегистрировано не было.

Цереброваскулярные события в течение 2 лет после операции зарегистрированы только у одного больного контрольной группы – ишемический инсульт, случившийся на 420 день. По результатам статистики Вилкоксона-Гехана, разница была недостоверной ( $w = 0,38$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,54$ ).

Свобода от рецидива стенокардии в исследуемой группе через 2 года после операции составила 100%. В контрольной группе у 1 пациента через 745 дней после операции случился рецидив стенокардии, соответственно, свобода от стенокардии составила 92% ( $w = 1,27$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,26$ ).

Под хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в отдаленном периоде мы понимали недостаточность кровообращения 3-4 ФК по классификации (NYHA). Через 2 года после операции в группе Off-pump у 100% больных ХСН отсутствовала. В контрольной группе доля больных без ХСН составила 86%, было зафиксировано 2 случая тяжелой ХСН, через 665 и 745 дней после операции, соответственно ( $w = 1,8$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,18$ ).

Комбинированная конечная точка (ККТ) представляет собой сумму всех неблагоприятных событий (кардиальная смерть, инфаркт миокарда, инсульт, рецидив стенокардии, хроническая сердечная недостаточность) случившихся у больных в течение 2х летнего периода наблюдений. Через 2 года свобода от ККТ в группе Off-pump составила 86% против 71% в On-pump группе. По результатам статистики Вилкоксона-Гехана разница статистически недостоверна ( $w = 0,13$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,72$ ) (Рис 24).

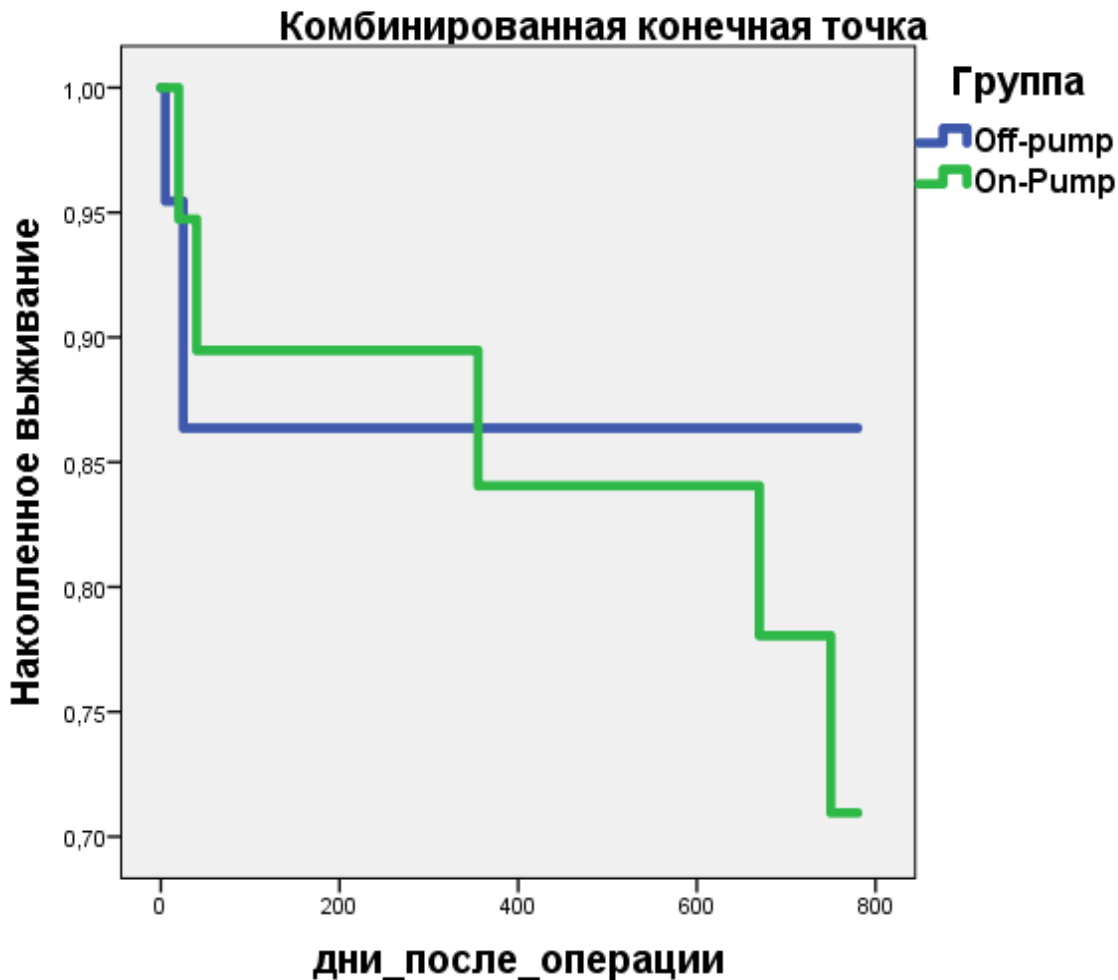


Рисунок 24. Свобода от наступления комбинированной конечной точки через 2 года после операции у исследуемых больных

### **Функция, линейные и объемные характеристики левого желудочка и резидуальная МР в отдаленном периоде**

В отдаленном периоде удалось отследить результаты ЭХО-КС у 26 (49,1%), включенных в исследование пациентов: у 14 (51,9%) из группы Off-pump и 12 (46,2%) из контрольной группы. Среднее время наблюдения составило  $893 \pm 447,5$  дней, т.е. около 2,5 лет.

В исследуемой группе отдаленный период наблюдения был несколько короче, чем в контрольной:  $802,6 \pm 420,9$  против  $998,4 \pm 472,5$  дней. Однако разница эта не была статистически достоверной:  $T = 1,1$ ;  $df = 24$ ;  $p = 0,27$ .

В отдаленном периоде статистически значимых изменений ФВ ЛЖ не произошло. Она продолжала оставаться на уровне соответствующем

дооперационному. Между группами тоже не было каких-либо различий (Табл. 28).

Таблица 28. Динамика ФВ ЛЖ в отдаленном периоде у исследуемых больных

Показатель	Off-pump (n=14)			On-pump (n=12)			T	df	p
ФВ ЛЖ исходная, %	52,5 ± 9,2			54,5 ± 10,8			-0,5	24	0,62
ФВ ЛЖ в отдаленном периоде	55,6 ± 10,9			56,7 ± 10,0			-0,28	24	0,78
Изменение ФВ, %	3,08 ± 11,9			2,3 ± 13,1			- 0,16	24	0,87
	T	df	p	T	df	P			
	0,96	13	0,35	0,6	11	0,56			

В динамике, показателей КДО и ИКСО сохраняется та же логика, что и в изменении ФВ. Показатели оставались стабильными, не было отмечено различия и между группами (Табл. 29 и 30).

Таблица 29. Динамика КДО в отдаленном периоде у исследуемых больных

Показатель	Off-pump (n=14)			On-pump (n=12)			T	df	p
КДО ЛЖ исходный, мл	168,2 ± 60,3			168,2 ± 41,8			0,23	24	0,82
КДО ЛЖ отдаленный, мл	161,6 ± 40,8			170,0 ± 31,2			- 0,6	23	0,57
Изменение КДО, мл	-6,61 ± 46,6			1,75 ± 48,0			-0,44	23	0,66
	T	df	p	T	df	P			
	-0,51	12	0,62	0,13	11	0,9			

Таблица 30. Динамика ИКСО в отдаленном периоде у исследуемых больных

Показатель	Off-pump (n=14)	On-pump (n=12)	T	df	p
ИКДО ЛЖ исходный, мл	40,4 ± 14,5	43,1 ± 18,4	- 0,03	23	0,97
ИКДО ЛЖ	36,4 ± 11,3	39,8 ± 12,7	- 0,96	22	0,35



отдаленный, мл									
Изменение ИКСО, мл	-4,03 ± 16,6			-3,4 ± 20,6			0,09	21	0,93
	T	df	p	T	df	p			
	-0,8	10	0,44	-0,57	11	0,58			

В отдаленном периоде у 7 (50%) больных в группе Off-pump и 7 (58,3%) больных в группе On-pump митральная регургитация отсутствовала ( $p = 0,71$ ). Легкая резидуальная МР (1 ст.) регистрировалась у 4 (28,6%) больных исследуемой группы против 4 (33,3%) в контрольной,  $p = 1,0$ . Умеренная резидуальная МР (2 ст.) определялась в группе Off-pump у 3 (21,4%) пациентов против 1 (8,3%) в On-pump,  $p = 0,6$ . Случаев тяжелой МР в отдаленном периоде отмечено не было (Табл. 31).

Таблица 31. Степень митральной регургитации в отдаленном периоде у исследуемых больных

Степень МР	Off-pump (n=14)	On-pump (n=12)	$\chi^2$	df	p
В госпитальном периоде после операции	0	0			
В отдаленном периоде:					
0	7 (50%)	7 (58,3%)	0,2	1	0,71
1	4 (28,6%)	4 (33,3%)	0,07	1	1
2	3 (21,4%)	1 (8,3%)	0,85	1	0,6
3	0	0			

Мы не нашли корреляции между степенью МР в отдаленном периоде и видом реконструкции МК ( $r_s = -0,1$ ;  $df = 26$ ;  $p = 0,62$ ), а также методом РМ ( $r_s = -0,13$ ;  $df = 26$ ;  $p = 0,57$ ).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 4.1. Частота встречаемости и особенности клинической картины тяжелой ишемической митральной регургитации

По данным нашего исследования, распространенность ИМР, требующей хирургического лечения, составляет от 9,4% до 10,8% от всех больных ИБС направленных для плановой РМ. Эти сведения вполне согласуются с данными Schroder J. (2005) и Grossi E. (2006), которые сообщают о 4-11% ИМР, требующей оперативного лечения [69, 116]. При анализе встречаемости ИМР, нами отмечено, что за последние годы частота ее среди больных ИБС несколько уменьшилась. Так, в отделении кардиохирургии ПГКБ им. Е.Е. Волосевич с 2014 по 2017, общее количество операций выполняемых у больных ИБС оставалось относительно стабильным. Однако, начиная с 2015 года, отмечена тенденция к уменьшению доли операций на МК, выполненных у осложненных форм ИБС. Так, доля этих операций уменьшилась за 3 года в 2,2 раза: с 13,2% до 6,0% (уменьшение на 54%), а доля вмешательств у больных исключительно ИМР уменьшилась в 2,6 раза: с 12,2% до 4,7%. (Табл. 1). Похожая ситуация наблюдается и в целом по Российской Федерации. По данным профильной комиссии по сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения РФ в клиниках РФ в 2013 году было выполнено 1315 пластик МК в сочетании с АКШ, что составило 3,8% от всех случаев коронарного шунтирования [7]. Далее в динамике: в 2014 – 1293 (3,5%), в 2015 – 1219 (3,4%). Отмечается та же тенденция: уменьшение доли операций пластики МК у больных ИБС. ИБС по-прежнему имеет лидирующее положение среди причин смертности, обусловленной болезнями системы кровообращения, ее доля в 2015 г. даже выросла относительно 2014 г. с 52,9% до 53,2%. Число случаев ОИМ в 2015 году увеличилось на 4,7%, т.е. общего снижения заболеваемости ИБС и ОИМ не происходит. Однако смертность от первичного ОИМ в РФ медленно, но неуклонно снижается с 13,5% в 2013 году до 12,3% в 2015 году. Вероятнее всего улучшается качество лечения, в первую

очередь ОИМ на первичных этапах, что приводит к уменьшению количества осложнений ИБС, в т.ч. ИМР.

Таким образом, частота встречаемости ИМР, требующей оперативного лечения, среди больных ИБС, направленных для плановой РМ в среднем составляет 10,8%. За последние 3 года наметилась тенденция к уменьшению доли больных ИМР, в с 2015 по 2017 год частота ИМР снизилась на 54%.

На основе полученных нами данных, для клинической картины больного тяжелой ИМР характерны: принадлежность к мужскому полу в 75%, возраст около 62 - 66 лет, многососудистое поражение коронарного русла и постинфарктный кардиосклероз. Стенокардия напряжения III ФК в 81% и III ФК сердечной недостаточности по классификации NYHA в 71%. Для данных ЭХО-КС характерны: ФВ ЛЖ около 50-52%, на 5,5% (выше верхней границы нормы) увеличенный КДР и на 13% увеличенной КДО, нормальный КСР, но на 20% увеличенный КСО, увеличенное до 4,3 см ЛП и легочная гипертензия I ст. Зоны гипокинезии миокарда в 70% локализуются в задних сегментах ЛЖ. Vena contracta МР около 6,0 – 6,2 мм, ЭПОР 0,25 см<sup>2</sup>, а объем регургитации около 46 мл. Сопровождающая тяжелую ИМР сопутствующая патология: артериальная гипертензия у всех больных, мультифокальный атеросклероз у 20%, фибрилляция предсердий у 18% и сахарный диабет у 15%, ХБП 2 ст., нормальный уровень холестерина и избыточная масса тела. По шкале EuroScore I риск операции находился пределах 4-6 (средне-высокий), вероятность летального исхода 3,74%. По шкале EuroScore II риск операции составлял 2,5%.

#### **4.2. Проблема безопасности Off-pump реваскуляризации миокарда у больных тяжелой ишемической митральной регургитацией**

С самого начала развития кардиохирургии стало очевидным, что ИК и ИМ являются независимыми факторами риска развития дисфункции различных органов и систем. Отсюда следует, что при прочих равных условиях,

кардиохирургические операции с меньшим временем ИК и ИМ должны сопровождаться более благоприятными исходами [33].

В нашем исследовании продолжительность ишемии миокарда в исследуемой группе была в 2 раза меньше, чем в контрольной и составила 47,0 мин, против 94,5 мин. Кроме того, отмечалось значительное уменьшение продолжительности искусственного кровообращения в исследуемой группе по сравнению с контрольной: 70 мин против 138,5 мин. (Рис. 17).

Однако для того, чтобы уверенно заявлять о достоверности выявленных нами различий не хватает уверенности, что группы действительно находились «при прочих равных условиях». Эти сомнения обусловлены тем, что невозможно свести РМ без ИК к простому сокращению времени ИК и ИМ. Эта методика не лишена собственных рисков, способных порой перечеркнуть все ее преимущества. Поэтому необходимо доказать безопасность Off-pump РМ по сравнению с On-pump РМ.

Когда в раннем послеоперационном периоде, недостаточность того или иного органа нельзя прямо объяснить его специфическим заболеванием, применяется термин «постперфузионный» синдром. Его патофизиологической основой является индукция синдрома системного воспалительного ответа (СВО). Однако «тяжесть» СВО зависит не только от факта наличия ИК. Так акад. Ю.Л. Шевченко, выделяет 4 основных фактора ответственных за развитие СВО в кардиохирургии [26]: контакт крови с искусственной поверхностью экстракорпорального контура, ишемия – реперфузия тканей, эндотоксемия, операционная травма.

Второй фактор (ишемия – реперфузия) – можно расшифровать как несоответствие уровня перфузии тканей их метаболическим потребностям. А с точки зрения баланса кислорода, «ишемию-реперфузию» можно рассматривать как несоответствие потребления кислорода его доставке.

Таким образом, элементы т.н. «постперфузионного» синдрома можно получить даже без искусственного кровообращения еще на этапе Off-pump РМ. Ряд авторов, описывает при Off-pump РМ характерные моменты снижения

функции сердца, достигающие своего максимума во время манипуляций, сопровождающихся «сдавлением» сердца, особенно во время наложения дистальных анастомозов с бассейнами правой и огибающей коронарными артериями. Патогенез объясняется брадикардией, «энуклеацией» сердца, перекручиванием крупных сосудов, ухудшением геометрии желудочков, а также снижением венозного возврата [99, 130]. Эти моменты представляют основную опасность для больного. Сила воздействия второго повреждающего фактора здесь будет максимальной по отношению к другим этапам операции.

В случае возникновения угрожающих жизни состояний на этом этапе показатели  $DO_2I$ ,  $VO_2I$ ,  $O_2ER$  выйдут за пределы своих физиологических значений. При переходе кислородного обмена в зону риска неизбежен рост уровня лактата крови, высокий уровень которого и будет подтверждением перенесенной ишемии [19].

Поэтому наиболее важными, для оценки безопасности методики Off-pump, будут изменения, произошедшие на этапе окончания PM.

По нашим данным на этапе окончания PM в исследуемой группе СИ и  $DO_2I$  были ниже, а показатель экстракции кислорода напротив, превышал значения в контрольной группе. Однако  $O_2ER$  оставался ниже значения в 30%, говорящего об истощении механизмов метаболической ауторегуляции [19]. Таким образом, поддерживать кислородный обмен в «зеленой зоне» удавалось за счет большей экстракции кислорода. Основным показателем адекватности кислородного обмена -  **$VO_2I$  продолжал оставаться стабильным.** Уровень лактата крови в группе Off-pump после окончания PM отмечался в 2 раза более низкий, чем в контрольной группе. Этот факт еще раз подтверждает, что на протяжении этапа PM без ИК, ключевые показатели жизнеобеспечения не выходили за рамки физиологических показателей.

Причиной значимого увеличения СИ в группе контроля на этапе окончания PM, стало то, что его величина «жестко» задавалась производительностью аппарата ИК. Исключением из перфузии сердца объясняет некоторое снижение  $VO_2I$  в On-pump группе. В норме сердце потребляет около 11% кислорода [19].

Хорошая доставка кислорода на фоне сниженного потребления обусловила снижение  $O_2ER$  на этом этапе. Более высокий уровень лактата по сравнению с исследуемой группой говорит о недостаточной перфузии тканей, что можно объяснить возникающими на фоне искусственного кровообращения нарушениями микроциркуляции и артерио-венозным шунтированием [119]. Через 24 часа в группе On-pump отмечалось максимальное значение  $O_2ER$  в 34%, превышающее физиологическую норму, а также сопровождающееся максимальным за весь период наблюдения потреблением кислорода. Эти изменения можно объяснить возвратом «кислородного долга» [120].

С другой стороны, степень выраженности СВО можно определить с помощью маркеров. По данным Menasche P. et al. (2003) СРБ является маркером СВО [93]. В нашем исследовании СРБ на 3-5 сутки послеоперационного периода в группе Off-pump был значительно, на 26%, ниже аналогичного показателя в группе On-pump. Показатель статистической значимости  $p = 0,056$  – близок к достоверности.

Таким образом, на основании полученных в нашем исследовании данных, выполнение этапа РМ по методике Off-pump во время комбинированной операции у больных тяжелой ИМП, не приводит к нарушению процессов кислородного обмена, не усугубляет синдрома системного воспалительного ответа, и может считаться безопасным у данной категории больных.

#### **4.3. Сопоставимость полноты объема оперативного вмешательства в группе Off-pump со стандартной методикой**

Выполнение этапа РМ без ИК не отражалось на общей продолжительности комбинированной операции. Длительность РМ в исследуемой группе занимала такое же время, как и в контрольной.

Таким образом, применение модифицированной методики комбинированной операции не приводит к увеличению ее общей продолжительности и не влияет на длительность РМ.

Самой часто выполняемой операцией РМ (около 64%) в нашем исследовании был маммарокоронарный анастомоз + аортокоронарное шунтирование (МКШ+АКШ). Это, так называемый, «золотой стандарт» коронарной хирургии [110]. Аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ) и полная артериальная реваскуляризация миокарда с использованием обеих ВГА выполнялись примерно одинаково часто 18,7% и 17% (Рис 16). В исследуемой группе распределение по видам операций РМ соответствовало картине в контрольной группе.

Тем фактом, что МКШ+АКШ была самой часто выполняемой операцией, объясняется использование в качестве кондуитов левой ВГА в 44,5% и аутовены в 46% случаев. Операции с использованием обеих ВГА выполнялись несколько реже, в 9,5% случаев.

По данным литературы, наличие ИМР ассоциируется с поражением КА, питающих задне-медиальную папиллярную мышцу, чаще всего это бассейн ПКА [18]. Однако по нашим данным поражение бассейна ПКА встречалось также часто как всех остальных коронарных артерий. А на этапе РМ, одинаково часто шунтировались артерии всех коронарных бассейнов: по 33% на каждый бассейн. Этот факт подтверждает, что ИМР является проявлением болезни миокарда, вызванной ИБС. Но поражение ПКА нельзя назвать ведущим в генезе ИМР.

Индекс реваскуляризации в среднем составил 3, а полнота реваскуляризации 100%.

РМ в группе Off-pump была выполнена в полном объеме в соответствии с современными рекомендациями [13]. Таким образом, при различных методиках коронарного шунтирования объем и полнота РМ в группах не отличались. Методика Off-pump РМ у больных с тяжелой ИМР по своей полноте, объему и безопасности не уступает классической РМ с ИК и КП.

Для коррекции митральной регургитации была выбрана аннулопластика. В качестве предпочтительной была рекомендована аннулопластика на жестком опорном кольце, как имеющая более предсказуемый результат с наименьшей

частотой рецидива МР в отдаленном периоде [121]. Однако окончательный выбор метода аннулопластики оставался за хирургом. В итоге, 92% больным была выполнена аннулопластика на жестком опорном кольце «Мединж», Россия. Другими способами аннулопластики, в 7,5% случаев, стали: аннулопластика на мягком опорном кольце и задняя рестриктивная аннулопластика.

Самым популярным доступом к МК был расширенный двухпредсердный доступ по Guiradon, который был использован в 85% случаев. В результате всех клапанных реконструкций удалось добиться удовлетворительного непосредственного результата и устранить, имеющуюся митральную недостаточность. К моменту выписки из стационара МР отсутствовала у 100% больных исследуемой и контрольной групп.

Учитывая, что объем оперативного лечения на всех этапах операции в исследуемой группе полностью соответствовал таковому в контрольной, мы имеем основание считать группы сравнимыми, а найденные различия приписывать влиянию метода РМ.

#### **4.4. Первичные исходы**

К первичным (истинным) исходам относятся события, имеющие клиническое значение, такие как летальный исход, осложненный госпитальный период и др. (см. Табл. 20).

Общая госпитальная летальность в нашем исследовании составила 3,8%, а общая 30-дневная – 9,4%. Для сравнения, риск, рассчитанный по шкале EuroScore I в 3,74%, более соответствовал реальной летальности, чем риск, рассчитанный по шкале EuroScore II в 2,5%. Таким образом, шкала EuroScore II занижает реальный риск комбинированной операции у больных ИМР. Эти данные вполне согласуются с данными M. Moscarelli et al. (2015), сообщающих, что прогнозирование госпитальных осложнений и летальности для пациентов высокого риска по шкале EuroSCORE II не всегда бывает оптимальным [95].

Необходимо отметить, что большинство исследователей сообщают только о госпитальной летальности. По данным профильной комиссии по сердечно-



сосудистой хирургии при Минздраве РФ [7] средняя летальность при коронарном шунтировании в сочетании с реконструкцией митрального клапана в клиниках РФ в 2015 году составила 5,03%, а с пластикой обоих атриовентрикулярных клапанов (вместе с ТК, как в нашем случае) – 7,22%. Другие авторы, Raja et al (2013), сообщает о госпитальной летальности 9,4%, Prifiti E. et al. (2001) о 12% [105].

При анализе летальности в исследуемой группе мы можем опираться только на данные 30-дневной летальности, т.к. госпитальной летальности в контрольной группе не наблюдалось. В группе Off-pump смертельные исходы встречались несколько чаще 14,8% против 3,8%, однако разница эта была статистической недостоверной,  $p=0,35$ . Напротив, Raja et al (2013) сообщает о более низком уровне госпитальной летальности при Off-pump PM в сочетании с аннулопластикой МК по сравнению с классической методикой: 3,3% против 12,1%, с  $p=0,01$  [109]. Однако есть основания сомневаться в том, что в исследовании Raja можно было достичь статистической достоверности. Во-первых, исследование Raja было ретроспективным. Во-вторых, по правилам расчета объема выборки, при мощности в 80% и альфа ошибки 5%, у Raja, при указанных выше показателях летальности, для получения статистической достоверности в каждой группе должно было быть по 165 больных, т.е. всего 330. А в его исследовании был проведен анализ только 96 клинических случаев.

В госпитальном периоде летальных исходов было 2, они встречались только в исследуемой группе. Один больной погиб от внутрибольничной пневмонии сепсиса и это осложнение не было напрямую связано с патологией сердца и воздействием ИК. Во втором случае причиной смерти стал индуцированный ИК синдром полиорганной недостаточности. Время ИК в этом случае было средним и составило 124 мин. Причиной могла быть индивидуальная непереносимость ИК. О подобных случаях сообщает Hall R. et al (1997) в работе об индивидуальной и сложно предсказуемой реакции на ИК у каждого конкретного больного [71].

После выписки из стационара в пределах 30-дней после операции все больные (3) погибли от острой остановки кровообращения вследствие желудочковых аритмий. По данным Чернявского А.М. (2012) желудочковые

аритмии как раз и являются одной из основных причин смерти больных ИМР при естественном ее течении [25].

Неосложненный послеоперационный период отмечался у 49% больных. В исследуемой группе частота осложнений статистически значимо от контрольной не отличалось.

В нашем исследовании не было отмечено ни одного случая периоперационного ИМ. Хотя, по данным разных авторов, частота его может достигать 7,0% [5]. Этот факт говорит о хорошем качестве выполненной РМ.

По данным Sedrakyana A. et al (2006) РМ без ИК снижает риск возникновения инсульта, инфекционных осложнений, приводит к меньшему числу гемотрансфузий [117]. Мы не можем сделать заключения о влиянии методики РМ на возникновение инсультов, а также кровотечений и глубокой стеральной инфекции, т.к. в госпитальном периоде мы не встретили ни одного случая этого вида осложнений.

По неврологическим осложнениям 2 типа: энцефалопатия, исследуемая группа имела преимущество, т.к. они встречались несколько реже 7,4% против 19,2% ( $p = 0,25$ ). Этот факт можно объяснить менее продолжительным действием ИК.

Острое повреждение почек (ОПП) является серьезным осложнением кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения и встречается в 8-30% случаев. В случае развития ОПП вероятность летального исхода увеличивается до 38%, а если требуется диализ, то достигает 60% [55]. Более того, минимальное изменение клиренса креатинина в послеоперационном периоде является неблагоприятным прогностическим фактором, приводящим к снижению продолжительности жизни [76]. Поэтому, любые стратегии позволяющие минимизировать повреждение почек у кардиохирургических больных являются особенно актуальными.

Одним из самых важных интраоперационных предикторов ОПП является продолжительность ИК [131]. По данным Hobson et al (2009) после операций на клапанах сердца у 51% больных не наблюдалось ОПП, у 24% были признаки

RIFLE-R, у 15% – RIFLE-I и у 10% – RIFLE-F [76]. Комбинированные операции, такие как РМ в сочетании с аннулопластикой МК, по длительности ИК не уступают клапанным реконструкциям. По нашим данным, среди всех больных, не было ОПП у 56,6% больных, ОПП RIFLE-R отмечено в 34% случаев, что на 10% больше чем у Hobson. Число пациентов с RIFLE-I было 9,7%, что на 5% меньше, чем у Hobson. Больные с RIFLE-F вообще отсутствовали в нашем исследовании. Причиной этого является агрессивная лечебная тактика с ранним применением ЗПТ у пациентов с ОПП класса Injury и выше. На фоне ЗПТ определить СКФ больного и класс RIFLE не определить. Таким образом, 43,4% пациентов имели ту или иную степень ОПП.

По данным Weerasinghe A. et al. (2005) Off-pump хирургия обладает ренопротективным эффектом по сравнению с On-pump процедурами [128]. На первый взгляд, при Off-pump РМ изменения плазменных и цитокиновых маркеров почечной дисфункции значимо не отличаются от таковых при классической АКШ [37, 67]. Но, для Off-pump процедур характерен меньший уровень активации системы комплемента (СК) [129]. При On-pump отмечается более быстрая (C5a и C5b-9) и мощная (C5b-9) активация СК, и основной удар приходится на клетки канальцевого эпителия [132]. Потенциально опасной по развитию ОПП считается продолжительность ИК более 100 мин [131]. С другой стороны почечный кровоток и скорость диуреза напрямую зависят от системного артериального давления (АД), во время Off-pump процедур давление поддерживается на физиологическом уровне, во время ИК оно часто ниже физиологического [12]. Таким образом, снижение активности СК и более высокий уровень артериального давления при Off-pump может способствовать ренопротективному эффекту. В рамках рекомендаций ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF по предупреждению и лечению ОПП предлагается использовать технику Off-pump при кардиохирургических процедурах небольшой сложности и стремиться к сокращению времени ИК в более сложных случаях [46].

По нашим данным продолжительность ИМ в исследуемой группе была на 50%, а время ИК на 49,4% меньше, чем в контрольной (Рис 9). Используемая

нами хирургическая тактика позволила остаться за пределами потенциально опасной черты в 100 мин ИК, в то время как On-pump группа оказалась в зоне риска.

При анализе частоты ОПП между группами каких-либо различий по частоте и тяжести ОПП на основе шкалы RIFLE, выявлено не было. Потребность в ЗПТ также между группами не отличалась (Табл.21).

Несмотря на очевидные предполагаемые преимущества модифицированной хирургической методики при данной патологии, достоверное уменьшение времени ИК на 49,4% за счет выполнения этапа РМ без ИК, не влияет на частоту развития ОПП и потребность в ЗПТ в послеоперационном периоде.

Самым часто встречающимся осложнением была вновь возникшая фибрилляция предсердий (ФП). Она встречалась примерно у трети пациентов в каждой группе: у 33,3% и 27% соответственно,  $p = 0,6$ . Эти данные почти идентичны результатами Raja et al (2013): 30% против 27,2%. Это можно объяснить тем, что наличие митрального порока сердца и увеличение ЛП (линейный размер 4,3 см) являются факторами риска развития ФП в раннем послеоперационном периоде.

На втором месте по частоте встречаемости была острая дыхательная недостаточность (ОДН): по 3 случая в группах, 11,1% и 11,5% соответственно,  $p=1,0$ . Развитие ОДН не объяснялось наличием исходной патологии легких, т.к. не было выявлено связи между ХОБЛ и ОДН. Вероятнее всего ОДН носила вторичный характер на фоне осложненного течения раннего послеоперационного периода. Исследуемая группа не имела преимуществ в отношении ОДН по сравнению с контрольной. Также не было статистически значимых отличий между группами в длительности ИВЛ: 7 и 8 часов, соответственно, и потребности в ИВЛ более 24 часов: 7,4% и 11,5% соответственно (Табл.17 и 18).

Острая сердечная недостаточность (ОСН) осложнение, обусловленное снижением сократительной способности миокарда, ударного объема, приводящее в итоге к снижению сердечного выброса. Частота ОСН после кардиохирургических операций может достигать 3 – 15%. Вероятность развития

ОСН напрямую зависит от качества защиты и длительности ишемии миокарда [74]. Во время кардиоплегической остановки сердца развивается отек миокарда, который может привести к ухудшению сократительной функции сердца в ближайшем послеоперационном периоде. Однако по нашим данным достоверной корреляционной связи между длительностью ИМ и ОСН получено не было. В исследуемой группе частота ОСН была меньше, чем в контрольной: 3,7% против 15,4% соответственно, но уровень статистической достоверности не был достигнут,  $p = 0,19$ . Эти показатели похожи на данные Raja et al. (2013), так частота ОСН в группе PM без ИК 3,3% против 13,6% в контрольной. Таким образом, в группе Off-pump отмечается некая тенденция к уменьшению частоты ОСН в группе.

Выполнение этапа PM без ИК во время комбинированной операции при ИМР не приводит к снижению частоты больших клинических событий: летальности и послеоперационных осложнений. В группе Off-pump имеется тенденция к уменьшению частоты ОСН.

Отсутствие различий между группами в вероятности больших клинических событий описано исследованиях под руководством Lamy A. (2012) и Diegeler A. et al (2013). Авторы тоже не выявили разницы ни в 30-дневных ни в 1-летних клинических результатах между двумя методами PM [60, 82].

#### **4.5. Вторичные исходы**

##### **Тропонин-Т**

По нашим данным уровень тропонина-Т хорошо коррелировал со временем ишемии миокарда ( $r = 0,41$ ,  $n = 40$ ,  $p = 0,0001$ ), подтверждая факт прямой зависимости степени повреждения миокарда от длительности его ишемии. Время ИМ в группе Off-pump было в 2 раза меньше по сравнению с On-pump, и уровень тропонина - Т в течение суток после операции в исследуемой группе был достоверно ниже на 32,3%, чем в контрольной,  $p = 0,001$ . Полученные данные свидетельствуют о кардиопротективном действии Off-pump PM.

Кроме того, в исследованиях Lehrke S. et al (2004) было выявлено, что существует прямая зависимость между повышением уровня тропонина-Т после операции и увеличением летальности [84]. В нашем исследовании, несмотря на снижение уровня тропонина-Т на 32,3%, различия послеоперационной летальности между группами выявлено не было (Табл. 19).

Таким образом, выполнение РМ без ИК во время комбинированной операции у больных с ИМП обладает кардиопротективными свойствами и сопровождается снижением уровня тропонина-Т на 32,2%.

### **Кровопотеря и потребность в компонентах крови**

Ряд авторов указывают на меньший объем кровопотери и более низкую потребность в переливании компонентов крови после РМ без ИК. Так, Puskas J. et al (2003) сообщают, что после Off-pump РМ в гемотрансфузиях нуждались менее трети больных, тогда как после On-pump РМ более половины [107]. Да и Raja S. et al (2013) констатируют, что во время комбинированной операции потребность в переливании компонентов крови почти в 2 раза ниже: 41% против 23%, если РМ выполняется по методике Off-pump.

Наши данные говорят об отсутствии связи объема кровопотери и потребности в гемотрансфузии с методом РМ.

### **Инотропная терапия**

По данным Suzuki T. et al (2008), в послеоперационном периоде АКШ в группе больных, оперированных без ИК отмечалось менее частое использование инотропной поддержки [123]. Да и Raja et al (2013). получили схожие с Suzuki данные, но они касались больных, перенесших комбинированное вмешательство [109].

В нашем исследовании, только в случае назначения инотропных/вазопрессорных препаратов более 24 часов была выявлена разница в пользу Off-pump РМ: 14,8% против 26,9%, соответственно. Однако, отсутствие

статистической достоверности ( $p = 0,48$ ) не позволяет нам сделать определенные выводы (Табл. 18).

### **Электрокардиостимуляция в послеоперационном периоде**

Временная электрокардиостимуляция (ВЭКС) необходимый инструмент хирургии на открытом сердце. Период реперфузии после кардиоплегической остановки сердца часто сопровождается разного рода нарушениями ритма и блокадами. Поэтому все кардиохирургические вмешательства, проводимые в условиях ИК и КП, заканчиваются подшиванием к сердцу электродов для ВЭКС. По нашим данным отсутствовала взаимосвязь между потребностью в ВЭКС и способом РМ, а также временем ИМ при комбинированной операции. Вид доступа к МК тоже не влиял на потребность в ВЭКС.

### **Длительность лечения**

По данным ряда авторов, преимуществом РМ без ИК является более короткий госпитальный период [113]. Уменьшение времени нахождения в реанимации и стационаре снижает стоимость лечения больного. Длительность пребывания в отделении реанимации связано с фактом ранней экстубации. Так, Ward H. et al (2004) отмечают, что выполнение РМ без ИК позволяет экстубировать 40% пациентов уже в операционной или в первые часы в отделении реанимации [127]. Кроме того, более короткое нахождение в отделении реанимации будет свидетельствовать и о меньшей травматичности операции.

О достоверном снижении как длительности пребывания в ОАРИТ, так и общей госпитализации сообщают Raja et al (2013), в случае выполнения РМ при комбинированной операции без ИК [109].

Наши данные не позволяют разделить оптимизма британских коллег. Экстубация больных исследуемой группы происходит на 1 час раньше, контрольной, но разница эта статистически недостоверна. Пребывание в ОАРИТ, в соответствие с критериями перевода, в обеих группах составило чуть более 1 суток, а в исследуемой группе было даже на 9,3% дольше (27,3 против 25,0

часов). Реальное же пребывание, наоборот, оказалось в Off-pump группе короче на 29,2% (65,0 против 84,0 часов). Однако различия не были статистически достоверными. Общая длительность госпитализации в стационаре по критериям выписки в исследуемой группе оказалась на 1 сутки больше (6,7 против 7,7 дней), а в реальности чуть меньше (14,0 против 14,4 дней), соответственно. Следует отметить, что реальное пребывание больного не отражает истинного положения вещей, т.к. зависит от большого числа немедицинских факторов.

Таким образом, метод РМ при комбинированной операции у больных ИМР не влияет на продолжительность нахождения в реанимации и длительность госпитализации.

### **Динамика параметров МР в группе Off-pump после пуска кровотока по шунтам**

По мнению Raja et al (2013), при выполнении этапа РМ по методике ОРСАВ у оперирующего хирурга есть дополнительная возможность оценить функцию МК после пуска кровотока по шунтам. Это будет полезно в случае «пограничной» ИМР, когда остаются сомнения в необходимости коррекции МР. Если же, после завершения РМ при ЧПЭ отмечается значительное уменьшение ИМР, тогда от реконструкции МК можно отказаться и, наоборот, при отсутствии динамики ИМР принимается решение в пользу вмешательства [109].

Для проверки гипотезы Raja мы оценили изменения в показателях МР у 22 больных в группе Off-pump. Отмечено, что после пуска кровотока по шунтам происходит незначительное уменьшение объема регургитации на 17,8% (44,2 до 36,3 мл) и vena contracta на 6,5% (6,1 до 5,7 мм). Показатели ЭПОР не изменились. Степень МР тоже не изменилась и осталась на уровне дооперационной, т.е. тяжелой (Табл. 14).

Таким образом, при тяжелой степени ИМР, РМ и восстановление коронарного кровотока не приводит к уменьшению степени МР на операционном столе. Поэтому, при тяжелой степени ИМР, мы не рекомендуем повторно



оценивать степень МР после Off-pump РМ, а сразу переходить к «клапанному» этапу.

Несмотря на отрицательный результат в нашем исследовании идея Raja может быть полезна в случае «умеренной» ИМР. Тем более, что официальные рекомендации указывают на необходимость комплексного подхода в спорных случаях [103].

### **Динамика ФВ, размеров и объемов ЛЖ в госпитальном периоде**

Степень повреждения миокарда напрямую связана с продолжительностью его ишемии. Кроме того, во время ишемии миокарда развивается отек миокарда, приводящий к ухудшению сократительной функции сердца в ближайшем послеоперационном периоде. Эти изменения будут тем более выражены, чем дольше продолжительность пережатия аорты. По данным Letsou et al. (2011) при выполнении РМ по методике Off-pump отмечался существенный прирост ФВ уже в первые 3-5 дней после операции, что не наблюдалось у больных оперированных с ИК и КП [86]. Техника Off-pump может дать и другие преимущества. Формирование дистальных анастомозов с пораженными коронарными артериями происходит до пережатия аорты. Это позволяет инициально доставить КП раствор через подшитые аутовенозные шунты непосредственно в участки миокарда скомпрометированные ишемией, что сложно сделать в ходе операции по методике On-pump. В конечном итоге, это может иметь преимущества при защите миокарда от ишемии и ускорить восстановление его функции.

В итоге, по нашим данным, в исследуемой группе отмечался ускоренный рост ФВ ЛЖ. Уже на 3-5 сутки после операции отмечалось статистически достоверное ее увеличение, а к концу госпитального периода общий прирост составил 16% (Табл. 22). Такими же ускоренными темпами происходило послеоперационное обратное ремоделирование ЛЖ: уже на 3-5 сутки было зафиксировано достоверное уменьшение КДО и КДР, к концу госпитального периода составило 13,4% и 6,1%, соответственно (Табл. 23 и 24).

Изменения в контрольной группе происходили в замедленном режиме. Процесс восстановления функции ЛЖ и прирост ФВ только к концу госпитального периода стал статистически значимым и составил 9,3%. На протяжении всего госпитального периода не было зафиксировано достоверного изменения КДО и КДР по сравнению с дооперационными данными (Табл. 23, 24 и 25).

Интересен тот факт, что КСР и ИКСО в обеих группах демонстрировали хорошую сходную динамику. Так к 3-5 дню после операции КСР в группах уменьшился на 10,5% и 7%, а к концу госпитального периода на 11,4% и 8,1%, соответственно. ИКСО к концу госпитального периода уменьшился в группе Off-pump на 20,5%, а в группе On-pump на 18,5% и стал соответствовать норме (Табл. 25 и 67).

Таким образом, выполнение этапа РМ без ИК во время комбинированной операции при ИМР приводит к ускоренному восстановлению сократительной способности миокарда ЛЖ, а также уменьшению КДО и КДР в госпитальном периоде.

#### **4.6. Отдаленные результаты**

##### **Большие неблагоприятные клинические события**

Через 2 года удалось получить информацию об исходах у 43 (81,1%) пациентов. В исследуемой группе получены данные 89%, а в контрольной 73,1% больных. По нашим данным общая 2х годичная выживаемость составила 86%, что является неплохим результатом. Для сравнения, Prifti E. et al (2001) сообщают о 79% 3-летней выживаемости после сочетанных операций АКШ+пластика/протезирование МК, а Goldstein et al (2016) о 81% 2-летней выживаемости после АКШ с аннулопластикой МК [66, 105].

Анализ выживаемости в зависимости от метода РМ выявил 83% выживаемость в исследуемой группе, против 89% в контрольной, разница была статистически недостоверна. Причем все случаи летальности в группе Off-pump

произошли в пределах 30-дневного госпитального периода, а в отдаленном периоде случаев кардиальной смерти не было (Рис. 23).

По показателям стенокардии и ХСН, от которых главным образом зависит качество жизни пациента, отмечалась следующая картина. В группе On-pump рецидив стенокардии случился у 1 пациента, в исследуемой же была 100% свобода от стенокардии. Кроме того, в исследуемой группе не было зафиксировано ни одного случая тяжелой ХСН, в то время как в контрольной отмечено 2 случая, через 665 и 745 дней после операции, соответственно. Однако все эти различия не были статистически достоверными.

По другим неблагоприятным кардиальным и цереброваскулярным событиям, включающим развитие новых ОИМ и инсульта, группы не отличались. Новых ОИМ за 2х летний период не было зарегистрировано вообще. В контрольной группе был зафиксирован 1 острый ишемический инсульт.

Сумма всех неблагоприятных событий была нами аккумулирована в комбинированной конечной точке (ККТ). Вероятность наступления ККТ в группе Off-pump была более чем в 2 раза ниже и составила 14% против 29% в On-pump (Рис. 24), но это отличие не было статистически значимым.

Таким образом, риск кардиальной смерти, качество жизни, а также вероятности наступления комбинированной конечной точки через 2 года после операции в группах не отличались. Способ выполнения РМ во время комбинированной операции у больных ИМР не влияет на риск появления больших неблагоприятных кардиальных и цереброваскулярных событий в отдаленном периоде.

#### **Динамика ФВ, КДО и ИКСО ЛЖ и резидуальная митральная регургитация в отдаленном периоде.**

В отдаленном периоде, в отличие от больших клинических событий, ЭХО-КС показатели удалось отследить только у 26 (49,1%) пациентов. Средний период наблюдения составил около 2,5 лет.

Представляли интерес показатели, отражающие изменения сократительной способности миокарда (ФВ), характеризующие процессы ремоделирования сердца (КДО, ИКСО), а также степень митральной регургитации.

По данным Fottauch et al (2009) в отдаленном периоде АКШ в сочетании с аннулопластикой МК отмечалось значимое уменьшение КСР, КДР и увеличение ФВ ЛЖ [63]. В исследовании «Randomized ischemic mitral evaluation trial» (RIME) было отмечено, что сочетание АКШ с аннулопластикой МК у больных с умеренной ишемической МР приводит к достоверному уменьшению объемных показателей ЛЖ через 1 год после операции. Например, динамика ИКСО за 1 год в RIME составила:  $-22,2 \text{ мл/м}^2$  [52].

В противовес этим данным мы не получили никакой динамики по ФВ, КДО и ИКСО ЛЖ через 2 года после операции. Между группами различий не было.

С одной стороны, отсутствие отрицательных изменений в отдаленном периоде говорит об остановке процессов ремоделирования и стабилизации состояния миокарда у исследуемых больных. С другой стороны, значимого уменьшения объемных показателей мы тоже не получили. Однако, необходимо отметить, что у нас, ИКСО до операции находился на верхней границе нормы или немного ее превышал (в группах: 43 и 45  $\text{мл/м}^2$ , соответственно). Для сравнения, в RIME исходный ИКСО был 72  $\text{мл/м}^2$  [52]. Т.е. по сравнению с исследованием RIME наши пациенты исходно не имели сильно выраженных процессов ремоделирования миокарда. Этот факт объясняет, почему в нашем исследовании сложно отследить обратное ремоделирование.

### **Динамика митральной регургитации в отдаленном периоде.**

Коррекция ИМР с помощью аннулопластики МК несет в себе риск развития резидуальной МР в отдаленном периоде. Например, Braun et al. (2008) считают, что отсутствие резидуальной МР в операционной, является главным хирургическим принципом, снижающим частоту рецидива регургитации [43].

По нашим данным к концу госпитального периода у всех больных МР отсутствовала, т.е «главный принцип» по Braun был соблюден.

По нашим данным через 2,5 года только у 54% больных не было МР. У 31% больных была МР легкой степени. Умеренная МР встречалась у 15% больных. Случаев тяжелой МР в отдаленном периоде зарегистрировано не было (см. Табл. 31).

Наши результаты соответствуют данным литературы. Так, Goldstein et al. (2016) сообщают, что через 2 года после аннулопластики тяжелой ИМР частота рецидива может достигать 58,8% [66]. В его работе этот факт стал поводом рекомендовать протезирование МК вместо аннулопластики.

С другой стороны, M. Vorger et al. (2007) сообщают о 37% частоте рецидива МР  $\geq$  2-й степени (т.е. умеренной и тяжелой) через 2 года после аннулопластики МК при ИМР, а наши данные в 15% по МР  $\geq$  2-й степени, лучше, чем у Vorger [41].

Но суммарный результат частоты рецидива МР в 46% нельзя считать удовлетворительным. Т.к. МР легкой степени, которая была зафиксирована у 31% наших больных, неравноценна отсутствию МР. По данным Mallidi H. et al (2004) наличие резидуальной МР, даже легкой и умеренной степени, негативно отражается на течении отдаленного периода, приводя к снижению выживаемости и росту числа кардиальных осложнений, по сравнению с пациентами без МР [90]. Смягчающим фактом может быть, что полученные данные являются неполными, т.к. вне поля зрения остались 51% больных.

Таким образом, у больных ИМР в отдаленном периоде после операции РМ и аннулопластики МК процесс ремоделирования ЛЖ останавливался. Показатели, характеризующие сократимость миокарда и объема ЛЖ стабилизировались на уровне дооперационных. Резидуальная МР отсутствовала у 54% больных, у 31% больных была легкая, а у 15% умеренная степень МР. Способ РМ не влиял на показатели сократимости, объемные характеристики ЛЖ, на частоту рецидива и тяжесть МР в отдаленном периоде.

## Клинические случаи

Для более наглядного представления о различных методиках реваскуляризации миокарда у больных с тяжелой ИМР приводится описание двух клинических случаев.

Клинический случай 1.

Больной К., 67 лет поступил в стационар с основным диагнозом:

ИБС. Атеросклероз КА. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (задний ОИМ 13.05.16). Митральная регургитация II-III ст. Трикуспидальная регургитация I ст. Фибрилляция предсердий, персистирующая форма. ФК СН III (NYHA).

Сопутствующая патология: Артериальная гипертензия III, риск 4. Атеросклероз БЦА. Стенозы обеих ВСА. Извитость ЛВСА. ХБП IIIа стадии (СКФ – 61 мл/мин). Сахарный диабет 2 типа, удовлетворительный контроль гликемии. Избыточная масса тела.

Основными жалобами были одышка и давящие боли за грудиной при обычной физической нагрузке. Из анамнеза известно, что дебют ИБС состоялся 1,5 месяца назад с ОИМ. Был экстренно госпитализирован в кардиологический стационар. При обследовании выявлено гемодинамически значимые поражения ЛКА и ПКА и митральная регургитация 2-3 ст. С того же времени фибрилляция предсердий.

ЭКГ: Фибрилляция предсердий, ЧСС – 65-82 в мин. Горизонтальное положение ЭОС. Рубцовые изменения по задней стенке.

КАГ: сбалансированный тип кровоснабжения сердца. ЛКА – ствол не изменен; ПНА – стеноз в дистальном отделе 70%; 1-я ДВ – стеноз в среднем отделе 60%; ОА – неровность контуров; 1-я ВТК – стеноз в проксимальном отделе 75%; ЗБВ – неровность контуров. ПКА – стеноз в среднем отделе 85%; ЗНВ – неровность контуров.

ЭхоКГ: ФВ – 44%, КСО – 137 мл, КДО – 243 мл, КДР – 6,8 см, КСР – 5,3 см. ЛП – 4,6 см, ПП – 4,1 см, Давление в ЛА – 20 mmHg. ЗС – 11 мм, МЖП – 9 мм. МК:

регургитация II-III ст. Spег. 8,0 см<sup>2</sup>, 35% от СЛП, vena contracta 5 мм. ГДпик. 4,9 mmHg. ТК: регургитация I ст. Гипокинезия задней стенки.

Учитывая тяжелый функциональный класс стенокардии и сердечной недостаточности было принято решение об оперативном лечении: реваскуляризации миокарда в сочетании с митральной аннулопластикой. Риск летальности по шкале EuroSCORE I составил – 6,4% (7 баллов), по EuroSCORE II – 2,49%.

Больной оперирован в плановом порядке, выполнено АКШ х 2 (ВТК ОА – АВ, ПКА – АВ) на работающем сердце без ИК. Аннулопластика митрального клапана на опорном кольце «Мединж-28». Аннулопластика трикуспидального клапана по Batista.

Комплексный мониторинг жизненно важных функций включал в себя непрерывную ЭКГ, пульсоксиметрию, инвазивное измерение АД и ЦВД; периодическое измерение СИ, центральной венозной и артериальной сатурации, уровня гемоглобина, лактата и сахара крови.

Интраоперационно при чреспищеводной ЭХО-КС подтвердилось наличие тяжелой вторичной митральной регургитации: широкой струей в P<sub>2</sub> и P<sub>3</sub>, vena contracta 6 мм, ЭПОР 0,2 см<sup>2</sup>, объем регургитации 40 мл. При осмотре сердца выявлены рубцовые изменения на боковой и задней стенках ЛЖ. Сердце увеличено в размерах преимущественно за счет левых отделов. Имеется поражение атеросклерозом в проксимальном и среднем отделах ПКА, проксимальном отделе ОА, в проксимальном и дистальном отделе ПНА (по данным КАГ показаний для шунтирования в настоящее время нет). Гепаринизация 300 Ед/кг. Канюляция ВоАо, коннекция с артериальной линией АИКа. Кисетные швы на полые вены, ПВЛВ.

Этап реваскуляризации миокарда.

Стабилизация миокарда «Octopus Evolution», Medtronic. Вертикализация сердца и экспозиция КА на боковой и задней стенках с использованием ГПТШД (Anchor-stitch). Использование сдувалки-увлажнителя - «AccuMist» Medtronic, с СО<sub>2</sub>. Вскрыта ПКА в дистальном отделе, d = 2,1 мм, стенка утолщена, дистальные

отделы проходимы. Установлен внутрипросветный коронарный шунт  $d=2,0$  мм, пущен кровоток по шунту. На работающем сердце наложен анастомоз с АВ-трансплантатом конец в бок. На ЭКГ изменений не зарегистрировано. ВТК (расположена интрамиокардиально) вскрыта в средней 1/3, диаметр 2,0 мм, стенка утолщена, дистальные отделы проходимы. Установлен внутрипросветный коронарный шунт  $d=1,75$  мм, пущен кровоток по шунту. На работающем сердце наложен анастомоз с АВ-трансплантатом конец в бок. На ЭКГ изменений не зарегистрировано. Проксимальные анастомозы Ао с АВ-трансплантатами (2). Пущен кровоток по АВ-шунтам.

Время наложения дистальных анастомозов с ПКА – 12 мин, с ВТК – 10 мин.

После окончания РМ выполнено контрольная ЧПЭ, параметры МР изменились: *vena contracta* 4 мм, ЭПОР  $0,1 \text{ см}^2$ , объем регургитации 14 мл. РМ привела к уменьшению степени МР. Однако, учитывая рубцовые изменения миокарда ЛЖ и увеличенный КДО, решено выполнить пластику МК.

«Клапанный» этап.

Подключение АИК по схеме «Аорта-полые вены» с бикавальной канюляцией. Нормотермическая перфузия  $36^\circ\text{C}$  со средним системным АД 60-70 ммНг. Обход полых вен. Правая атриотомия. Зажим на Ао. Антеградная аппаратная ФХККП через корень аорты и АВ-шунты – КУСТОДИОЛ 2000 мл, КП р-р частично забран наружным отсосом из ПП. Наружное охлаждение сердца не проводилось. Дренаж левых отделов через ПВЛВ. Расширенный двухпредсердный доступ по Guiradon. Ревизия: ТК: створки не изменены, подвижные, подклапанные структуры не изменены. ФК ТК расширено. Умеренная левая атриомегалия. Тромбов в ЛП нет. Ушивание ушка ЛП (двурядный пролен 3/0). МК: створки не утолщены, подвижные, сращений по комиссурам, вегетаций, перфораций нет. Подклапанные структуры не изменены: хорды целы, достаточной длины, передне-латеральная папиллярная мышца «белого» цвета. Площадь левого АВ отверстия увеличена за счет дилатации ФК, особенно в РЗ. Произведена аннулопластика МК на жестком опорном кольце «Мединж-28» (12 «П»-образных швов - этибонд 2/0). После выполненной



процедуры левое АВ-отверстие достаточной площади. Гидравлическая проба – коаптация створок хорошая, регургитации нет. Произведена шовная аннулопластика ТК по Batista (этибонд 2/0). Левая атриография, септорафия однорядным непрерывным проленом 3/0 и 4/0. Снят зажим с Ао. Пущен кровоток по АВ-шунтам. Профилактика аэроэмболии. Правая атриография двурядным непрерывным проленом 4/0. Электроды к ПЖ(1), в п/к клетчатку брюшной стенки (1). Восстановление сердечной деятельности на 2 мин – брадикардия, на 3 мин. фибрилляция желудочков, на 7 мин после однократной ДФ (50 Дж) восстановлен правильный ритм. ЭКС с 10 мин с ЧСЖ 80 уд.в мин. ИК прекращено на фоне ЭКС без инотропной и вазопрессорной поддержки. Деканюляция. Нейтрализация гепарина протамин-сульфатом. Дренажи в обе плевры и средостение. Сведение краев грудины проволочными швами (4 x 2). Рана послойно ушита.

Контрольное ЧПЭ, выполненное в конце операции, подтвердило состоятельность аннулопластики - регургитация на МК и ТК отсутствовала.

Общая продолжительность операции составила 310 мин, время ишемии миокарда 41 мин, время искусственного кровообращения 58 мин. Тропонин (на 1 сутки): 762,3 нг/л. (Норма 12,7-24,9 нг/л).

Длительность ИВЛ после операции составила 6 часов, пациент экстубирован при удовлетворительном газовом составе крови и четкой тетраде Гейла. В течение первых суток требовалась вазопрессорная поддержка норадреналином 0,1 мкг/кг/мин. Через 24 часа после операции СИ = 2,1 л/мин/м<sup>2</sup>, давление в ЛА 32 мм рт. ст. При дыхании воздухом Sat = 96%. Ритм - синусовая брадикардия с ЧСС 50 уд.в мин., требовалась временная электрокардиостимуляция (ВЭКС).

Используя критерии перевода пациентов в хирургическое отделение расчетная длительность пребывания в отделении реанимации составила 38 часов. Реальное же нахождение больного в ОАРИТ было значительно больше и составило 80 часов.

Переведен в отделение кардиохирургии на 4 сутки. Синусовый ритм с ЧСС 60 в мин восстановился 9 сутки, ВЭКС прекращена. На 12 сутки выписан в

отделение восстановительного лечения. При выписке стенокардии, симптомов сердечной недостаточности нет, грудина стабильная, раны зажили первичным натяжением. При ЭХО-КС: ФВ ЛЖ 43 %, КДО 231 мл., КСО 121 мл, КДР 6,7 см, КСР 5,2 см, максимальный градиент давления 6,7 ммHg, регургитации нет. ТК (пластика): ГД на ТК 6,1 ммHg, регургитации нет. Гипокинезия в целом.

Отдаленные результаты оценены через 2 года после операции. При осмотре жалоб на стенокардию, одышку нет. Переносимость нагрузок хорошая, отеков нижних конечностей нет, сердечная недостаточность на уровне 0-1 ФК (NYHA). За прошедшее время новых неблагоприятных кардиальных и церебральных событий не было. Ритм правильный. При контрольной ЭХО-КС: ФВ 53%, КДР 6,5 см, КСР 4,7 см, КДО 214 мл, КСО 101 мл, ЛП 4,8 см; Митральной регургитации нет. Гипокинезия по задней стенке. По сравнению с дооперационными данными отмечено увеличение ФВ, а также уменьшение размеров и объемов ЛЖ. Складывается впечатление об обратном ремоделировании сердца.

#### Клинический случай 2.

Больной М., 60 лет поступил в стационар с основным диагнозом: ИБС. Атеросклероз КА. Стенокардия напряжения III ФК. ПИКС (ОИМ неизвестной давности). Митральная регургитация III ст. Трикуспидальная регургитация I ст. ФК СН III (NYHA).

Сопутствующая патология: Артериальная гипертензия III, риск 4. Атеросклероз БЦА. Стенозы обеих ОСА, ВСА, правой ПКА. Атеросклероз артерий НК. Стенозы подвздошно-бедренных, подколенных, берцовых сегментов с обеих сторон. Хронический гастрит. Нарушение гликемии натощак.

В течение 3х лет страдал от давящих болей за грудиной при обычной физической нагрузке. Толерантность к физической нагрузке снижена. При обследовании выявлены признаки перенесенного ранее инфаркта миокарда (ЭКГ и ЭХО-КС), гемодинамически значимые поражения ЛКА и ПКА и тяжелая митральная регургитация.

КАГ: правый тип кровоснабжения сердца. ЛКА – ствол с неровностью контуров; ПНА – стеноз в проксимальном отделе 80% ниже отхождения 1-й ДВ. ОА – неровность контуров. ПКА – окклюзирована в проксимальном отделе, чрез внутри- и межсистемные коллатерали заполняются дистальные отделы артерии. ЛПКА – не изменена.

ЭхоКГ(15.01.14): ФВ – 47%, ФС – 24%, КДР – 65 мм, КСР – 49 мм, КДО – 214 мл, УО – 100 мл, ЛП – 42 мм, ПП – 32 мм, ПЖ – 21 мм, Давление в ЛА – 27,1 ммНг.

МК: Митральная регургитация III ст. ТР I ст. Гипокинезия переднего, передне-септального, задне-септального отделов ЛЖ. Перикард не изменен.

ЭКГ: Синусовый ритм, ЧСС 78 в мин. ЭОС отклонена влево. Рубцовые изменения задне-боковой стенке ЛЖ, верхушке. ГЛЖ.

Учитывая тяжелый функциональный класс стенокардии и сердечной недостаточности было принято решение об оперативном лечении: реваскуляризации миокарда в сочетании с митральной аннулопластикой. Риск летальности по шкале EuroSCORE I составил – 4,57% (6 баллов), по EuroSCORE II – 2,67%.

Оперирован в плановом порядке. Выполнено МКШ ПНА + АКШ x 2 (ЗНВ ПКА и ЗБВ ПКА– АВ-секв). Аннулопластика митрального клапана на опорном кольце «Sorin-Sovering–30». Аннулопластика трикуспидального клапана по Де Вега.

Интраоперационно при чреспищеводной ЭХО-КС подтвердилось наличие тяжелой вторичной митральной регургитации: vena contracta 4,6 мм, ЭПОР 0,25 см<sup>2</sup>, объем регургитации 42 мл, фракция регургитации 43%. При осмотре сердца выявлены рубцовые изменения в области задней стенки ЛЖ. Подключение АИК по схеме «Аорта-полые вены» с бикавальной канюляцией. Нормотермическая перфузия 35,8°С со средним системным АД 70 ммНг. Обход полых вен. Правая атриотомия. Зажим на Ао. Антеградная аппаратная ФХККП через корень аорты – КУСТОДИОЛ 2000 мл, КП р-р частично забран наружным отсосом из ПП. Наружное охлаждение сердца не проводилось. Дренаж левых отделов через ПВЛВ. Расширенный двухпредсердный доступ по Guiradon.

### Этап «PM»

Вскрыта ЗБВ ПКА в средней 1/3,  $d = 1,6$  мм, стенка утолщена, дистальные отделы проходимы. Анастомоз с АВ-трансплантатом конец в бок. Вскрыта ЗНВ ПКА в проксимальной 1/3,  $d = 1,5$  мм, стенка утолщена, дистальные отделы проходимы. Анастомоз с АВ-трансплантатом к ЗБВ ПКА бок в бок по типу «diamond-shape». Выделена и вскрыта ПНА в средней 1/3, диаметр 2,2 мм, стенка утолщена, дистальные отделы проходимы. Анастомоз с ЛВГА конец в бок.

### «Клапанный» этап

Ревизия: ТК: створки не изменены, подвижные, подклапанные структуры не изменены. ФК ТК расширено. Произведена шовная аннулопластика ТК по Де Вега (этибонд 2/0). Тромбов в ЛП нет. Ушивание ушка ЛП (двурядный пролен 3/0). МК: створки незначительно утолщены, подвижные, сращений по комиссурам, вегетаций, перфораций нет. Подклапанные структуры: хорды целы, достаточной длины, папиллярные мышцы визуально не изменены. Площадь левого АВ отверстия значительно увеличена за счет дилатации ФК. Произведена аннулопластика МК на мягком опорном кольце «Soring-Soverin-30» (12 «П»-образных швов - этибонд 2/0). После выполненной процедуры левое АВ-отверстие достаточной площади. Гидравлическая проба – коаптация створок хорошая, регургитации нет. Левая атрио- и септорафия однорядным непрерывным проленом 4/0. Сняты зажимы с Ао и ЛВГА. Профилактика аэроэмболии. Правая атриорафия двурядным непрерывным проленом 4/0. Проксимальный анастомоз АВ-трансплантата с ВоАо. Пущен кровоток по АВ-шунтам. Электроды к ПЖ (2). Восстановление сердечной деятельности на 5 мин – брадикардия ЧСС – 30 уд. в мин. ЭКС с 22 мин с ЧСЖ 80 в 1 мин. ИК прекращено на фоне ЭКС. Деканюляция. Нейтрализация гепарина протамин-сульфатом. Дренажи в левую плевру и средостение. Сведение краев грудины проволочными швами (4 x 2). Рана ушита послойно.

Контрольное ЧПЭ, выполненное в конце операции, подтвердило состоятельность аннулопластики - регургитация на МК отсутствовала, на ТК выявлена тривиальная регургитация до 1 ст. Общая продолжительность операции

составила 220 мин, время ишемии миокарда 93 мин, время искусственного кровообращения 120 мин. Тропонин (на 1 сутки): 1652,0 нг/л (Норма 12,7-24,9 нг/л).

Длительность ИВЛ после операции составила 6 часов, больной экстубирован при удовлетворительном газовом составе крови и четкой тетраде Гейла. Через 1 сутки после операции СИ = 2,38 л/мин/м<sup>2</sup>, давление в легочной артерии – 16 мм рт. ст. В раннем послеоперационном периоде зависимость от инфуляции О<sub>2</sub>, сатурация при дыхании воздухом 85%. При рентгенографии грудной клетки – застой в легких. На фоне диуретической терапии положительная динамика – явления гипоксемии купированы. В течение двух суток зависимость от ВЭКС с последующим восстановлением синусового ритма. По критериям перевода пациентов в хирургическое отделение расчетная длительность пребывания в отделении реанимации составила 21 час. Реальное нахождение больного в ОАРИТ составило – 80 часов.

Переведен в кардиохирургическое отделение на 4 сутки. Выписан на 14 сутки, в удовлетворительном состоянии, стенокардии, симптомов сердечной недостаточности нет. Грудина стабильная, раны зажили первичным натяжением. Ритм по ЭКГ синусовый. При ЭхоКГ (14 сутки): КДР 6,1 см, КСР 4,6 см, ФВ 48%, УО 90 мл, КДО 180 мл. МК: Регургитации нет. ТК: Регургитации нет. Зоны гипокинезии в покое не определяются.

Отдаленные результаты оценены через 2,5 года после операции. При осмотре жалобы на ангинозные боли при умеренной физической и эмоциональной нагрузке. Переносимость нагрузок хорошая, отеков нижних конечностей нет, одышки не отмечает, сердечная недостаточность на уровне 1 ФК (NYHA). За прошедшее время произошел рецидив стенокардии напряжения на уровне 1-2 ФК. Других новых неблагоприятных кардиальных и церебральных событий не было. Ритм правильный. При контрольной ЭХО-КС: ФВ 45%, КДР 5,8 см, КСР 4,5 см, КДО 165 мл, КСО 91 мл, ЛП 4,5 см; Митральная регургитация 1 ст. Зоны гипокинезии передних, передне-септальных, задне-септальных и задне-боковых отделов. По сравнению с дооперационными данными отмечено

уменьшение размеров и объемов ЛЖ. Сократительная способность осталась на том же уровне. Идет процесс обратного ремоделирования сердца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ишемическая болезнь сердца в Российской Федерации продолжает занимать лидирующее положение среди причин смертности, обусловленных болезнями системы кровообращения, ее исход еще более ухудшается при возникновении ишемической митральной регургитации [7]. Ишемическая митральная регургитация развивается у больных ИБС при анатомически интактном митральном клапане. Среди больных ИБС, направляемых на операцию реваскуляризации миокарда, частота митральной регургитации средней и тяжелой степени составляет до 11% [69, 116]. В патогенезе ишемической митральной регургитации ведущее место занимает постинфарктное ремоделирование левого желудочка, но в ряде случаев ее развитие может быть обусловлено ишемией миокарда [20]. По современным клиническим рекомендациям при тяжелой ишемической митральной регургитации показана комбинированная операция, включающая в себя реваскуляризацию миокарда и реконструкцию митрального клапана [17, 100]. Негативной стороной комбинированного вмешательства является высокая летальность, достигающая 17%. Проблема безопасности и эффективности хирургического лечения этой категории больных остается одной из самых актуальных в современной кардиохирургии [20]. Во многом высокий риск обусловлен искусственным кровообращением, которое является патологическим состоянием для организма и является независимым фактором развития дисфункции различных органов и систем [118]. При прочих равных условиях, меньшее время искусственного кровообращения и ишемии миокарда, ассоциируется с более благоприятными исходами [95]. Эффективность и безопасность Off-pump хирургии подтверждена большим количеством исследований, преимущества ее становятся особенно очевидными у больных высокого риска, к которым относятся больные ишемической митральной регургитацией [11]. Выполнение этапа реваскуляризации миокарда по методике Off-pump при комбинированной операции на коронарных артериях и митральном клапане сердца позволяет значительно уменьшить время искусственного

кровообращения и ишемии миокарда [27]. Однако Off-pump хирургия не лишена собственных рисков, так характерные для нее временные нарушения гемодинамики, могут вызывать значимые расстройства перфузии у больных тяжелой ишемической митральной регургитацией и способны аннулировать все ее преимущества и даже принести вред здоровью пациентов. В настоящее время эффективность и безопасность Off-pump реваскуляризации миокарда у больных ишемической митральной регургитацией, остаются мало изученными, а порой и неизвестными. Таким образом, вопрос о наилучшем способе реваскуляризации миокарда при комбинированных операциях у больных ишемической митральной регургитацией требует дальнейшего изучения.

На основании выше изложенного, была поставлена цель и сформулированы задачи работы. Распространенность тяжелой ишемической митральной регургитации среди больных ИБС, направленных на плановую РМ, была изучена на базе отделения кардиохирургии ПГКБ им. Е.Е. Волосевич г. Архангельска и составила около 10,8%. Комплексное решение остальных задач было выполнено в рамках рандомизированного клинического исследования, в которое за период с января 2014 по декабрь 2017 гг. было включено 54 пациента ИБС, осложненной тяжелой ишемической митральной регургитацией, требующей хирургического лечения. Анализ клинической картины позволил выявить основные характеристики пациентов с тяжелой ишемической митральной регургитацией. К ним относятся: принадлежностью к мужскому полу, пожилой возраст, наличие в анамнезе одного или нескольких инфарктов миокарда, стенокардия напряжения и хроническая сердечная недостаточность высокого функционального класса. При инструментальном исследовании для этой патологии было характерно многососудистое поражение коронарного русла, умеренное снижение сократительной способности миокарда на фоне увеличения конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка, преимущественная гипокинезия задних сегментов сердца, увеличение левого предсердия и наличие легкой степени легочной гипертензии. Операционный риск комбинированной операции у этой категории больных, рассчитанный с помощью



шкалы EuroScore I составлял около 3,74%, что наиболее точно соответствовало реальному исходу. В то же время расчет, выполняемый с помощью шкалы EuroScore II, занижал реальный риск операции.

Для сравнения двух различных методик пациенты были рандомизированы на 2 группы в зависимости от метода реваскуляризации миокарда: группа Off-pump – без искусственного кровообращения (27 человек) – или исследуемая группа и группа On-pump – с искусственным кровообращением и кардиopleгией (26 человек) – контрольная группа. Всем больным была выполнена РМ в сочетании с митральной аннулопластикой. Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении операции, госпитального периода и в течение 2х лет отдаленного периода.

При оценке безопасности Off-pump реваскуляризации миокарда было выявлено, что основной показатель адекватности кислородного обмена – потребление кислорода, оставался стабильным на всех этапах операции. Несмотря на то, что на этапе окончания реваскуляризации миокарда в исследуемой группе доставка кислорода была ниже, чем в контрольной, поддерживать кислородный обмен в «зеленой зоне» удавалось за счет напряжения физиологических механизмов компенсации, большей экстракцией кислорода. Достоверно более низкий уровень лактата крови в группе Off-pump после окончания реваскуляризации миокарда являлся подтверждением, что основные показатели жизнеобеспечения оставались в пределах физиологических диапазонов.

Другим аспектом безопасности методики Off-pump была оценка уровня системного воспалительного ответа как основной причины дисфункции органов и систем в послеоперационном периоде [26]. Степень выраженности системного воспалительного ответа определяли по уровню С-реактивного белка [93]. В нашем исследовании С-реактивный белок на 3-5 сутки послеоперационного периода в группе Off-pump не превышал аналогичный показатель в контрольной группе.

Таким образом, выполнение этапа реваскуляризации миокарда по методике Off-pump во время комбинированной операции у больных тяжелой ишемической митральной регургитацией не приводило к нарушению процессов обмена кислорода, не усугубляло синдрома системного воспалительного ответа, и может считаться безопасным у этой категории больных.

Далее нами было выявлено, что применение методики Off-pump реваскуляризации миокарда не приводило к увеличению общей продолжительности комбинированной операции, а также не оказывало влияния на длительность, вид, полноту и объем реваскуляризации миокарда. На этом основании мы заключили, что методика Off-pump не накладывала ограничений и позволяла выполнять реваскуляризацию миокарда у больных тяжелой ишемической регургитацией в полном соответствии с современными клиническими рекомендациями [13].

В группе Off-pump мы дополнительно оценивали влияние восстановления коронарного кровотока на изменение параметров митральной регургитации. Оценка производилась у больных исследуемой группы сразу после завершения реваскуляризации миокарда и пуска кровотока по шунтам. Анализ показал, что при тяжелой степени ишемической митральной регургитации это не приводило к уменьшению степени митральной регургитации на операционном столе.

Коррекция тяжелой ишемической митральной регургитации выполнялась у всех больных по одной методике: в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии. В 92,5% случаев была выполнена аннулопластика на жестком опорном кольце. В результате всех клапанных реконструкций удалось полностью устранить, имеющуюся митральную недостаточность. К моменту выписки из стационара митральная регургитация отсутствовала у всех больных исследуемой и контрольной групп.

По итогам выполненных операций мы выявили, что в результате реваскуляризации миокарда по методике Off-pump продолжительность ишемии миокарда и искусственного кровообращения в исследуемой группе сократилась два раза по сравнению с контрольной. Однако, оценка больших клинических

событий показала, что выполнение этапа реваскуляризации миокарда у больных тяжелой ишемической митральной регургитацией по методике Off-pump не приводило к снижению летальности и послеоперационных осложнений.

При оценке вторичных исходов выяснилось, что Off-pump методика обладала кардиопротективными свойствами: снижая уровень тропонина-Т на 32,2%, приводила к ускоренному восстановлению сократительной способности миокарда левого желудочка, а также уменьшению конечно-диастолического объема и размера в госпитальном периоде. Но ее применение не влияло на объем кровопотери, потребность в гемотрансфузии, а также продолжительности нахождения больного в реанимации и общую длительность госпитализации.

В заключительной части работы мы оценили отдаленные результаты. Информацию об исходах через 2 года после операции удалось получить у 81% пациентов. Анализ включал в себя: кардиальную смерть и неблагоприятные события, отражающие качество жизни. Последние были аккумулярованы в комбинированной конечной точке, включающей кардиальную смерть, инфаркт миокарда, инсульт, рецидив стенокардии и застойную сердечную недостаточность. По нашим данным общая двухгодичная выживаемость составила 86%, вероятность наступления комбинированной конечной точки составила 22%. Анализ показателей отражающих изменения сократительной способности миокарда и объемных характеристик сердца через два года после операции показал стабилизацию их на уровне дооперационных, что было оценено нами как остановка процесса ремоделирования левого желудочка. Резидуальная митральная регургитация отсутствовала у 54% больных, у 31% была легкая, а у 15% резидуальная митральная регургитация классифицировалась как умеренная. Мы выяснили, что способ выполнения реваскуляризации миокарда при комбинированной операции у больных тяжелой ишемической регургитацией не оказывал влияния на риск появления больших неблагоприятных кардиальных и цереброваскулярных событий, а также на показатели сократимости, объемные характеристики левого желудочка, на частоту рецидива и тяжесть митральной регургитации в отдаленном периоде.

Основным ограничением нашего исследования является малый размер выборки (53 пациента), что отразилось на результатах оценки таких больших клинических исходов как летальность, частота осложнений и т.д. Не было выполнено оценки исходного уровня СРБ, что не позволило с полной уверенностью заявить об уменьшении интенсивности СВО в группе Off-pump. Другим недостатком являются строгие критерии включения, которые не позволили, в полной мере, экстраполировать результаты исследования на пациентов с умеренной ишемической митральной регургитацией и больных, не удовлетворяющих критериям безопасной Off-pump хирургии.

Тем не менее, комплексное изучение проблемы Off-pump реваскуляризации миокарда при тяжелой ишемической митральной регургитации, позволило определить место модифицированной методики в ряду современных кардиохирургических операций, изучить основные тенденции и подготовить почву для будущих работ в этом направлении.

## ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости тяжелой ишемической митральной регургитации у больных ИБС, направленных для плановой реваскуляризации миокарда в среднем составляла 10,8%. Больные ИБС с тяжелой ишемической митральной регургитацией характеризовались многососудистым поражением коронарного русла (74%), наличием постинфарктного кардиосклероза (88,7%), стенокардией напряжения III ФК (81%), сердечной недостаточностью III ФК по классификации NYHA (72%), дилатацией полости левого желудочка: увеличением конечно-диастолического объема на 13% и конечно-систолического объема на 20%, наличием гипокинезии задних сегментов миокарда левого желудочка (70%) и средним или тяжелым риском по шкале EuroScore I (92%).

2. Реваскуляризация миокарда по методике Off-pump во время комбинированной операции у больных ИБС и тяжелой ишемической митральной регургитацией не уступала по полноте и объему классической операции с искусственным кровообращением и кардиopleгией, не приводила к нарушению процессов транспорта и потребления кислорода тканями, не усугубляла синдрома системного воспалительного ответа и может считаться эффективной и безопасной у данной категории больных.

3. Выполнение этапа реваскуляризации миокарда без искусственного кровообращения во время комбинированной операции при тяжелой ишемической митральной регургитации позволило уменьшить продолжительность ишемии миокарда на 50% ( $p < 0,0001$ ), продолжительность искусственного кровообращения на 49,5% ( $p < 0,0001$ ), сопровождалось снижением уровня тропонина-Т, приводило к ускоренному восстановлению сократительной способности миокарда левого желудочка и уменьшению конечно-диастолического объема и размера в госпитальном периоде.

4. Способ выполнения реваскуляризации миокарда при комбинированной операции у больных с тяжелой ишемической митральной регургитацией не влиял на риск появления больших неблагоприятных

кардиальных и цереброваскулярных событий (кардиальная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, инсульт, застойная сердечная недостаточность), а также на показатели сократимости, объемные характеристики левого желудочка, тяжесть и частоту рецидива митральной регургитации в отдаленном периоде.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Проведение реваскуляризации миокарда без искусственного кровообращения при комбинированной операции показано всем пациентам ишемической болезнью сердца с тяжелой ишемической митральной регургитацией соответствующим критериям Off-pump коронарной хирургии и направленным для планового оперативного лечения в клинику практикующую Off-pump коронарную хирургию.

2. Прежде чем приступить к Off-pump реваскуляризации миокарда при комбинированной операции, необходимо выполнить канюляцию восходящей аорты, соединить аортальную канюлю с артериальной магистралью аппарата искусственного кровообращения и наложить кисетные швы на полые вены, что позволяет обеспечить в случае необходимости, экстренный переход на искусственное кровообращение.

3. Операционный риск комбинированной операции у больных тяжелой ишемической митральной регургитацией точнее прогнозируется шкалой EuroScore I, шкала EuroScoreII занижает риск летального исхода.

4. Повторная оценка степени митральной регургитации после Off-pump реваскуляризации миокарда и пуска кровотока по шунтам у больных тяжелой ишемической митральной регургитацией нецелесообразна и не влияет на дальнейшую тактику.

5. Выполнение аннулопластики митрального клапана у больных с тяжелой ишемической митральной регургитацией ассоциируется с развитием через 2 года после операции резидуальной митральной регургитации в 46% случаев.

Рекомендуем сочетать выполнение аннулопластики с другими подклапанными методиками, или рассмотреть возможность протезирования МК с сохранением подклапанных структур.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ	- аутовена
АКШ	- аортокоронарное шунтирование
БПВ	- большая подкожная вена
ВГА	- внутренняя грудная артерия
ДИ	- доверительный интервал
ЗПТ	- заместительная почечная терапия
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ИК	- искусственное кровообращение
ИКСО	- индекс конечно-систолического объема
ИМ	- инфаркт миокарда
ИМР	- ишемическая митральная регургитация
КА	- коронарные артерии
КДО	- конечно-диастолический объем
КДР	- конечно-диастолический размер
КП	- кардиоплегия
КСО	- конечно-систолический объем
КСР	- конечно-систолический размер
КХР	- отделение кардиохирургической реанимации
ЛЖ	- левый желудочек
ЛКА	- левая коронарная артерия
ЛП	- левое предсердие
МК	- митральный клапан
МКШ	- маммарокоронарное шунтирование



МР	- митральная регургитация
ОА	- огибающая артерия
ОИМ	- острый инфаркт миокарда
ОПП	- острое повреждение почек
ПИКС	- постинфарктный атеросклероз
ПКА	- правая коронарная артерия
ПлМК	- пластика митрального клапана
ПМК	- протезирование митрального клапана
ПНА	- передняя нисходящая артерия
ПОН	- полиорганная недостаточность
РМ	- реваскуляризация миокарда
СВО	- системный воспалительный ответ
СИ	- сердечный индекс
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
ФВ	- фракция выброса
ФК	- функциональный класс
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	- хроническая почечная недостаточность
ЧПЭХО	- чреспищеводная эхокардиография
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭПОР	- эффективная площадь отверстия регургитации
ЭХО-КГ	- эхокардиография
САВГ	- Coronary artery bypass grafting (операция реваскуляризации миокарда с искусственным кровообращением и кардиоплегической остановкой сердца)
DO <sub>2</sub> I	- индекс доставки кислорода

- $VO_2I$  - индекс потребления кислорода
- $O_2ER$  - экстракция кислорода
- OPCAB - Off pump coronary artery bypass (операция реваскуляризации миокарда на работающем сердце без искусственного кровообращения)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агеев Ф.Е. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Е. Агеев, А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 15–16. – С. 622 – 626.
2. Адрианова А.М. Ишемическая митральная недостаточность: современные критерии оценки по данным трансторакальной эхокардиографии / А.М. Адрианова, М.А. Саидова. // Лечебное дело. – 2015. – №3.– С. 93 – 102.
3. Беленков Ю.Н. Магнитно–резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова [и др.] // Кардиология. – 1996. – № 4. – С.15–22.
4. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения. / М.В. Биленко – М.: Медицина, 1989. – 367 с.
5. Бокерия Л.А. Малоинвазивная реваскуляризация миокарда у больных со сниженной сократительной способностью левого желудочка / Л. А. Бокерия [и др.] // Анналы хирургии. – 2006. – № 1. – С. 10–14.
6. Бокерия Л.А. Операции миниинвазивной реваскуляризации миокарда. Показания и противопоказания, преимущества и недостатки / Л. А. Бокерия, З. Б. Махалдиани, Н. М. Мирзоев. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – № 3. – С. 44–55.
7. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова [и др.] – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2015. – 225 с.
8. Бокерия Л.А. Хирургическое лечение ишемической митральной недостаточности / Л.А. Бокерия, И.И. Скопин, В.А. Мироненко. – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003. – 152 с.

9. Бузиашвили Ю.И. Вопросы лечебной тактики при умеренной ишемической митральной регургитации (обзор литературы) / Ю.И. Бузиашвили, И.В. Кокшенева, В.Ю. Бузиашвили [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – №2. – С. 69-76.

10. Бузиашвили Ю.И. Отдаленный прогноз больных ИБС в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) после прямой реваскуляризации миокарда ЛЖ / Ю. И. Бузиашвили [и др.] // Бюл. науч. центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2008. – № 3. – С. 165.

11. Быстров Д.О./ Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце без искусственного кровообращения у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка: дисс. ... канд.мед.наук.// Д.О. Быстров. – Архангельск, 2014.

12. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. / В.В. Вельков. // Клинико – лабораторный консилиум. – 2010. – 5 (36). – С. 23 – 31.

13. Виндеккер С. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. / С. Виндеккер [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №2. – С. 5 – 81.

14. Дземешкевич С.Л. Дисфункция миокарда и сердечная хирургия. Классификация, диагностика, хирургическое лечение. / С.Л. Дземешкевич, Л.У. Стивенсон [и др.] – М: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 317 с.

15. Исаков С.В. Непрерывная шовная аннулопластика митрального клапана при хирургическом лечении пациентов с ишемической болезнью сердца / С.В. Исаков, И.В. Сухова, Н.С. Паскарь [и др.] // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. – 2012. – №3. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/nepreryvnaya-shovnaya-annuloplastika-mitralnogo-klapana-pri-hirurgicheskom-lechenii-patsientov-s-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa> (дата обращения: 26.07.2017).

16. Кахкцян П.В. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. / П.В. Кахкцян, И.И. Скопин, В.Ю. Мерзляков [и др.] // «Сердечно-сосудистые заболевания». Приложение. 2011. – Том 12. – №6. – С. 135.
17. Клинические рекомендации 2016 год: митральная регургитация. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://racvs.ru/clinic/files/2016/mitral-regurg.pdf> (дата обращения: 3.05.18).
18. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение сердечной недостаточности. / В.А. Крыжановский. – М.: Знание, 1998. – 182 с.
19. Кузьков В.В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: монография / В.В. Кузьков, М.Ю. Киров – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2015. – С. 281 – 300.
20. Молочков А.В./ Реконструктивная хирургия осложненных форм ишемической болезни сердца: дисс. ... докт.мед.наук.// А.В. Молочков – М., 2012 г.
21. Никитин Н.П. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение / Н.П. Никитин, А.Л. Алявин, В.Ю. Голоскокова [и др.] // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 54 – 58.
22. Сапрыгин Д.Б. Современная диагностика и оценка острого коронарного синдрома: значение определения тропонинов / Д.Б. Сапрыгин // Лечащий врач. — 2005. – № 4. – С. 54 – 56.
23. Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы. / Дж. Уэст – М.: Мир. – 1988. – 200 с.
24. Чернов И.И. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. / И.И. Чернов, Д.С. Тунгусов, Р.А. Уртаев [и др.] // «Сердечно-сосудистые заболевания». Приложение. 2011. – Том 12. – №6. – С. 63.
25. Чернявский А.М. Хирургическая коррекция митральной недостаточности у пациентов с ишемической кардиомиопатией. / А.М. Чернявский, В.У. Эфендиев, Т.М. Рузматов // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №5. [Электронный

ресурс]. Режим доступа: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=815](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=815) (дата обращения: 11.05.2018).

26. Шевченко Ю.Л. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии. / Ю.Л. Шевченко, Ю.И. Гороховатский, О.А. Азизова [и др.] – М: РАЕН, 2009. – С. 62-63.

27. Шонбин А.Н. Влияние методики реваскуляризации миокарда на частоту послеоперационных осложнений и летальность у больных ишемической болезнью сердца с ишемической митральной регургитацией/ А.Н. Шонбин, А.С. Заволожин, Д.О. Быстров // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015; 1. – С. 21 – 27.

28. Якуш Н.А. Сердечные тропонины в клинической практике. / Н.А. Якуш, Э.Ч. Шанцило, И.Э. Адзериho. // Медицинские новости. – 2007. – №10. – С. 7-10.

29. Abraham R. Ejection Fraction Is Not a Contraindication to Off-Pump Coronary Artery Surgery. / R. Abraham, M. D. Low // Heart. Surg. Forum. – 2001. – Vol. 4, №2. – P. 141–144.

30. Acker MA. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. / M.A. Acker, M.K. Parides, L.P. Perrault [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – №370. – P. 23 – 32.

31. Ajeet B. Combining off pump coronary artery bypass with mitral valve replacement. /B. Ajeet [et al.] // Ind. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – №23. – P. 5 – 8.

32. Aklog L. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? / L. Aklog, F. Filsoufi, K. Flores [et al.] // Circulation. – 2001. – №104. – P. 68 – 75.

33. Al-Sarraf N. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. / N. Al-Sarraf, L. Talib, A. Hughes // International Journal of Surgery. – 2011. – Vol. 9. – P. 104 – 109.

34. Ascione R. Inflammatory response after coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. / R. Ascione, C.T. Lloyd, M.J. Underwood [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – Vol. 69. – №4. – P. 1198 – 1204.

35. Bauer P. Significance of venous oximetry in the critically ill. / P. Bauer, K. Reinhart, M. Bauer // *Med. Intensiva.* – 2008. – №32. – P. 134 – 142.
36. Bellomo R. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. / R. Bellomo, C. Ronco, J.A. Kellum [et al.] // *Crit. Care.* – 2004. – №8. – P. 1470 – 2045.
37. Biglioli P. Biological effects of off-pump vs on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, haemostasis and oxidative stress. / P. Biglioli, A. Cannata, F. Alamanni [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2003. – №24. – P. 260 – 269.
38. Bloos F. Venous oximetry. / F. Bloos, K. Reinhart // *Intensive Care Med.* – 2005. – №31. – P. 911 – 913.
39. Boiling S. Surgical alternatives for heart failure. / S. Boiling, I.A. Smolens, F.D. Pagani // *J. Heart. Lung. Transplant.* – 2001. – №20. – P. 729.
40. Bolling S. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. / S. Bolling, G. Deeb, L. Brunsting [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – №109. – P. 676 – 682.
41. Borger M. Initial results of the chordal-cutting operation for ischemic mitral regurgitation. / M.A. Borger, P.M. Murphy, A. Alam [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – №133. – P. 1483 – 1492.
42. Braun J. Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation. / J. Braun, J.J. Bax, M.I. Versteegh [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2005. – №27. – P. 847 – 853.
43. Braun J. Restrictive mitral annuloplasty cures ischemic mitral regurgitation and heart failure. / J. Braun, N.R. van de Veire, R.J. Klautz [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 85. – P. 430 – 436.
44. Braunwald E. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. / E. Braunwald, R. A. Kloner // *Circulation.* – 1982. – Vol. 66, N 6. – P. 1146–1149.

45. Brener S. Predictors of revascularization method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention or repeat coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary disease and previous coronary bypass surgery. / S. J. Brener [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27, N 4. – P. 413–418.

46. Brochard L. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient An International Consensus Conference in Intensive Care Medicine. / L. Brochard, F. Abroug, M. Brenner [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – P. 1137 – 1138.

47. Buffolo E. Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. / E. Buffolo // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1985. – Vol. 33. – P. 26–29.

48. Cain S. M. Supply dependency of oxygen uptake in ARDS: myth or reality? / S. Cain // *Amer. J. of Medical Science.* – 1984. – Vol. 288. – P. 119 – 124.

49. Calafiore A. Mitral valve surgery for chronic ischemic mitral regurgitation. / A. Calafiore, M. DiMauro, S. Gallina [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 77. – P. 1989 – 1997.

50. Campwala S.Z. Mitral regurgitation progression following isolated coronary artery bypass surgery: frequency, risk factors, and potential prevention strategies. /S.Z. Campwala, R.C. Bansal, N. Wang [et al.] // *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 2006. – Vol. 29. – P. 348 – 354.

51. Carpentier A. Cardiac valve surgery - the «French correction». / A. Carpentier // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1983. – Vol. 86. – P. 323 – 337.

52. Chan KM. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation. Final results of the randomized ischemic mitral evaluation (RIME) Trial. / K.M. Chan, P.P. Punjabi, M. Flather [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 2502 – 2510.

53. Chawla LS. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. / L.S. Chawla, Y. Zhao, F.C. Lough [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 23, №8. – P. 1389 – 1397.



54. Cleveland J.C. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. / J.C. Cleveland, L.W. Shroyer, A.Y. Chen [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72. – №6. – P. 1282.
55. Conlon PJ. Acute renal failure following cardiac surgery. / P.J. Conlon, M. Stafford-Smith, W.D. White [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1158 – 1162.
56. Coppock E.A. Molecular basis of hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction: Role of voltage-gated K<sup>+</sup> channels. / E.A. Coppock, J.R. Martens, M.M. Tamkun // *Amer J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2001. – Vol. 281, №1. – P. 1-12.
57. David TE. Left ventricular function after mitral valve surgery. / T.E. David, S. Armstrong, Z. Sun // *J. Heart Valve Dis.* – 1995. – Vol. 4. – P. 175 – 180.
58. David TE. The importance of the mitral apparatus in left ventricular function after correction of mitral regurgitation. / T.E. David, D.E. Uden, H.D. Strauss // *Circulation.* – 1983. – Vol. 68, №2. – P. 176 – 182.
59. De Bonis M. Mitral valve repair for functional mitral regurgitation in end – stage dilated cardiomyopathy: role of the «edge-to-edge» technique. / M. De Bonis, E. Lapenna [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 402 – 408.
60. Diegeler A. Off-pump vs. on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. / A. Diegeler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, №13. – P. 1189 – 1198.
61. Dreyfus G. Mitral valve repair in cardiomyopathy. / G. Dreyfus, S. Milaiheanu. // *J. Heart Lung Transplant* 2000. – Vol. 19. – P. 73 – 76.
62. Duarte IG. Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: late results. / I.G. Duarte, Y. Shen, M.J. MacDonald [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 68. – P. 426 – 430.
63. Fattouch K. Efficacy of adding mitral valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. / K. Fattouch, F. Guccione, R. Sampognaro [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 138. – P. 278 – 285.

64. Futier E. Central venous O<sub>2</sub> saturation and venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. / E. Futier, E. Robin, M. Jabaudon [et al.] // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 37. – P. 52 – 59.
65. Gillinov A.M. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? / A.M. Gillinov, P.N. Wierup, E.H. Blackstone [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 122. – P. 11 – 25.
66. Goldstein D. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. / D. Goldstein, A.J. Moskowitz, A.C. Gelijns [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374. – P. 344 – 353.
67. Gormley S.M. Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal function during cardiac surgery without cardiopulmonary bypass. / S.M. Gormley, W.T. McBride, M.A. Armstrong [et al.] // *Cytokine.* – 2002. – Vol. 17. – P. 61 – 65.
68. Grigioni F. Ischemic Mitral Regurgitation Long-Term Outcome and Prognostic Implications With Quantitative Doppler Assessment. / F. Grigioni, M.E. Sarano, J. Kenton [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1759 – 1764.
69. Grossi E.A. Impact of moderate functional mitral insufficiency in patients undergoing surgical revascularization. / E.A. Gross, G.A. Crook, P.L. Diggiorgi // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1573 – 1576.
70. Grossman W. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. / W. Grossman, D. Jones, L.P. McLaurin // *J. Clin. Invest.* – 1975. – Vol. 56. – P. 56.
71. Hall R.I. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Pathophysiological, therapeutic and pharmacological considerations. / R.I. Hall, M.S. Smith, G. Rocker // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol. 85, №4 – P. 766 – 782.
72. Hammon J.W. Extracorporeal circulation: Organ damage. Cardiac surgery in the adult. /J.W. Hammon, L.H. Edmunds – New York: McGraw-Hill. 2003. – Vol. 2. – P. 361 – 388.
73. Hattler B. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Study G. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs

Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. / B. Hattler [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, №23. – P. 2827 – 2835.

74. Healey C.M. Impact of intraoperative myocardial tissue acidosis on postoperative adverse outcomes and cost of care for patients undergoing prolonged aortic clamping during cardiopulmonary bypass. /C.M. Healey, D.J. Kumbhani, N.A. Healey [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2009. – Vol. 197. – P. 203 – 210.

75. Hirose H. Off-pump coronary artery bypass grafting for elderly patients. / H. Hirose, A. Amano, A. Takahashi // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72, №5. – P. 2013.

76. Hobson EC. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. /E.C. Hobson, S. Yavas, M.S. Segal [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 2444 – 2453.

77. Hvass U. Papillary muscle sling: a new functional approach to mitral repair in patients with ischemic left ventricular dysfunction and functional mitral regurgitation. / U. Hvass, M. Tapia, F. Baron [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 75. – P. 809 – 881.

78. Kongsarepong V. Echocardiographic predictors of successful versus unsuccessful mitral valve repair in ischemic mitral regurgitation. / V. Kongsarepong, M. Shiota, M. Gillinov [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 504 – 508.

79. Kron I.L. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. /I.L. Kron, G.R. Green, J.T. Cope // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 74. – P. 600 – 601.

80. Kwan J. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with Significant Mitral Regurgitation. / J. Kwan, T. Shioto [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1135 – 1140.

81. Lamas G.A. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction: Survival and Ventricular Enlargement Investigators. / G.A. Lamas, G.F. Mitchell [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 827 – 833.

82. Lamy A. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. / A. Lamy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, №16. – P. 1489 – 1497.

83. Lancellotti P. European Association of Echocardiography. Recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). / P. Lancellotti, L. Moura, L.A. Pierard [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 11, №4. – P. 307 – 332.

84. Lehrke S. Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery. / S. Lehrke, H. Steen, H.H. Sievers [et al.] // *Clin. Chemistry.* – 2004. – Vol. 50. – P. 1560 – 1567.

85. Lenkin A.I. Comparison of Goal-Directed Hemodynamic Optimization Using Pulmonary artery Catheter and Transpulmonary Thermodilution in Combined Valve Repair: A Randomized Clinical Trial. / A.I. Lenkin, M.Y. Kirov, V.V. Kuzkov [et al.] // *Critical Care Research and Practice.* – 2012. – Article ID 821218. – 10 pages. – doi:10.1155/2012/821218.

86. Letsou G.V. Off-pump coronary artery bypass and avoidance of hypothermic cardiac arrest improves early left ventricular function in patients with systolic dysfunction. / G.V. Letsou, Y.X. Wu, G. Grunkemeier [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 40. – P. 227 – 232.

87. Levey A.S. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130, №6. – P. 461 – 470.

88. Li C. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. / C. Li, R.M. Jackson // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2002. – Vol. 282, № 2. – P. 227 – 241.

89. Lim E. A systematic review of randomized trials comparing revascularization rate and graft patency of off-pump and conventional coronary surgery. / E. Lim [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 132. – P. 1409 – 1413.

90. Mallidi H.R. Late outcomes in patients with uncorrected mild to moderate mitral regurgitation at the time of isolated coronary artery bypass grafting. / H.R. Mallidi, M.P. Pelletier, J. Lamb [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 127. – P. 636 – 644.

91. McCully R.B. Over estimation of severity of ischemic functional mitral regurgitation by color Doppler jet area. / R.B. McCully, M. Enriquez-Sarano, A.J. Tajik [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 74, №8. – P. 790–793.
92. McGee E.C. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. / E.C. McGee, A.M. Gillinov, E.H. Blackstone // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 128. – P. 916 – 924.
93. Menasche P. Extracorporeal circulation: the inflammatory response. / P. Menasche, L.H. Edmunds Jr. // *Cardiac surgery in the adult.* – New York: McGraw-Hill – 2003. – P. 349 – 360.
94. Milot J. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. / J. Milot, J. Perron, Y. Lacasse [et al.] // *Chest.* – 2001. – Vol. 119, №3. – P. 884 – 888.
95. Moscarelli M. EuroSCORE II in patients undergoing minimally invasive mitral valve surgery. / M. Moscarelli, G. Bianchi, R. Margaryan [et al.] // *Accuracy of Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2015. – Vol. 21, №6. – P. 748 – 753.
96. Myocardial infarction redefined — a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. // *Eur. Heart. J.* — 2000. – V. 21. – P. 1502—1513.
97. Nakamura K. Off-pump coronary artery bypass surgery in patients with mitral regurgitation. / K. Nakamura, K. Hashimoto, H. Okuyama [et al.] // *KyobuGeka.* – 2005. – Vol. 58, №12. – P. 1057 – 1062.
98. Nashef S.A. EuroSCORE II. / S.A. Nashef, F. Roques, L.D. Sharples [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 41, №4. – P. 734 – 745.
99. Ngaage D.L. Off-pump coronary artery bypass grafting: simple concept but potentially sublime scientific value. / D.L. Ngaage. // *Med. Sci. Monit.* – 2004. – Vol. 10. – P. 47–54.
100. Nishimura RA. 2017 AHA/ACCFocused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular HeartDisease. / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2017. – doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011.

101. Parolari A. Meta-analysis of randomized trials comparing off-pump with on-pump coronary artery bypass graft patency. / A. Parolari [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 80. – P. 2121–2125.

102. Perz S. Low and “supranormal” central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. / S. Perz, T. Uhlig [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2011. – Vol. 37. – P. 52 – 59.

103. Pierrard L. Ischemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. / L. Pierrard, B. Carabello. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2996 – 3005.

104. Polonen P. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. / P. Polonen, E. Ruokonen, M. Hippelainen [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 90. – P. 1052-1059.

105. Prifti E. Ischemic mitral valve regurgitation grade II-III: correction in patients with impaired left ventricular function undergoing simultaneous coronary revascularization. / E. Prifti, M. Bonacchi, G. Frati [et al.] // *J. Heart Valve Dis.* – 2001. – Vol. 10. – P. 754 – 762.

106. Puskas J.D. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. / J.D. Puskas, V.H. Thourani, P. Kilgo [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88, №4. – P. 1142–1147.

107. Puskas J.D. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. / J. D. Puskas [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 125. – P. 797–808.

108. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium / S. H. Rahimtoola // *Am. Heart J.* – 1989. – Vol. 117. – P. 211–221.

109. Raja S.G. Concomitant Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Results in Improved In-Hospital Outcomes for Patients with Ischemic Mitral Regurgitation Undergoing Surgery. / S.G. Raja, M. Husain, K. Salhiyyah [et al.] // *Heart. Surg. Forum.* – 2013. – Vol. 16, №1. – P. 15 – 20.

110. Ramadan A.S. Y-shaped bilateral mammary artery grafting: results of on-pump vs. off-pump coronary revascularization. / A. S. Ramadan [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 6, №1. – P. 148–149.
111. Roach G. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. / G. W. Roach [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1857–1863.
112. Roberts A.J. Serial assessment of left ventricular performance following coronary artery bypass grafting. Early postoperative results with myocardial protection afforded by multidose hypothermic potassium crystalloid cardioplegia. / A.J. Roberts [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1981. – Vol. 81, №1. – P. 69 – 84.
113. Ruzzeh S. Does off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery improve the outcome in high-risk patients? A comparative study of 1398 high-risk patients / S. Al Ruzzeh [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2003. – Vol. 23. – P. 50–55.
114. Ryden T. The importance of grade 2 ischemic mitral regurgitation in coronary artery bypass grafting. / T. Ryden, O. Bech-Hanssen, G. Brandrup-Wognsen [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2001. – Vol. 20. – P. 276 – 281.
115. Salter J.W. Platelets modulate ischemia / reperfusion-induced leukocyte recruitment in the mesenteric circulation. / J.W. Salter, C.F. Kriegelstein, A.C. Issekutz [et al.] // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 281, №6. – P. 1432 – 1439.
116. Schroder J.N. Impact of mitral valve regurgitation evaluated by intraoperative transesophageal echocardiography on long-term outcomes after coronary artery bypass grafting. / J.N. Schroder, M.L. Williams, J.A. Hata [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 12, №1. – P. 293 – 298.
117. Sedrakyan A. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of systematically reviewed trials. / A. Sedrakyan, A.W. Wu, A. Parashar [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37, №11. – P. 2759–2769.

118. Shennib H. Surgical Revascularization in Patients With Poor Left Ventricular Function : On-or Off-Pump? / H. Shennib // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 74, N4. – P. 1344–1347.
119. Shinde S.B. Blood Lactate Levels During Cardiopulmonary Bypass for Valvular Heart Surgery. / S.B. Shinde, K.K. Golam, P. Kumar [et al.] // *Annals of Cardiac Anaesthesia.* – 2005. – Vol. 8. – P. 39–44.
120. Shoemaker W.C. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients / W.C. Shoemaker, P.L. Appel, H.B. Kram. // *Chest.* – 1992. – Vol. 102. – P. 208 – 215.
121. Silberman S. Repair of ischemic mitral regurgitation: comparison between flexible and rigid annuloplasty rings. / S. Silberman, M.W. Klutstein, T. Sabag [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87. – P. 1721 – 1727.
122. Smetkin A.A. Single transpulmonary thermodilution and continuous monitoring of central venous oxygen saturation during off-pump coronary surgery / A.A. Smetkin, M.Y. Kirov, V.V. Kuzkov [et al.] // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* – 2009. – Vol. 53. – P. 505 – 514.
123. Suzuki T. Early and midterm outcome after off-pump coronary artery bypass grafting in patients with poor left ventricular function compared with patients with normal function / T. Suzuki [et al.] // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 56, N 7. – P. 324–329.
124. Tibian FA. Geometric distortion of the mitral valvular-ventricular complex in chronic ischemic mitral regurgitation / F.A. Tibian, F. Rodriguez, M.K. Zasio [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, №2. – P. 116 – 121.
125. Ueno T. Papillary muscle elevation: an alternative subvalvular procedure for selective relocation of displaced posterior papillary muscle in posteroinferior infarction / T. Ueno, R. Sakata, M. Ueno [et al.] // *Interact. Cardio. Vasc. Thorac. Surg.* – 2007. – vol. 6. – P. 9 – 11.
126. Vahanian A. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). / A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 42, №4. – P. 1–44.



127. Ward H.B. OPCABG versus CABG. Who, what, when, where? / H.B. Ward, R.F. Kelly // *Chest*. – 2004. – Vol. 125. – P. 815–816.
128. Weerasinghe A. Functional renal outcome in on-pump and off-pump coronary revascularization: a propensity-based analysis. / A. Weerasinghe, T. Athanasiou, S. Al-Ruzzeh [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. – P. 1577 – 1583.
129. Wehlin L. Activation of complement and leukocyte receptors during on- and off pump coronary bypass surgery. / L. Wehlin, J. Vedin, J. Vaage [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2004. – Vol. 25. – P. 35 – 42.
130. Wouters P.F. Cardiac output monitoring using a brachial arterial catheter during off-pump coronary artery bypass grafting. / P.F. Wouters, B. Quaghebeur, P. Sergeant [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2005. – Vol. 19. – P. 160–164.
131. Zanardo G. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. / G. Zanardo, P. Michielon, A. Paccagnella [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 107, №6. – P. 1489–1495.
132. Zhou W. Predominant role for C5b-9 in renal ischemia/reperfusion injury. / W. Zhou, C.A. Farrar, K. Abe [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 1363–1371.
133. Zhu F. Mechanism of persistent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: importance of augmented posterior mitral leaflet tethering. / F. Zhu, Y. Otsuji, G. Yotsumoto [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, №2. – P. 1396–1401.
134. Zoghbi W.A. Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography. / W.A. Zoghbi, M. Enriquez-Sarano, E. Foster [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2003. – Vol. 16. – P. 777–802.