

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ
імені М. М. АМОСОВА НАМН УКРАЇНИ»

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ
імені М. М. АМОСОВА НАМН УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

СЕМЕНІВ ПЕТРО МИХАЙЛОВИЧ

УДК 616.126:616.132.2-089.16

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОФІЛАКТИКА ШЕМІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ПРИ
ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ БАГАТОКЛАПАННИХ ВАД СЕРЦЯ
В ПОЄДНАННІ ІЗ КОРОНАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

22 – охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Семенів П.М.

Науковий керівник Вітовський Ростислав Мирославович, доктор медичних
наук, професор

Київ - 2023

АНОТАЦІЯ

Семенів П. М. Профілактика ішемічного пошкодження міокарда при хірургічному лікуванні багатоклапанних вад серця в поєднанні із коронарною патологією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я). – ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», Київ, 2023.

Метою даного дослідження є покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів з багатоклапанним ураженням в поєднанні з коронарною патологією шляхом розробки методики оптимального інтраопераційного захисту міокарда.

Робота ґрунтується на порівняльному аналізі результатів одномоментної багатоклапанної корекції в поєднанні з шунтуванням коронарних артерій (КА) у 93 пацієнтів, що була виконана в ДУ «НІССХ ім. М. М. Амосова НАМН України» за період з 2014 по 2022 рік. Залежно від тактичних підходів та послідовності виконання хірургічних маніпуляцій пацієнти були розподілені на три групи: група I – пацієнти, яким першим етапом виконували корекцію клапанів серця, наступним етапом – шунтування коронарних артерій в умовах кардіоплегії (n = 42); група II – пацієнти, яким спочатку виконували шунтування КА, далі – корекцію клапанів в умовах кардіоплегії (n = 36); група III – пацієнти, яким першим етапом виконували шунтування КА на працюючому серці, після чого – корекцію клапанів серця (n = 15). В досліджуваних групах всі пацієнти належали до III-IV ФК за NYHA та мали стадію серцевої недостатності ІІА-ІІІ. Встановлено, що групи не мали між собою статистично значущих відмінностей за стадією та ступенем ураження серцево-судинної системи, характером ураження міокарда та коронарних судин.

Для виконання поставлених в роботі задач до матеріалу дослідження було включено результати діагностики та лікування пацієнтів трьох груп, що

були близькими за демографічними та клінічними характеристиками. Важкість стану пацієнтів залежала від ступеня серцевої недостатності (СН) та стенозу коронарних судин. Одномоментне протезування аортального та мітрального клапанів було проведено 38 (40,8%) пацієнтам із загальної (n=93) групи дослідження. Виключенням став один пацієнт, якому було виконано одномоментне протезування трьох клапанів (1,7%). Всього було вшито 135 протезів клапанів серця – 87 протезів аортального клапана (93%) та 47 протезів мітрального клапана (50%). Використовувалися двостулкові протези St.Jude Medical Regent, ATS, On-X. Опорних кілець в мітральну позицію було імплантовано 34 (36%) (ATS, St.Jude). Шовна пластика була виконана 12 пацієнтам (13%): напівкисетна пластика та пластика за Reed, Alfieri. Анулоплікація трикуспідального клапана за Амосовим-De Vega була проведена 30 особам (32%).

Маніпуляції на аортальному клапані, які не потребували його подальшого протезування розподілялися наступним чином: видалення вегетацій АК виконана одному пацієнту I групи (0,9%); вальвулотомія – одному пацієнту II групи (0,9%); декальцифікація аортального клапана (АК) була проведена двом пацієнтам I групи (2,1%). Повторне протезування АК було проведено трьом пацієнтам (3,2%) (одному в I групі та двом в II групі). Пластика кореня аорти була виконана 3 пацієнтам (3,2%). Усунення субаортального стенозу – операція Mowtow була проведена 2 пацієнтам II групи (2,1%). Внутрішня шовна пластика лівого передсердя виконана у 7 пацієнтів (7,6%). Прошивання та перев'язка вушка лівого передсердя проведена 47 пацієнтам всієї вибірки (50%), 2 пацієнтам було додатково проведено видалення тромбів з лівого передсердя (2,1%).

Усім пацієнтам було виконано пряму реваскуляризацію міокарда шляхом шунтування коронарних артерій. Загалом виконано 214 дистальних анастомозів. 196 (91%) з них були виконані з використанням аутовенозних трансплантатів та 18 (9%) – за допомогою лівої внутрішньої артерії (ЛВГА). Індекс реваскуляризації міокарда у всій досліджуваній групі склав 2,3.

Секвенціальних анастомозів у всій вибірці було виконано 31 (14%). Найчастіше шунтована артерія в дослідженні – ПМШГ ЛКА. Виконано 62 шунти (29%), 9 (4,2%) з яких з використанням ЛВГА.

Розподіл пацієнтів на групи спостереження ґрунтувався на використанні тактичних підходів та послідовності виконання хірургічних маніпуляцій. В I досліджуваній групі (n=42) використовувалась хірургічна послідовність, коли після анте- та ретроградного введення кардіopleгічного розчину виконувалась корекція клапанів серця, після чого накладались дистальні анастомози та в ці шунти вводили кардіopleгічний розчин. Анастомози на аорту накладали після зняття з неї затискача та відновлення роботи серця.

В II групі (n=36) введення кардіopleгічного розчину здійснювали після перетискання аорти та аортотомії в гирла КА та ретроградно, потім в послідовно накладені шунти, після чого виконували корекцію клапанних вад.

В III групі дослідження (n=15) реваскуляризація міокарда передбачала виділення ЛВГА з паралельною підготовкою венозних трансплантатів, та у частини хворих (n=6) виконувалось підшивання шунтів до аорти. Першою чергою шунтували колатеризовані КА (частіше це субоклюзовані КА, перфузія по яких здійснювалася через колатералі з басейну іншої КА). Залежно від гемодинамічної ситуації під час операції приймали рішення шунтування КА проводити повністю без ШК (n=13), або на паралельній перфузії (n=2). У двох випадках була проведена конверсія на допоміжний штучний кровообіг через нестабільну гемодинаміку й частина анастомозів була виконана на паралельній перфузії (без кардіopleгічної зупинки). При проведенні КШ на паралельній перфузії, враховуючи недостатність мітрального клапана, низьку скоротливість та дилатацію ЛШ, обов'язково проводили пасивне дренивання ЛШ через праву легеневу вену. У випадках реєстрації ознак ішемії міокарда застосовували інтракоронарні шунти.

Довготривалість хірургічного лікування вимагало досить тривалого часу самої операції, що пояснюється технічними складнощами та об'ємом

хірургічного втручання. В усіх групах спостереження реєстрували досить тривалий час ШК та ішемічного часу серця, який значно перевищував критичний час, що за даними літератури складає 120 хв. Середнє значення тривалості ШК для пацієнтів I групи склало $279,3 \pm 69,8$ хв, а час перетискання аорти – $190,3 \pm 47,5$ хв. В II групі дані показники статистично значуще не відрізнялися від I групи, проте значно перевищували аналогічні в III групі. В III групі дослідження був зареєстрований найменший час тривалості ШК та найкоротший час перетискання аорти ($132,2 \pm 22,4$ хв) в порівнянні з I ($p=0,001$) та II ($p=0,001$) групами, що обумовлено виконанням коронарного шунтування на працюючому серці в III групі на відміну від I та II груп. На час ШК в III групі також вплинуло те, що двом пацієнтам шунтування було виконане на паралельній перфузії.

Ранній післяопераційний період характеризувався проявами зниження функції ЛШ. Післяопераційний інфаркт міокарда було зареєстровано у 3 пацієнтів – у двох пацієнтів I групи та у одного пацієнта II групи, що підтверджено підвищенням рівня біохімічних маркерів. Ступінь вираженості серцевої недостатності оцінювалась за рівнем інотропної підтримки (добутамін), необхідної для забезпечення адекватного рівня гемодинаміки та керуючись критеріями класифікації ESC Committee for Practice Guidelines (2010): ≤ 3 мкг/кг/хв – мала ренальна доза; 3-5 мкг/кг/хв – середня, позитивний інотропний ефект; ≥ 6 мкг/кг/хв – велика, що має позитивний вазопресорний ефект.

Встановлено, що найбільш часта реєстрація великих доз інотропної підтримки, в момент закінчення операції, була зареєстрована в I та II групах дослідження. В III досліджуваній групі була характерна реєстрація мінімальних доз інотропної підтримки у 40% пацієнтів.

При аналізі змін рівня інотропної підтримки у пацієнтів в післяопераційному періоді встановлено, що найбільші дози симпатоміметиків використовувалися у пацієнтів I та II груп. В III групі дози інотропної підтримки були приблизно на 20% нижче від показників I та II

груп, що було статистично значуще. Найбільш позитивна динаміка була зареєстрована в III групі, де значення середніх доз міметиків на другу добу становило 28% від похідного рівня, в порівнянні з 21% зниження в II групі та 16% в I групі.

Ступінь пошкодження міокарда оцінювали за рівнем активності кардіоспецифічних ферментів в сироватці крові через 12-14 год після операції в порівнянні з їх референтними значеннями у пацієнтів після кардіохірургічних втручань. У пацієнтів досліджуваних груп рівень загальної КФК та МВ-КФК суттєво перевищував референтні значення (30-60 Од/л) цих показників після кардіохірургічних втручань: I група – МВ-КФК – $110,2 \pm 80,3$; КФК – $2034,1 \pm 682,3$; II група – МВ-КФК – $99,8 \pm 71,7$; КФК – $1901,1 \pm 663,2$ та III група – МВ-КФК – $80 \pm 54,3$; КФК – 1804 ± 591 . Рівень АЛТ, АСТ, ЛДГ у більшості пацієнтів залишалися в межах референтних значень. Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей за кожним окремим маркером пошкодження міокарда між групами дослідження, підвищення рівня ферментів було більше виражено в групах I та II.

Серцева недостатність, яка розвинулась в ранньому післяопераційному періоді була розцінена нами як прояв неадекватного захисту міокарда. Найбільша кількість та частота кардіальних ускладнень спостерігалась в I досліджуваній групі. Гостра серцева недостатність (головна причина післяопераційної летальності) спостерігалась у 4 (4,3%) випадках, виключно в I та II групах, коли КШ виконували в умовах кардіоплегічної зупинки. В разі використання методики шунтування на працюючому серці жодного випадку летальної СН не спостерігалось. Серед 93 пацієнтів, що були включені в загальну групу дослідження, було зареєстровано 6 (6,4%) летальних випадків. В 4 випадках провідною причиною смерті, що виникла одразу після завершення основного етапу операції, була гостра серцева недостатність, в тому числі у 3 пацієнтів I групи та у 1 - групи II. В усіх випадках був зареєстрований досить тривалий ішемічний час: 346, 303, 327, 247 хв та загальна тривалість штучного кровообігу: 480, 377, 391 та 368 хв

відповідно. У 3 випадках пацієнтам було виконано шунтування коронарних артерій з протезуванням аортального та мітрального клапанів та анулоплікацію тристулкового клапана. У двох випадках з чотирьох перерахованих проводили ВАБК, що не мало очікуваного ефекту. Два пацієнти на 4 та 7 добу померли внаслідок вираженої серцевої недостатності та 2 пацієнти – внаслідок вираженої дихальної та поліорганної недостатності. У двох випадках (II група) головною причиною смерті були гнійно-септичні ускладнення у пацієнтів, що були оперовані на тлі інфекційного ендокардиту. Середні показники тривалості перебування у ВРІТ не мали статистично значущих відмінностей між I та II групами ($p=0,457$). Відмінності в III групі в порівнянні з I та II групами були значущі ($p<0,05$).

Проведено оцінку морфофункціонального стану міокарда у пацієнтів із багатоклапанним ураженням в поєднанні з коронарною патологією в патогістологічному дослідженні на різних часових проміжках на операційному та секційному матеріалі. Для мікроскопічного дослідження були отримані фрагменти міокарда від хворих на різних етапах операцій на відкритому серці та пацієнтів, що померли на етапі консервативного лікування без хірургічного втручання. Як контроль досліджено аналогічні зразки міокарда здорового молодого чоловіка, який помер від травм, несумісних із життям. Для електронно-мікроскопічного дослідження матеріал отриманий від пацієнтів під час хірургічного втручання на різних етапах кардіоплегії (від 20 до 185 хв). На гістологічних препаратах міокарда до хірургічного лікування відзначається виражена дифузна гіпертрофія кардіоміоцитів (КМЦ), інколи в стадії декомпенсації (перинуклеарний набряк, випадання міофібрил, явища апоптозу). Така трансформація КМЦ, очевидно, була пов'язана з їх функціональним перевантаженням, спричиненим поєднаними вадами мітрального та аортального клапанів. Зміни м'язових волокон супроводжувалися інтерстиціальним та перинуклеарним фіброзом.

Під час операції через 30-60 хв ішемії в басейні уражених КА кардіоміоцити піддавалися гіпоксичному ушкодженню (смуга контрактурної дегенерації), через 180 хв в КМЦ спостерігався виражений набряк та дистрофічні зміни багатьох органел. В судинах мікроциркуляторного русла зі збільшенням ішемічного часу компенсаторно пристосувальні реакції змінювалися дегенеративними процесами, впритул до необоротних змін у деяких капілярах. Найбільша втрата життєво важливих органел у дрібних судинах спостерігається через 185 хв після введення кардіоплегічного розчину.

В процесі дослідження нами розроблена модифікована методика превентивного шунтування КА за допомогою багатоканального перфузійного сету для кардіоплегії (Medtronic 14003 DLP MultiplePerfusionSet) до перетискання аорти. Запропонована нами методика була застосована у 6 пацієнтів III досліджуваної групи. Модифікація цієї методики дозволила обминути етап підшивання проксимальних кінців аутовенозних анастомозів до аорти, що дозволяє уникнути технічних незручностей при маніпуляціях на аортальному клапані, на відміну від класичної методики шунтування, де спочатку накладаються проксимальні анастомози шунтів з аортою. При послідовному формуванні шунтів КА забезпечуються перфузією крові, що забезпечує додаткове насичення міокарда киснем та сприяє підтримці гемодинамічної стабільності до запуску апарата штучного кровообігу. Після охолодження пацієнта та накладання затискача на аорту, можна застосовувати метод одночасного доставлення кардіоплегічного розчину в гирло КА та потім в усі шунти одномоментно, що допоможе покращити ефективність антеградного введення кардіоплегічного розчину.

Для профілактики та зменшення часу ішемії міокарда на етапі відновлення серцевої діяльності, нами запропонована методика реперфузії міокарда через контур з АШК. Кров з оксигенатора подається через контур для доставлення кров'яної кардіоплегії через багатоканальний перфузійний сет у венозні шунти. Коли починали підшивання шунтів до аорти, наприклад

розпочинали з шунта лівого басейну, накладаючи на нього затискач типу «бульдог», то перфузія правого басейну через шунт продовжувала здійснюватися через контур з АШК. В усіх випадках (n=6) відзначали самостійне відновлення серцевої діяльності без проведення дефібриляції на відміну від пацієнтів, у яких методика застосування багатоканального сету не використовувалась.

Отже, узагальнюючи особливості даних перебігу післяопераційного періоду, можемо зробити висновок, що при багатоклапанній корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням, методика захисту міокарда запропонована в III досліджуваній групі була більш ефективною в порівнянні з I та II групами. Дана методика потребує більшого часу для виконання та є складнішою технічно, але дозволяє значно зменшити ішемічний час міокарда, що своєю чергою дозволяє знизити рівень СН та рівень післяопераційних ускладнень.

Застосування запропонованої техніки з використанням багатоканального сету для забезпечення захисту міокарда та запобігання гіпоксії міокарда під час аортокоронарного шунтування продемонструвало суттєві переваги, що проявилось уникненням необхідності конверсії на паралельний штучний кровообіг та самостійне відновлення роботи серця в усіх 6 пацієнтів, на відміну від випадків використання традиційної методики.

Ключові слова: коронарна патологія, багатоклапанні вади, ішемічний час серця, штучний кровообіг, хірургія клапанів, ішемічна хвороба серця, захист міокарда, електронна мікроскопія, кардіоміоцити, мікросудини.

SUMMARY

Semeniv P. M. Prevention of ischemic myocardial damage in the surgical treatment of two-valve heart defects in combination with coronary pathology. - Professional scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine" (22 - Health). – SI "Amosov National Institute of cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine", Kyiv, 2023.

The purpose of this study is to improve the results of surgical treatment of patients with multi-valve lesions in combination with coronary pathology by developing a methodology for optimal intraoperative myocardial protection.

The work is based on a comparative analysis of the results of a single-stage multi-valve correction in combination with coronary artery bypass surgery in 93 patients, which was performed in Amosov national institute of cardiovascular surgery for the period from 2014 to 2022. Depending on the tactical approaches and the sequence of surgical manipulations, patients were divided into three groups: Group I – patients who performed the first stage of correction of heart valves, and then coronary artery bypass surgery in cardioplegia conditions (n = 42); Group II - patients who first underwent coronary artery bypass grafting, then valve correction in cardioplegia (n = 36); Group III - patients who underwent coronary artery bypass grafting on a beating heart in the first stage, then heart valve correction (n = 15). In the study groups, all patients belonged to III-IV FC NYHA and had a stage of heart failure IIa-III (Tab 2.6). It was found that the groups had no statistically significant differences in the stage and degree of damage to the cardiovascular system, the nature of myocardial lesions and coronary vessels.

To perform the tasks in the work, the study material included the results of diagnosis and treatment of three groups that were close in demographic and clinical characteristics. The patient's initial condition was assessed as severe. The degree of severity was due to manifestations of heart failure and manifestations of stenosis of coronary vessels. All 93 patients had single-stage surgery: Correction of valve lesions and coronary artery bypass surgery.

A single-stage replasment of the aortic and mitral valves was performed in 38 (40.8%) patients from the general group of the study (n=93). Only one patient (1.7%) from the entire sample was performed one-time prosthetics of three valves.

In total, 135 prostheses of heart valves were sewn – 87 prostheses of aortic valve (93%) and 47 prostheses of mitral valve (50%). Bivalve prostheses of St. Jude Medical Regent, ATS, on-X. Support rings in the mitral position were implanted 34 (36%)(ATS, St. Jude). The seam plastic was rolled out to 12 patients: Semi-cyctic plastic and Reed plastic, Alfieri. Anouloplication tricuspid valve Amosov-De Vega was carried out by 30 people (32%).

Manipulations on the aortic valve, which did not require its further prosthetics were distributed as follows: The removal of the aortic valve vegetation is performed by one patient I group; Valvulotomy also for one patient of the II group; Decalcification of aortic valve was carried out by two patients I group. Re - replasment of aortic valve was performed in 3 patients (one in the I group and two in the II group). Aortic root plastic was performed in 3 patients. The elimination of subaortic stenosis (myectomy) the Morrow operation was carried out by 2 patients of the II group. The internal left atrium plastic is performed in 7 patients. Stitching and ligation of the left atrium is carried out by 47 patients of the entire sample, 2 patients were additionally removed from the left atrium blood clots.

All patients were performed direct revascularization of the myocardium by coronary artery bypass surgery. In total, 214 distal anastomoses were performed. 196 of them were performed using autogenous transplants and 18 by the left internal thoracic artery (LITA). The index of myocardial revascularization in the entire study group was 2.3. Sequential anastomoses in the entire sample were performed 31. Most often, the shunted artery in the study is anterior descending artery of the left coronary artery. 62 shunts were performed, 9 of which by using LITA.

The distribution of patients into observation groups was based on the use of tactical approaches and the sequence of surgical manipulations. In groups I and II, all surgical manipulations were carried out in the conditions of cardiac arrest after crossclamping of aorta, and in group III observation (n=15) – myocardial revascularization on the beating heart.

In The First study group (n=42), surgical sequence was used when, after the ante- and retrograde administration of the cardioplegic solution, valve repair was performed and only then distal anastomoses were made and cardioplegic solution was introduced into these shunts. Anastomoses on the aorta were put after removing the clamp and renewal the heart work.

In group II (n=36) administration of cardioplegic solution was carried out after crossclamp of aorta and aortotomia in the ostium of coronary arteries and retrograde, then in sequentially imposed shunts, after which performed correction of valve defects.

In the III group of studies (n=15) myocardial revascularization provided for the allocation of the internal LITA with parallel preparation of venous transplants, and in some patients (n=6) was performed of anastomosis to the aorta. First of all, the collateralized coronary artery (more often these are suboccluded, perfusion on which was carried out through the collaterals from the basin of another coronary artery were shunted. Depending on the hemodynamic situation during the operation, the decision was made to conduct the CABG completely off-pump(n=13), or on-pump (n=2). In two cases, a conversion was made to pulmonary bypass due to unstable hemodynamics and part of the anastomoses was performed on-pump (without a cardioplegic arrest). When coronary bypass surgery was done on-pump, in case of severe mitral valve insufficiency, low contractility and dilation, passive drainage (vent) of the left ventricle through the right pulmonary vein was necessarily carried out. In cases of registration of signs of myocardial ischemia, intracoronary shunts were used.

Surgical treatment required quite a long time of the operation itself, which is explained by the technical difficulties and the capacity of surgical intervention. In all groups of observations recorded a fairly long time of cardiopulmonary bypass and myocardial ischemic time, which significantly exceeded the critical time, which according to the literature is 120 minutes. The average value of the duration of CPB for patients of the I group was $279,3 \pm 69.8$ minutes, and the time of the aortic clamping is $190,3 \pm 47.5$ minutes in the II group, these indicators were not

statistically significant different from the I group, but significantly exceeded those in the III group. In the III group of the study was registered the shortest time duration of CPB and the shortest of aortic cross-clamping time in comparison with I ($p=0.001$) and II ($p=0.001$) groups. This is due to the implementation of part of the main stage – coronary bypass surgery off-pump in the III group, unlike the I and II groups. Also, in group III prolonged operation time was associated with conversion from off-pump to on-pump.

The early postoperative period was characterized by manifestations of a decrease in cardiac pump function. Some patients had signs of acute heart failure. The degree of severity of heart failure we assessed on the level of inotropic support (dobutamine) necessary to ensure an adequate level of hemodynamics and guided by the criteria for classification ESC Committee for practice Guidelines (2010): ≤ 3 mcg/kg/min – small renal dose; 3-5 mg/kg/min – average, positive inotropic effect; $6 \geq$ mcg/kg/min – large, having a positive vasopressor effect.

It was found that the most frequent registration of large doses of inotropic support, at the end of the operation, was registered in the I and II groups of study, and, accordingly, the smallest registration of minimum doses. The III study group was characterized by registration of minimum doses in 40% of patients, which twice exceeded the indicators of I and II groups. Despite the difference in the frequency of registration of small, medium and large doses of inotropic support, statistically significant differences between the groups were absent ($\chi^2=0.102$).

In the analysis of changes in the level of inotropic support in patients in the postoperative period, it was found that the highest average doses of inotropes were observed in patients of I and II groups. In the III group, they were about 20% lower than the I and II groups, which was statistically significant. Over time, on the second day of the postoperative period, a decrease in the doses of inotropic support in all groups of observation was established, which indicated the renewal of myocardial function. The most positive dynamic was recorded in the III group, where the value of the average doses of inotropes in the second day was 28% of the derivative level, compared with a 21% decrease in The II group and 16% in

The I group. The group, indicating a greater frequency of severe degrees of acute heart failure.

The degree of myocardial damage was assessed by the level of activity of enzymes in the blood serum 12-14 hours after surgery, compared with their reference values in patients after cardiac surgery. In patients of the groups under study, the level of the general KFK and MCF significantly exceeded the reference values of these indicators after cardiac surgery. The ALAT, ACAT, LDH levels in most patients remained within the reference values. Despite the absence of statistically significant differences in each individual marker of damage between the study groups, the increase in enzyme levels was more pronounced in groups I and II.

Heart failure, which developed in the early postoperative period, was regarded by us as a manifestation of inadequate protection of the myocardium. The decrease in the frequency of registration of the group of complications caused by myocardial damage could indicate the adequacy of intraoperative protection. The greatest number and frequency of cardiac complications was observed in the study group. Among the causes, acute heart failure, as the main cause of postoperative mortality, was observed in 4 cases, exclusively in groups I and II, when coronary bypass surgery was performed under conditions of cardioplegic arrest. In the case of using a bypass technique on a beating heart, no case of fatal heart failure was recorded. Among the 93 patients included in the overall study group, 6 deaths were reported. In 4 cases, the leading cause that occurred immediately after the completion of the main stage of the operation was acute heart failure, including 3 patients of The I group and in group II. In all cases, a fairly long ischemic time was registered: 346, 303, 327, 247 minutes and the total duration of CPB: 480, 377, 391 and 368 minutes, respectively. In 3 cases, coronary artery bypass bypass surgery with aortic and mitral valve replaisment and tricuspid valve annuloplasty were performed. In two cases of the four demanded the conducted intra-aortic balloon pump, which did not have the expected effect. Two patients per 4, 7 days died as a result of severe heart failure and 2 patients – as a result of severe

respiratory and organ failure. In two cases (II group), the main cause of death was septic complications in patients who were operated on against the background of infectious endocarditis. The average length of stay in the intensive care unit did not have statistically significant differences between the I and II groups ($p=0.457$). In the III group, the differences with I and II groups were significant ($p<0.05$).

In the pathohistological study, the morphofunctional state of the myocardium in patients with multi-valve lesions in combination with coronary pathology was evaluated. Morphological study was carried out on the operational and sectional material. For microscopic examination, fragments of the myocardium from patients at different stages of open heart surgery and patients who died at the stage of conservative treatment without surgery were obtained. Similar samples of the myocardium of a healthy young man who died from injuries incompatible with life were investigated as control. For electron-microscopic examination, the material obtained from patients during surgery at different stages of cardioplegia ischemic time (from 20 to 185 minutes). On histological preparations of the myocardium there is diffuse hypertrophy of cardiac-myocytes (CMC), sometimes in the stage of decompensation (perinuclear edema, myofibrils loss, apoptosis phenomenon). This transformation of the CMC was obviously associated with their functional overload caused by combined mitral and aortic valve defects. Changes in muscle fibers were accompanied by interstitial and perinuclear fibrosis. In the pool of atherosclerosis of the coronary arteries, signs of small-rotted coronary heart disease, as well as coarse post-infarction scars in 3 patients were observed. In all patients, signs of acute hypoxic myocardial lesions were observed in the form of shortening of the CMC and interstitial edema.

In patients with combined aortic and mitral valve defects of the heart with coronary heart disease, the phenomena of myocardial fibrosis prevail. Heart valve disease in combination with ischemic heart disease lead to the development of both alternative and compensatory adaptive processes in the vessels of the microcirculatory bed. The greatest loss of vital organelles in small vessels is

observed in 185 minutes after administration of cardioplic solution, irreversible changes develop in 3 hours after perfusion.

In the course of the study, we improve a modified method of preventive shunt using a multichannel perfusion set for cardioplegia (Medtronic 14003 DLP MultiplePerfusionSet) before the aortic cross clamping. The proposed method was used in 6 patients of the III study group. Modification of this technique allowed to avoid the stage of performing the proximal ends of anastomoses to the aorta, which avoids technical inconvenience in the manipulation on the aortic valve, in contrast to the classical method of shunting, where the first applied proximal anastomoses of shunts with aorta. With the successive formation of shunts, the coronary arteries provided with blood perfusion, which provides additional oxygen delivery to the myocardium and helps maintain hemodynamic stability until the start of CPB. After cooling the patient and crossclamping the aorta, you can use the method of delivery of the cardioplegic solution to the ostium of the both coronary artery and then to all shunts at once, which will help improve the effectiveness of the antegrade injection of the cardioplegic solution, in case of the mosaic lesions of the coronary artery.

To prevent and reduce the time of myocardial ischemia at the stage of cardiac recovery, we proposed a method of myocardial reperfusion through the circuit from a cardiopulmonary bypass machine. Blood from the oxygenator is supplied through a circuit for delivering blood cardioplegia, through a multichannel perfusion set into venous shunts. When they began suturing shunts to the aorta, for example, they started with a shunt of the left basin, imposing a bulldog-type clamp on it, the perfusion of the right basin through the shunt continued through the circuit from the cardiopulmonary bypass machine. In all cases (n=6), cardiac activity was spontaneously renewed without defibrillation, unlike patients who did not use the multichannel set technique.

Therefore, summarizing the features of the data of the postoperative period, we can conclude that in case of multy valve correction in combination with coronary artery bypass surgery, the method of myocardial protection proposed in

the III study group was more effective compared with the I and II groups. This technique requires more time to perform and is technically more complicated, but it can significantly reduce the ischemic time of the myocardium, which allowed reduces the level of heart failure and the level of postoperative complications, which were statistically significantly higher in the I and II groups of study.

The use of the proposed technique using multi-channel set to protect the myocardium and prevent myocardial hypoxia during aortocoronary bypass surgery demonstrated significant advantages, which was manifested by avoiding the necessity for conversion to on-pump and spontaneously renewal of heart function in all 6 patients, in contrast to the use of traditional methods.

Key words: *Coronary pathology, multi-valve diseases, ischemic heart time, cardiopulmonary bypass, valve surgery, ischemic heart disease, myocardial protection, electron microscopy, cardiomyocytes, microvessels.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у виданнях, включених до переліку наукових фахових видань

України:

1. Вітовський РМ, Семенів ПМ, Купчинський ОВ, Оніщенко ВФ, Клименко ЛА. Шляхи покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів при багатоклапанній корекції в поєднанні з коронарною патологією. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2019;4(37):17-22. doi: <https://doi.org/10.30702/ujcvs/19.3712/072017-022>. **Scopus**.
2. Семенів ПМ. Вплив тривалості операції та ішемічного часу штучного кровообігу на структуру післяопераційних ускладнень у пацієнтів після хірургічного лікування багатоклапанних вад у поєднанні із коронарною патологією. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(1):15-20. doi: [https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30\(01\)/S008-1520](https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(01)/S008-1520). **Scopus**.
3. Захарова ВП, Крикунов ОА, Семенів ПМ, Балабай АА, Гуліч АА. Реакція мікросудин міокарда на кристалоїдну кардіоплегію різної тривалості у хворих з багатоклапанною патологією та ішемічною хворобою серця. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(4):39-46. doi: [https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30\(04\)/ZK065-3946](https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(04)/ZK065-3946). **Scopus**.
4. Semeniv PM. The results of surgical treatment of patients with many valve defects in combination with coronary pathology. Family medicine. European practices / Сімейна медицина. Європейські практики. 2023;2(104):40-4. doi: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2023.282492>.
5. Семенів ПМ. Модифікована методика зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням. Кардіохірургія та інтвенційна кардіологія. 2023;1-2(38-39):88-94. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2023.1-2.8894>.

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (тези доповідей):

6. Семенів ПМ. Профілактика ішемічного пошкодження міокарда при хірургічному лікуванні двоклапанних вад серця у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» «YOUNG SCIENCE», Київ, 16-17 травня 2019. Київ, 2019. С. 64-5.
7. Семенів ПМ. Ways to reduce the duration of ischemic time in operations of one-step multi-valve (two-valve) correction in combination with coronary artery bypass grafting. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі). Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» 26 березня 2021 року. С.117-8.
8. Semeniv PM, Klymov AV. The results of surgical treatment of patients with many valve defects in combination with coronary pathology. Збірник тез науково-практичної конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4. 0» 30 травня 2022 року. (В онлайн режимі), Київ, 26 березня 2021. Київ, 2021. С. 54-59.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ.....	23
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1	
Сучасний стан проблеми захисту міокарда при кардіохірургічних втручаннях з тривалою ішемією міокарда. Багатоклапанні ураження серця в поєднанні із коронарною патологією (огляд літератури).....	32
1.1 Особливості етіопатогенезу та клінічної картини різних вад серця при їх поєднанні з ішемічним ураженням коронарних артерій.....	32
1.2 Механізми ішемічного та реперфузійного пошкодження міокарда.....	38
1.3 Інтраопераційний захист міокарда.....	42
1.3.1 Гіпотермія міокарда.....	43
1.3.2 Медикаментозний захист міокарда.....	44
1.3.3 Фармакохолодова кардіopleгія.....	46
1.3.4 Методичні аспекти кардіopleгії.....	49
1.4 Профілактика реперфузійного пошкодження міокарда.....	51
РОЗДІЛ 2	
Матеріал та методи дослідження.....	57
2.1 Характеристика групи спостереження.....	57
2.2 Періопераційне забезпечення (анестезіологічне забезпечення та екстракорпоральний кровообіг).....	63
2.3 Методи дослідження	66
2.4 Статистична обробка даних.....	72

РОЗДІЛ 3

Характеристика вихідного стану та перебігу періопераційного періоду при різних тактичних послідовностях захисту міокарда у пацієнтів під час корекції вад серця в поєднанні із шунтуванням коронарних судин (власні спостереження).....	75
3.1 Вихідний стан пацієнтів з багатоклапанними вадами в поєднанні з ураженням коронарних судин.....	75
3.2 Загальна характеристика хірургічних втручань.....	82
3.3 Інтраопераційний період.....	84
3.4 Особливості захисту міокарда в групах спостереження.....	95
3.5 Післяопераційний період.....	98

РОЗДІЛ 4

Результати патоморфологічного дослідження міокарда.....	109
4.1 Морфологічні особливості міокарда при клапанній патології та ішемічній хворобі серця.....	109
4.2 Морфологічні особливості міокарда при клапанній патології та ішемічній хворобі серця на різних етапах штучного кровообігу..	117

РОЗДІЛ 5

Методика превентивного відновлення коронарного кровотоку при шунтуванні коронарних артерій на працюючому серці до перетискання аорти.....	137
5.1 Модифікована методика шунтування коронарних артерій та доставлення кардіоплегічного розчину (експеримент).....	137
5.2 Модифікована методика шунтування КА на працюючому серці в умовах операційної.....	141

РОЗДІЛ 6

Аналіз та обговорення результатів дослідження.....	146
ВИСНОВКИ.....	159
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	161
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	162

ДОДАТОК А	22
Акти впровадження (сканкопії).....	179
ДОДАТОК Б	
Список публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію результатів.....	181

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ**

АНА	—	American Heart Association
MVO ₂	—	Споживання кисню міокардом
NYHA	—	New-York Heart Association
OPCAB	—	Off-Pump Coronary Artery Bypass
SaO ₂	—	Сатурація артеріальної крові киснем
АК	—	Аортальний клапан
АКШ	—	Аорто-коронарне шунтування
АЛТ	—	Аланінамінотрансфераза
АТс	—	Артеріальний систолічний тиск
АТср	—	Середній артеріальний тиск
АТд	—	Артеріальний діастолічний тиск
АТФ	—	Аденозинтрифосфат
АФК	—	Активні форми кисню
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГлЕпР	—	Гладкий ендоплазматичний ретикулум
ГрЕпР	—	Гранулярний ендоплазматичний ретикулум
ЕКГ	—	Електрокардіографія
ЕхоКГ	—	Ехокардіографія
ЗМ	—	Захист міокарда
ІМ	—	Інфаркт міокарда
ІХС	—	Ішемічна хвороба серця
КА	—	Коронарні артерії
КВГ	—	Коронаровентрикулографія
КМЦ	—	Кардіоміоцит
КР	—	Кардіоплегічний розчин
КП	—	Кардіopleгія
КФ	—	Креатинфосфат

КФК	—	Креатинфосфокіназа
КШ	—	Коронарне шунтування
ЛКА	—	Ліва коронарна артерія
ЛП	—	Ліве передсердя
ЛШ	—	Лівий шлуночок
МВ-КФК	—	Міокардіальної фракції креатинфосфокіназа
МК	—	Мітральний клапан
ОЦК	—	Об'єм циркулюючої крові
ПОЛ	—	Перекисне окислення ліпідів
СІ	—	Серцевий індекс
СН	—	Серцева недостатність
УІ	—	Ударний індекс
ФВ	—	Фракція викиду
ФК	—	Функціональний клас
ХСН	—	Хронічна серцева недостатність
ЦВТ	—	Центральний венозний тиск
ЧСС	—	Частота серцевих скорочень
ШК	—	Штучний кровообіг

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Особливе місце серед серцево-судинних захворювань належить поєднаній патології клапанів серця та коронарних судин, що обумовлено вихідним важким станом пацієнтів, технічними складнощами й тривалістю одномоментної корекції клапанних вад серця та шунтування коронарних артерій [1, 2].

Поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів з ураженням клапанів серця коливається від 25 до 75% [1, 3]. На сьогодні однією з найважливіших задач в серцево-судинній хірургії є забезпечення адекватного інтраопераційного захисту міокарда з можливим збільшенням часу роботи на зупиненому серці. Ця проблема актуальна у хворих, які потребують таких кардіохірургічних втручань, як одномоментна поєднана корекція ураження двох або трьох клапанів серця та реваскуляризація міокарда, коли для досягнення відповідної хірургічної корекції необхідний тривалий час перетискання аорти [4, 5, 6, 7].

Неадекватний захист міокарда призводить до його вираженого набряку, ішемічних розладів, до електричної нестабільності, зниженню скоротливості, що супроводжується розвитком гострої серцевої недостатності в ранньому постперфузійному періоді. Основними причинами післяопераційної летальності внаслідок неадекватного захисту міокарда продовжують залишатися гостра серцева недостатність та інфаркт міокарда [3, 8].

Як було виявлено деякими дослідниками (Loor F.D. et al.), у разі перетискання аорти на ≥ 120 хв значно підвищується госпітальна летальність, розвиток таких специфічних ускладнень, як гостра серцева недостатність (ГСН), інфаркт міокарда (ІМ), потреба використання внутрішньоаортальної балонної контрпульсації (ВАБК) (12,5%), інсульт (6,9%), кровотеча (8,2%), легеневі ускладнення (14,7%), ранова інфекція (5,6%), ниркова недостатність (4,2%) [25]. Тому питання пошуку способів підвищення якості захисту міокарда під час тривалих кардіохірургічних операцій до цього часу

залишається актуальним. За даними літератури тривалість ішемії при одномоментній поєднаній корекції вад серця та реваскуляризації міокарда в середньому складає 180 ± 40 хв [12].

Незважаючи на розробку та існування великої кількості методів інтраопераційного захисту міокарда від ішемічного пошкодження, ця проблема досі не вирішена [9].

Методи захисту міокарда, що існують, з використанням різних кардіоплегічних розчинів і способів їх введення, викликають певне невдоволення, тому що кардіopleгія не може захистити серцевий м'яз від всіх факторів агресії [1, 3]. Ці обставини диктують необхідність подальшого дослідження характеру та особливостей перебігу інтра- та післяопераційного періодів при використанні різних методів захисту міокарда [4, 10, 11]. Важливим аспектом інтраопераційного захисту міокарда є спосіб введення кардіоплегічного розчину до коронарного русла. Порівняльна оцінка гемодинамічних критеріїв ефективності інтраопераційної кардіопротекції дозволяє визначити пріоритети у виборі методики введення кардіopleгії залежно від клінічної ситуації, об'єму запланованої операції, тривалості штучного кровообігу та часу ішемії міокарда [1, 3, 10, 12].

Розповсюджений метод захисту міокарда, при якому розчин вводиться антеградно, забезпечує адекватну кардіопротекцію навіть при тривалій інтраопераційній ішемії міокарда і є методом вибору при багатоклапанному протезуванні [3, 4]. Недоліками методу є необхідність повторних введень розчину в гирла коронарних артерій, що, по-перше, підвищує ризик пошкодження останніх, по-друге, відвертає увагу хірурга від проведення маніпуляцій та збільшує тривалість ішемії міокарда й штучного кровообігу. Ретроградна кардіopleгія має переваги за наявності стенозуючого ураження коронарних артерій, оскільки забезпечує рівномірний розподіл розчину та охолодження міокарда [12]. За літературними даними деякі хірурги надають перевагу саме ретроградному введенню кардіopleгічного розчину при хірургічному лікуванні багатоклапанної корекції [12, 13]. Найбільш

оптимальним є комбіноване застосування антеградної кардіopleгії для первинної зупинки серця з наступним переходом на ретроградну. Проведені у світі експериментальні дослідження та клінічні спостереження продемонстрували пріоритет комбінованої методики [3, 10, 11]. В США 60% кардіохірургів застосовують комбінацію анте- і ретроградної кардіopleгії [14].

Різноманітність підходів до вибору проведення інтраопераційної кардіopleгії вказує на відсутність загальновизнаної універсальної методики, доводить необхідність подальшого вивчення даного питання та вказує на науково-практичну актуальність цього дослідження, особливо у випадках з необхідністю тривалого штучного кровообігу та ішемії міокарда.

Мета дослідження: Покращення результатів лікування пацієнтів шляхом розробки методики оптимального інтраопераційного захисту міокарда під час корекції клапанних вад в поєднанні з коронарною патологією.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості періопераційного періоду, ускладнення та структуру летальності при проведенні хірургічної корекції клапанних вад серця в поєднанні з коронарною патологією.
2. Дослідити варіанти захисту міокарда під час корекції клапанних вад серця в поєднанні з ураженням коронарних судин та визначити найбільш оптимальний.
3. Оцінити ступінь вираженості серцевої недостатності за рівнем інотропної підтримки необхідної для забезпечення адекватного рівня гемодинаміки після відключення штучного кровообігу та закінчення операції.
4. Оцінити рівень ішемічного пошкодження міокарда на основі динаміки показників кардіоспецифічних ферментів сироватки крові при різних варіантах захисту міокарда.

5. Дослідити морфологічні особливості міокарда та мікроциркуляторного русла у пацієнтів із двоклапанними ураженнями в поєднанні з ішемічною хворобою серця та їх динаміку залежно від часу ішемії міокарда на різних етапах операції.

6. Розробити та впровадити методику зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням.

Об'єкт дослідження: вплив різних варіантів кардіопротекції на функціональний та морфологічний стан міокарда при одномоментній поєднаній корекції багатоклапанних вад серця та реваскуляризації міокарда.

Предмет дослідження: хірургічна тактика та методики захисту міокарда, які використовуються під час проведення операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з аортокоронарним шунтуванням, морфологія міокарда.

Методи дослідження. Методологія дослідження базувалась на системному підході:

– для оцінки стану пацієнтів використовувалися клінічні методи (анамнез, антропометричні дослідження, клінічний огляд);

– для оцінки функціонального стану серця та системної гемодинаміки визначалися: частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний систолічний тиск (АТс), артеріальний діастолічний тиск (АТд), середній артеріальний тиск (АТср), центральний венозний тиск (ЦВТ), ударний індекс (УІ), кінцевий систолічний індекс (КСІ), кінцевий діастолічний індекс (КДІ), фракція викиду (ФВ). Використовувалися інструментальні методи дослідження: електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (Ехо-КГ), коронаро-вентрикулографія;

– для визначення впливу різних видів кардіопротекції на біохімічний гомеостаз використовувалися лабораторні дослідження: визначення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатинфосфокінази (КФК), міокардіальної фракції креатинфосфокінази (МВ-КФК), визначення газового та кислотно-лужного стану (КЛС) крові,

визначення рівня лактату;

– для визначення впливу різних хірургічних підходів варіантів захисту міокарда на структурний стан кардіоміоцитів використовувалося гістологічне й ультраструктурне дослідження біоптатів міокарда;

– для узагальнення результатів проведеного дослідження та визначення його достовірності використовувалися аналітико-статистичні та математичні методи обробки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР ДУ «НІССХ ім. М.М. Амосова НАМН України» і є фрагментом НДР: «Розробити та вдосконалити методи хірургічної реконструкції серця при клапанних вадах з атріомегалією» (№ держреєстрації 0120U000321, строки виконання 2021-2023 рр.). Автор дисертації був співвиконавцем теми.

Наукова новизна одержаних результатів. У результаті проведених досліджень вперше:

- узагальнено та систематизовано різні варіанти методик захисту міокарда, які використовуються при хірургічному лікуванні пацієнтів з багатоклапанними вадами серця в поєднанні з ІХС, проведено порівняльну характеристику їх ефективності;

- науково обґрунтовано комплексну систему заходів, яка спрямована на підвищення безпеки та ефективності захисту міокарда від ішемії під час проведення операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з АКШ;

- вивчено особливості системної гемодинаміки та показники ефективності захисту міокарда у хворих з багатоклапанними вадами серця в поєднанні з ІХС, що дозволило розробити оригінальні методики комплексної кардіопротекції;

- запропоновано оригінальний алгоритм вибору оптимального варіанту захисту міокарда при тривалих операціях у пацієнтів із поєднаною патологією клапанів серця та коронарних артерій;

- розроблено методичні рекомендації з методики захисту міокарда у пацієнтів з клапанною патологією в поєднанні з ІХС.

Практичне значення отриманих результатів. Запропонована модифікована методика зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням.

В роботі доведено та патоморфологічно підтверджено критичний час перетискання аорти.

Дані, отримані в процесі виконання роботи, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які містяться в дисертації впроваджені в практику і застосовуються в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною роботою автора. Здобувач вивчив літературу та провів патентно-інформаційний пошук за темою дослідження. Особистим внеском автора є визначення напрямку роботи, проведення клінічних та інструментальних досліджень у пацієнтів, оцінка гістологічного та морфологічного матеріалу, аналіз і трактування результатів. Дисертант брав безпосередню участь в операціях у пацієнтів досліджуваних груп. Автором самостійно систематизовано, статистично оброблено та проаналізовано результати дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Дисертант готував до друку статті за матеріалами роботи та провів текстове й графічне оформлення матеріалів.

Формулювання висновків і рекомендацій роботи проводилося спільно з науковим керівником. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій. Особиста участь дисертанта в публікаціях наведена в переліку робіт за темою дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати, отримані під час проведеного дослідження, були повідомлені на конференціях: Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених (присвячена Дню науки) 16-17 травня 2019 року, Київ; Науково-практична конференція з міжнародною

участю «YOUNG SCIENCE 3.0» 26 березня 2021 року, Київ; Науково-практична конференція молодих вчених «Сучасні тенденції та новітні технології в медицині: погляд молодого вченого», 26 листопада 2021 року, Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4. 0» 30 травня 2022 року, Київ.

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 5 наукових праць у фахових виданнях, у т.ч. 3 статті у міжнародній наукометричній базі Scopus, 3 тези доповідей.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 183 сторінках. Робота документована 29 таблицями та ілюстрована 34 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЗАХИСТУ МІОКАРДА ПРИ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ З ТРИВАЛОЮ ІШЕМІЄЮ МІОКАРДА. БАГАТОКЛАПАННІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ ІЗ КОРОНАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ішемічна хвороба серця (ІХС) широко розповсюджена та є основною причиною смертності в розвинутих країнах. Особливе місце серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) належить поєднаній патології клапанів серця та коронарних судин. ІХС може поєднуватися з одно- або багатоклапанними вадами серця [1].

З урахуванням важкого вихідного стану пацієнтів з поєднаною патологією клапанів серця та коронарних артерій, необхідністю в її одномоментній корекції, ризик операції значно збільшується у зв'язку з технічними складностями хірургічного втручання, збільшенням тривалості штучного кровообігу (ШК) та періоду ішемії міокарда, що є основною проблемою при таких операціях [1, 2, 21].

Модифікації хірургічних тактик, які ведуть до зниження тривалості ШК та ішемічного періоду, зміна передопераційної підготовки дозволяють покращити результати поєднаних операцій аортокоронарного шунтування та протезування клапанів серця, знизити частоту ускладнень і несприятливих результатів в ранньому та пізньому післяопераційному періодах, а також покращити якість життя пацієнтів [22].

1.1 Особливості етіопатогенезу та клінічної картини різних вад серця при їх поєднанні з ішемічним ураженням коронарних артерій

Аортальна вада та ІХС. Проблема поєднання аортальної вади (аортальний стеноз) та стенотичного ураження коронарних артерій відома давно. Згідно з однією з теорій розвитку цього явища, яка знайшла відображення в працях вчених ще наприкінці 40-х років ХХ століття, таке

поєднання є проявом загального важкого атеросклеротичного ураження [23, 24].

Імуногістохімічний аналіз при стенозі аортального клапана на різних стадіях розвитку захворювання показує, що на ранніх стадіях розвитку цей процес схожий на атеросклеротичний. Зокрема відзначається інфільтрація стулок клітинами, які відповідають за місцеву запальну відповідь, інфільтрація ліпопротеїдами та відкладення солей кальцію.

В групі пацієнтів, середній вік яких складає 60-70 років, частота значущого (стеноз КА 50-70%) ураження коронарних артерій (КА) спостерігається в 30-50% випадків. В групі пацієнтів старше 70 років таке ураження спостерігається уже більше ніж в 50% спостережень і в групі до 80 років – від 41 до 65% спостережень [20, 26, 27].

Водночас у 14% пацієнтів з аортальним стенозом виявляється ураження стовбура лівої коронарної артерії (ЛКА) або трисудинне ураження [20].

На думку деяких дослідників, саме атеросклеротичне ураження стінки аорти призводить до дегенеративних змін в аортальному клапані (АК) та обумовленого цим хронічним перевантаженням стулок АК, що призводить до розвитку сполучної тканини з подальшим кальцинуванням [28].

Перебіг аортального стенозу у дорослих пацієнтів характеризується тривалим латентним періодом. Клінічна картина захворювання проявляється на стадії вираженого ураження АК. Завдяки великим компенсаторним можливостям гіпертрофованого лівого шлуночка (ЛШ) серцевий викид довго залишається нормальним, хоча при навантаженні він збільшується менше ніж у здорових осіб [29, 30].

За даними різних авторів поширеність ІХС у пацієнтів з аортальними стенозами й типовою стенокардією складає від 40 до 50%, за наявності атипичного грудного болю – 25%, за відсутності за грудних болів – 20 % [31, 32, 33]. Менше ніж половина таких пацієнтів із класичною клінікою стенокардії мають значне ураження коронарних артерій [34].

Клінічними проявами захворювання окрім стенокардії є ознаки серцевої недостатності та синкопальні стани. Вони свідчать про критичний період перебігу захворювання, оскільки після появи указаних симптомів середня тривалість життя складає 2-3 роки. Приблизно у третини пацієнтів, які не мають клінічних проявів, настає раптова смерть [35].

Враховуючи присутнє на сьогодні переважання в структурі ураження клапанів серця дегенеративних процесів, коронарографію рекомендується виконувати всім пацієнтам із кальцинуючим аортальним стенозом [27]. Як виняток із цієї групи можуть бути пацієнти молодого віку з кальцинованим двостулковим клапаном аорти.

Медична статистика свідчить про те, що значна **недостатність АК** рідше трапляється у пацієнтів старше 40 років і рідше поєднується з ІХС, особливо в порівнянні з аортальним стенозом. Серед пацієнтів яким виконували протезування аортального клапана (ПАК) і одночасне шунтування коронарних артерій, відсоток хворих з аортальною недостатністю відносно невеликий (не перевищує 10-12% від загальної кількості пацієнтів з аортальними вадами та ІХС [26, 36].

Клінічний перебіг захворювання у пацієнтів з недостатністю АК та ІХС може розвиватися по одному з трьох наступних сценаріїв [37, 38]:

- Пацієнти залишаються асимптоматичними та аортальна регургітація може виявлятися випадково під час обстеження на симптоматичну ІХС.
- У пацієнтів взагалі немає ніякої симптоматики, при цьому шум над аортою, виявлений при рутинному медичному огляді, спонукає до додаткового обстеження та встановлення діагнозу ІХС.
- Перебіг вади клапана призводить до застійної серцевої недостатності з декомпенсацією кровообігу через об'ємне перевантаження ЛШ і/або ішемічні пошкодження.

Отже, в однієї частини пацієнтів можуть бути відсутні симптоми, в іншій частині може спостерігатися класичний ішемічний синдром, у третій – головним проявом може бути застійна серцева недостатність.

Мітральна вада та ІХС. Розглядаючи взаємозв'язок **мітрального стенозу** та стенотичного ураження коронарних артерій, варто зазначити, що за виключенням випадків вродженої вади, причиною мітрального стенозу є ревматизм. В доступній літературі не вказано на те, що ревматизм та ІХС взаємопов'язані, тому варто розглядати дану патологію як комбіновану, що взаємно обтяжує складові хвороб.

В старшій віковій групі вади мітрального клапана (МК) поєднуються з важкою коронарною патологією в 35-51% спостережень [40]. Hancock E.E. (1977) відзначив наявність поєднаної патології в 68% спостережень, коли вік хворих перевищував 60 років [41]. Існує думка, що ІХС всього лише явище пов'язане з віком. Вік являється фактором, найтісніше пов'язаним з ураженням коронарних артерій [39].

Пацієнти з мітральним стенозом і коронарним атеросклерозом рідко мають виражену картину ІХС. Це обумовлюється тим, що мітральний стеноз не допускає гемодинамічних перевантажень ЛШ [40, 42].

Ревматична вада розвивається поступово та ЛШ встигає адаптуватися до неї. Механізм Франка-Старлінга, як основний компонент компенсації при перевантаженні об'ємом, не може бути адекватно реалізований в умовах обмеженого коронарного кровотоку. Зменшення антеградного серцевого викиду при підвищеному споживанні кисню своєю чергою підвищує значущість коронарної недостатності [43]. Досить часто при цій патології трапляється правошлуночкова дисфункція, але вона більш характерна для пацієнтів з мітральним стенозом [26, 44].

Причиною **недостатності МК** є дегенеративні зміни стулок, гострий ендокардит, ішемічне ураження ЛШ, рідше ревматизм, оскільки при останньому частіше розвивається комбінована мітральна вада або мітральний стеноз.

Випадки поєднання мітральної недостатності з ІХС більшою мірою характерні для ішемічної кардіоміопатії. При мітральних вадах набагато частіше трапляються правошлуночкова дисфункція та легенева гіпертензія.

Таким чином, пацієнти із поєднаною патологією належать до групи кардіохірургічних хворих з вкрай важким перебігом хвороби, що обумовлено, як правило, двома основними причинами. По-перше, поєднання вади серця та стенотичного ураження коронарних артерій частіше за все трапляється у пацієнтів старшого віку. По-друге, поєднані ураження можуть виникати на тлі ряду супутніх захворювань (ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ниркова дисфункція тощо), порушення кальцій-фосфорного обміну, що несприятливо відбивається на результаті хірургічного лікування. Це погіршує стан хворих і робить хірургічне лікування значно небезпечнішим.

Мітрально-аортальні вади, ускладнені ІХС. Аортальний стеноз, мітральна недостатність та ІХС. Пацієнти з аортальним стенозом, мітральною недостатністю та ІХС часто маніфестують аортальними стенозами як домінантною патологією. Стенокардія, застійна серцева недостатність, синкопе можуть бути як ізольованими проявами захворювання, так і траплятися в різних поєднаннях [29, 45].

Аортальний стеноз збільшує лівошлуночкове післянавантаження й тим самим, можливо, ступінь мітральної регургітації. При цьому поєднанні патологій симптоматика часто проявляється раніше ніж при ізольованій мітральній недостатності. Саме тому ЛШ може зберігатися в кращому стані ніж у пацієнтів з ізольованою мітральною недостатністю в поєднанні з ІХС [46, 47]. Крім того, МК може не мати структурних пошкоджень і усунення аортального стенозу здатне зменшити мітральну недостатність до такого ступеня, що втручання на МК не знадобиться. Легенева гіпертензія та правошлуночкова дисфункція при цій патології трапляються вкрай рідко та усунення перешкоджання відтоку із ЛШ практично негайно відновлює його

функцію, що частіше за все сприяє неускладненому перебігу захворювання [48].

Аортальна та мітральна недостатності та ІХС. У пацієнтів із даною патологією зазвичай діагностують ревматичне ураження серця з досить раннім проявом захворювання й мінімальною або випадковою ІХС. Недостатність аортального клапана може бути переважаючою за симптоматикою клапанною патологією у пацієнтів з вираженою ІХС. У хворих з поганою функцією шлуночків мітральна недостатність розвивається вторинно у відповідь на ішемію та дилатацію ЛШ через ІХС та аортальну недостатність. Ця група пацієнтів особливо проблематична для діагностики, оскільки виникає складна взаємодія та взаємовплив ІХС і подвійного об'ємного перевантаження, пов'язаного з клапанною патологією. Дуже важливим є визначення ступеня вираженості та етіопатофізіології мітральної недостатності. Вимірювання скоротливості ЛШ може ускладнюватися в зв'язку з порушенням перед- і післянавантаження внаслідок розвитку комбінованого ураження. Крім того, наявність рекурентної ішемії може спотворювати точність визначення функції шлуночка. Отже, основним моментом в передопераційній діагностиці, який по суті визначає не тільки об'єм хірургічного втручання, але й операбельність, є визначення життєздатності міокарда [44, 49, 50].

Більшість пацієнтів з поєднаним ураженням серця страждають на серцеву недостатність. Відносно рідко трапляються пацієнти зі стенокардією, як переважаючим симптомом за наявності вираженої недостатності двох клапанів (мітральний та аортальний). Симптоми й ознаки лівошлуночкової недостатності розвиваються як наслідок лівошлуночкової дилатації, що свідчить про більш глибоке ураження міокарда та робить хірургічні втручання з багатоклапанними ураженнями в поєднанні з ІХС більш ризикованими порівняно з іншою патологією серця.

1.2 Механізми ішемічного та реперфузійного пошкодження міокарда

Постішемічне реперфузійне пошкодження – багатофакторний процес. Внутрішньоклітинні порушення, які відбуваються в процесі ішемії й одразу після того, як почалась реперфузія, ведуть до розвитку феномена «оглушеного міокарда» та можуть зберігатися тривало. Проте феномен «оглушення міокарда» в цей час розглядається як особливе явище та, імовірно, лежить в основі деяких випадків тривалого післяопераційного синдрому низького серцевого викиду [51, 52]. «Оглушення міокарда» відбувається переважно в перші декілька хвилин реперфузії [51]. Цей стан може бути результатом тривалого зниження енергетичного заряду клітин міокарда [53], постішемічного порушення коронарного кровотоку або зменшення коронарного резерву.

Збільшення концентрації Ca^{2+} в міоплазмі, окрім порушення процесів розслаблення, має ще ряд вкрай несприятливих для кардіоміоцита наслідків [54]. Дані низки дослідників привели до гіпотези, яка пояснює «оглушення» серця дефектом кальцій-опосередкованого електромеханічного сполучення, яке виникає при надлишку кальцію [55]. В якості таких механізмів розглядають як можливість швидкого розкриття АТФ-чутливих K^+ -каналів і швидке зниження скоротливості, що тим самим сприяє збереженню аденозинтрифосфату (АТФ), так і здатність повільних Ca^{2+} -каналів не активуватися в умовах короткочасної локальної ішемії, вірогідно під впливом ацидозу та різкого зниження вмісту АТФ, що також дозволяє клітині обмежити скорочення й зберегти АТФ [54, 56]. Виникнення ішемії супроводжується рядом біохімічних порушень в міокарді, основа яких – порушення балансу між доставленням кисню до міокарда та його споживанням. З початком ішемії скоротлива здатність міокарда швидко падає [57]. Зменшення транспортування O_2 до міокарда призводить до переважання анаеробних процесів. В стані зниженого енергоутворення кардіоміоцити припиняють активність, але можуть протягом деякого часу

зберігати цілісність мембран, необхідну для підтримки життєдіяльності. Якщо ішемія була короткотривалою, то наступна реперфузія може повністю відновити скоротливу активність міокарда. Після тривалого періоду ішемії діяльність серця відновлюється не повністю через клітинні пошкодження, які виникають головним чином в початковому періоді реперфузії [58].

При гіпоксії (ішемії) міокарда внаслідок накопичення лактату та іонів H^+ в цитоплазмі розвивається внутрішньоклітинний ацидоз, який пригнічує гліколіз [15]. Ультраструктурні зміни в цій ранній фазі обмежуються втратою гранул глікогену й деяким набряканням цитоплазми та органел. Втрата контролю над проникністю сарколеми, яка виникає впродовж 15 хвилин від початку періоду ішемії, продовжується, а неспецифічна проникність мембран зростає [56]. У міру того як макромолекули в клітинах міокарда перетворюються в більш дрібні та осмотично активні під впливом ішемічної конверсії метаболізму, набрякання клітин розвивається все швидше [59]. Починається клітинний аутоліз.

Також погіршенню транспортування кисню до тканин сприяє порушення проникності та тонуусу мікросудин, які в основному залежать від функціонального стану ендотелію. Пошкодження ендотелію при різних патологічних станах порушує баланс регуляторів судинного тонуусу [60], що призводить до підвищення проникності стінки судин, чутливості рецепторів стінки судин, до впливу гуморальних вазоконстрикторів – катехоламінів, ангіотензину тощо [61]. Крім того, ендотелій є тим місцем, де відбувається активація комплементу та продукція комплементарного білка C5a. Пошкоджений ендотелій втрачає протизапальні, антиоксидантні, антитромбогенні властивості. Перераховані фактори сприяють активації пристінкового тромбоутворення, порушенню перфузії та, відповідно, розвитку гіпоксії тканин [62].

Зараз участь активних форм кисню (АФК) в судинній патології не залишає сумнівів [63, 64]. Основним джерелом АФК в організмі є нейтрофіли [65]. При стимулюванні нейтрофілів відбувається «респіраторний вибух».

Активовані лейкоцити продукують вільні радикали кисню як під час ішемії, так і при реоксигенації після гіпоксії [66]. Механізм утворення АФК при реперфузії обумовлений, вірогідно, створенням умов, які сприяють утворенню вторинних радикалів. Активовані нейтрофіли виробляють велику кількість різноманітних біологічно активних речовин, які взаємодіють з тромбоцитами та ендотеліальними клітинами [67]. Отримані Mann D.L. et al. дані, свідчать про те, що генеровані нейтрофілами АФК здатні викликати спазм коронарних артерій серця (попередньо підданих ішемії і реперфузії) шляхом інгібування нітроксил-релаксуючого фактору [63]. Отже, АФК можуть включатися в патогенез міокардіального пошкодження внаслідок коронарноконстриктивного впливу [63]. Необхідно врахувати, що розміри нейтрофільного гранулоциту наближаються до розмірів капілярів і адгезія лейкоцитів до поверхні ендотелію призводить до закупорки капілярів [63].

Патологічні ж наслідки виникають при надмірному накопиченні АФК, пероксидів – стану, який називають зазвичай оксидативним стресом, який в кінцевому підсумку викликає пошкодження макромолекул [68]. Надзвичайно реакційні радикали реагують з фосфоліпідами мембран, сульфгідрильними групами білків, що веде до дезорганізації структури та функції мембран клітин, в тому числі еритроцитів [69]. Виникнення еритроцитарної мембранопатії призводить до збільшення ішемії міокарда, тривалої гіпоксії тканин, розширенню зони пошкодження і як наслідок - зниженню скоротливої здатності [69].

Генерація вільних радикалів кисню при реперфузії являє собою один із фундаментальних процесів, які призводять до пошкодження міокарда [70,71]. Згідно з сучасним уявленням, вільнорадикальні реакції зачіпають ліпідні структури клітинних мембран і призводять до порушення їх цілісності впритул до незворотних пошкоджень кардіоміоцитів [72].

При гіпоксії (ішемії) міокарда окислювальні процеси в мітохондріях кардіоміоцитів порушуються, в результаті чого накопичуються проміжні метаболіти циклу Кребса, вкрай легко схильні до відновлення з утворенням

вільних радикалів та перекисних з'єднань, які пригнічують систему антиоксидантного захисту [73, 74]. Наступна після ішемії реперфузія міокарда також супроводжується значною активацією (в сотню разів) вільнорадикальних процесів та викидом ліпопероксидів в кровотік. Локальна активація вільнорадикального окислення в зоні ішемії та накопичення продуктів деградації вільних радикалів стимулюють зсідання крові, збільшує її в'язкість, посилюють агрегацію й адгезію формених елементів крові. Висока концентрація пероксидів пришвидшує дегенерацію NO, прискорений розпад якого стимулює ангіоспазм [75]. Зазначені процеси посилюють ішемію, надають аритмогенний ефект, сприяють поширенню зони пошкодження [76]. Важливу роль в обмеженні їх шкідливої дії на кардіоміоцити надають антиоксидантні ферменти, в тому числі каталаза. Оцінюючи причини стресової активації каталази, можна припустити важливу роль в цьому активних форм кисню, які інтенсивно генеруються в процесі перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [77].

Питання про кореляцію між кількістю кисню та швидкістю перебігу процесів ПОЛ досліджувався та залишається дискутабельним [78]. Важливими умовами, які визначають перебіг процесів ПОЛ в організмі, є наявність субстрату та достатня кількість кисню. Активація ПОЛ може здійснюватися шляхом кисневого забезпечення організму: при гіпоксії – внаслідок надлишку донорів електронів, при гіпероксії – в результаті надлишку акцепторів (кисень) [79].

В теперішній час встановлений парадоксальний факт: деяке зниження pO_2 в дослідях з реперфузією ішемізованих органів володіє вираженою захисною дією та при низьких його значеннях активність процесів ПОЛ порівняно невелика, а високі значення pO_2 в дослідях з контрольованою реоксигенацією на ціанотичних незрілих серцях ініціюють лавиноподібний ріст утворення вільних радикалів і супроводжуються зниженням ємкості антиоксидантного резерву [15].

Деякі автори вказують на те, що реперфузія міокарда після аноксичної зупинки його кровотоку з високим pO_2 є небажаною в умовах гіпотермічного штучного кровообігу на тлі ослабленої антиоксидантної системи, оскільки артеріальна гіпероксимія при штучному кровообігу збільшує інтенсивність вільнорадикального окислення [80]. В результаті, надлишок кисню веде до росту pO_2 і збільшує надходження кисню в тканини з утворенням реакційних форм [81].

За даними авторів, генерація вільних радикалів і пошкодження міокарда після реперфузії ізольованого серця пропорційні напруженню кисню, що підтверджує кисень-залежну природу реоксигенаційного пошкодження [82].

Підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок. Проблема профілактики та лікування гострих патологічних станів, пов'язаних з ішемією та реперфузією міокарда залишається однією з найбільш актуальних в медицині, оскільки подібні порушення мають місце як при тромболітичній терапії гострого інфаркту міокарда, так і при кардіохірургічних втручаннях з використанням штучного кровообігу [15]. Тому боротьба з неконтрольованою активацією ПОЛ в міокарді, метаболічним ацидозом, як одним із пошкоджуючих факторів, є важливим в профілактиці реперфузійного пошкодження серця, яке можна обмежити шляхом контролю за рівнем кисню або видаленням із кров'яної складової лейкоцитів як основного джерела вільних радикалів кисню [79].

1.3 Інтраопераційний захист міокарда

Сучасні методики захисту міокарда ґрунтуються на деяких напрямках. Зокрема: зниження обмінних процесів в міокарді шляхом зниження температури, застосування кардіопротекторних препаратів, електромеханічна зупинка серця за допомогою кардіоплегічних розчинів тощо.

1.3.1 Гіпотермія міокарда

Наявні в літературі дані про оптимальний температурний режим міокарда при кардіохірургічних втручаннях досить суперечливі. На думку прихильників гіпотермії, пригнічення метаболізму та зниження потреби міокарда в кисні при низькій температурі є основним кардіопротекторним фактором [83].

Зниження температур з 37°C до 4°C в поєднанні з діастолічною зупинкою, декомпресією шлуночків дозволяє зменшити споживання кисню міокардом (MVO_2) приблизно на 97% [84]. На думку багатьох авторів, гіпотермія міокарда 22°C забезпечує відносно безпечне перетискання аорти протягом 45-60 хв [85, 86, 87].

Деяким негативним ефектам охолодження серця, наприклад, парадоксальній інотропній реакції та можливій фібриляції, можна запобігти додатковим введенням кардіоплегічних розчинів (КР).

В останні роки опубліковано низку робіт про задовільні результати хірургічних втручань на «теплому» серці. Основними перевагами автори вважають збереження метаболічних процесів міокардіального гомеостазу. Проте відзначено зростання ризику ішемічних пошкоджень, погіршення візуалізації операційного поля, загальні проблеми нормотермічної перфузії (системна вазодилатація, ризик неврологічних ускладнень) [88].

Об'єктом пильної уваги вчених залишаються питання максимально припустимої тривалості роботи на «теплому» серці, гіперкаліємії і гіперглікемії, збільшення об'єму інтраопераційної крововтрати через високий системний кровотік [89, 90]. В прогностично несприятливих ситуаціях методом вибору залишається гіпотермічний захист міокарда [91, 92].

Зовнішнє охолодження серця здійснюється шляхом введення в порожнину перикарда охолодженого (2-4°C) фізіологічного розчину або обкладання серця «крижаними крихтами» [92, 93]. Локальна гіпотермія міокарда недостатньо ефективна для захисту міокарда (ЗМ) та на цей час вона застосовується в поєднанні з гіпотермічною коронарною перфузією.

Водночас Speicher C., Ferrigan L. в своїх роботах показали, що використання «крижаної крихти» спричиняє контактне пошкодження міокарда у вигляді мікроскопічних некрозів. Описані й парези діафрагмального нерва [94].

Помірно-гіпотермічна переривчата глобальна міокардіальна ішемія широко застосовувалась в 60-х і 70-х роках. Сьогодні цей метод менш популярний, але продовжує застосовуватися [95]. ШК з температурою 28-32°C. Періоди глобальної міокардіальної ішемії для роботи хірурга по 10-15 хв чергуються з відновленням коронарного кровотоку протягом 3-5 хв. При правильному виконанні методики серце скорочується, а не фібрилює в цих інтервалах. Область застосування обмежена операціями реваскуляризації міокарда. У зв'язку з надходженням значної кількості крові в порожнину серця відбувається порушення дренажування, погіршення умов роботи хірурга, травма формених елементів, зростає ризик реперфузійних пошкоджень.

Глибоко-гіпотермічна міокардіальна ішемія. Метод, коли серце охолоджується холодним перфузатом і ззовні. Покращує умови хірургічної роботи, але супроводжується великою кількістю міокардіальних некрозів порівняно з індивідуальною коронарною перфузією [96]. Прийнятний в хірургії дитячого віку при зупинці ШК в умовах глибокої гіпотермії, цей метод не знайшов широкого застосування в кардіохірургії дорослих.

Отже, гіпотермія зберігає свої позиції серед методів кардіопротекції.

1.3.2 Медикаментозний захист міокарда

Вивчення патофізіології та ішемії міокарда дозволило в клінічній практиці застосовувати різноманітні препарати як кардіопротектори.

R.E. Clarc et al. (1981), G.J. Macgovern (1981), K.Nekmat (1998) забезпечили хороше відновлення скоротливої функції міокарда в реперфузійному періоді застосуванням β -блокаторів або блокаторів кальцієвих каналів [84, 97]. На думку Balderman S. (1984), Lange R. et al. (1984) верапаміл і дилтіазем розширюють коронарні судини, перешкоджають надходженню кальцію в клітини, здійснюють тим самим кардіопротекторний

вплив [98]. Однак ці препарати не знайшли в теперішній час широкого застосування в клініці, оскільки вони можуть міцно зв'язуватися з клітинами міокарда при анаеробній ішемії і продовжувати виявляти негативний хроноінотропний вплив, уповільнюючи провідність в атріовентрикулярному вузлі у фазі реоксигенації, тим самим затримуючи відновлення функції серця [4]. В коронарній хірургії розпочате використання сучасних β -блокаторів ультракороткої дії (есмолол) в поєднанні з постійною коронарною перфузією [84, 99].

За останні роки в численних експериментальних дослідженнях відзначено запобігання ішемічним та реперфузійним пошкодженням при використанні інгібіторів вільнорадикальних процесів. В клінічній практиці знайшли застосування такі антиоксиданти як токоферол і дибунол [100].

Низки дослідників наголошують, що застосування крові з її природними інгібіторами перекисного окислення ліпідів клітинних мембран як основи для кардіоплегічних та реперфузійних розчинів усуває необхідність в зазначених препаратах [101].

Описано протиішемічний вплив на міокард інгібіторів протеїназ (апротиніна в дозі 4 млн КІУ), хоча його механізм повністю ще не пояснений. Можливо, атропін інгібує локальні та/або циркулюючі кініни, тим самим зменшує проникність капілярів в міокарді та перериває протеолітичний каскад, який запускається аноксією [102].

З метою збереження й подальшого відновлення енергетичних субстратів міокарда в експерименті та в клініці використані численні біологічно активні сполучення. До них належать глутамат, малат, сукцинат, фумарат, аспартат, інозит, аденін тощо [8]. Описаний досвід застосування інгібітора нуклеарного транспорту – лідофлазину [103]. Проте виявлений і ряд негативних ефектів медикаментів, наприклад, церебропатогенний вплив аспартату, токсичність багатьох ліків.

За літературними даними, нітрогліцерин покращує співвідношення забезпечення та споживання кисню міокардом, що набуває особливого

значення в умовах глобальної ішемії із повторюваною оксигенованою кардіоплегією (КП) [84, 104]. Введення донаторів NO в коронарне русло зменшує постішемичну реакцію міокарда [105].

Багаторічні дослідження, проведені в Цюриху, Балтіморі, Парижі, підтвердили центральне місце креатинфосфату в енергозабезпеченні м'язового скорочення. З 1974 р. вивчався кардіопротекторний вплив екзогенного креатинфосфату (КФ) в кардіохірургії [106]. За численними даними КФ має захисний вплив на енергетичний метаболізм, скоротливу функцію та структурну цілісність мембран кардіоміоцитів. Механізм складається з наступних компонентів: 1) інгібування накопичення ізофосфогліцеридів в ішемізованому міокарді та збереження інтактності сарколемальної мембрани, 2) позаклітинна дія полягає в інгібуванні агрегації тромбоцитів шляхом видалення аденозиндифосфату (АДФ) в креатинкіназній реакції та в збільшенні пластичності мембран еритроцитів, 3) проникнення креатинфосфату (КФ) всередину клітини та його участь в підтримці локальних пулів АТФ, 4) інгібування деградації аденін нуклеотидів на стадії 5-нуклеотидази сарколеми серця.

Сумарним результатом дії кардіопротекторів є уповільнення незворотних ішемічних пошкоджень структури кардіоміоцитів, збереження метаболічної системи, покращення постішемичного функціонального відновлення, антиаритмічна дія, антиокислювальний ефект [107]. Проте існує думка про подальше порушення атріовентрикулярної провідності у відновлювальному періоді. Суперечливими є аспекти клінічного застосування екзогенного фосфокреатину (питання дозувань, кратності, основи для введення) [108].

1.3.3 Фармакохолодова кардіоплегія

Кардіоплегія (штучна електромеханічна зупинка серця при операціях в умовах штучного кровообігу) покликана будь-яким способом збільшити стійкість міокарда до ішемії [4, 109, 110]. Підвищення резистентності серця

до ішемії відбувається шляхом зниження стабілізації його енергетичних потреб і потреби в кисні. Захист міокарда охоплює всі заходи, які ведуть до зниження ризику інтраопераційного пошкодження міокарда та об'єднує хірургічні, анестезіологічні та перфузіологічні аспекти [111].

До теперішнього часу сформовані два основні принципи захисту міокарда, які відображають фізіологічні та патофізіологічні процеси [4, 109]. **Перший** – анаеробний, оснований на пригніченні метаболізму шляхом гіпотермії і, як наслідок, зниження енергетичних властивостей міокарда в доставленні кисню. До цього методу належать локальна гіпотермія та фармакохолодова кардіopleгія. В основі представлених методик лежить правило, описане дослідниками при вивченні гіпотермії, як зниження швидкості окисно-відновних реакцій приблизно на 50% при зниженні температури на 10°C [87]. **Другий** принцип – аеробний, оснований на постійному поповненні енергозатрат та потреб міокарда в кисні без пригнічення метаболізму [14, 83, 87].

Кардіopleгія призначена для запобігання розвитку в міокарді навіть легкозворотних зрушень. Проте дослідження деяких авторів дали можливість дістатися висновку, що у багатьох хворих, особливо з коронарною патологією та у дітей першого року життя під час операцій на серці відбуваються виражені некробіотичні зміни в міокарді, незважаючи на застосування сучасних методів кардіopleгії [112].

Проведення будь-якої кардіopleгії має декілька етапів [4, 5, 109]. Індукція – первинна доза розрахована для асистолії. Реінфузія – підтримуюча доза. Контрольована реперфузія – період відновлення серця. Всі ці три етапи відбуваються в період кардіopleгічної ішемії, після якого настає період реоксигенації і реперфузії міокарда.

В літературі широко обговорюються питання складу (основний компонент, електроліти, енергетичні субстрати, буферні основи) і параметрів (температура, тиск, тривалість, осмолярність, колоїдно-осмотичний тиск) реперфузії [4, 5, 102, 109].

Як і при низці інших методів, в основі дії фармакохолодової кардіopleгії лежить інактивація електромеханічної активності міокарда у фазу діастолі. Фармакохолодова кардіopleгія включає в себе три обов'язкових принципи: 1) швидка електромеханічна зупинка серця; 2) гіпотермія; 3) буферування та вимивання продуктів метаболізму.

Склад кардіopleгічних розчинів, які використовували під час операцій на відкритому серці, доволі широко варіювався. Понад 10 компонентів є основними: іони калію, натрію, кальцію, хлору, альбумін, бікарбонат натрію, глюкоза, інсулін, лідокаїн, манітол, нітрогліцерин, трис(гідроксиметил)амінометан; і більше ніж 40 – додатковими. Значення рН варіювалося в межах від 7,4 до 8,2, а осмолярність – від 300 до 440 ммоль/л [101].

Залежно від складу та типу дії кристалоїдні розчини заведено розділяти на позаклітинні та внутрішньоклітинні.

Розчини позаклітинного типу. В основі захисної функції розчинів позаклітинного типу лежить електромеханічна зупинка серцевої діяльності завдяки підвищеній концентрації іонів калію та магнію. Зниження процесів метаболізму відбувається завдяки електромеханічній зупинці та гіпотермії. Простота складу й процесу калієвої блокади не потребують великого об'єму розчину, що вводиться й достатньо швидко відновлює електричну активність після вимивання калію. У світовій практиці розчин позаклітинного типу запропонував Hearse D.J. (1975 р.). Це був розчин святого Томаса [6]. А у 1986 р. Hearse D.J. після повторних досліджень надав перевагу розчину «Plegisol» [6, 113].

Принцип електромеханічної зупинки при використанні кардіopleгічних розчинів *внутрішньоклітинного типу* полягає у вирівнюванні електролітного складу у внутрішньоклітинному та позаклітинному середовищі з виснаженням іонів натрію та кальцію, що робить неможливим механічну роботу клітини. Велика буферна ємність розчинів, а також вміст амінокислот створюють ряд переваг перед більшістю розчинів позаклітинного типу.

В 1964 р. Bretschneider Н.І. розробив кристалоїдний розчин внутрішньоклітинного типу для зупинки серця, використовуючи буферну систему – гістидин, триптофан, магній; знижений вміст кальцію та прокаїн (розчин НТК-«Кустодіол») [114].

Розчин внутрішньоклітинного типу Кустодіол, який є модифікованим варіантом розчину Бретшнайдера, став методом вибору при різноманітних операціях з тривалою інтраопераційною ішемією [115, 116, 117]. Однократне введення 3000 мл Кустодіола забезпечує високоефективний захист міокарда протягом три- та чотиригодинної інтраопераційної ішемії, що підтверджено багаторічними клініко-гемодинамічними дослідженнями [117].

Незважаючи на значну кількість робіт присвячених сприятливому використанню кров'яної кардіоплегії, фармакохолодова кардіоплегія поки ще міцно посідає своє місце в кардіохірургії [116].

1.3.4 Методичні аспекти кардіоплегії

Як правило в теперішній час використовуються два основні види подачі кардіоплегії: 1) пасивний, крапельний; 2) примусовий з використанням механічного насоса.

В першому випадку розчин із ємкості в коронарне русло поступає завдяки використанню спеціальних кардіоплегічних сетів або звичайних систем для інфузії. При будь-якому з наведених методів рекомендується не перевищувати тиск в корні аорти вище ніж 40-60 мм рт.ст., щоб уникнути гідродинамічного пошкодження й запобігти набряку міокарда.

Ще одним аспектом доставлення розчину є вибір антеградного, ретроградного або змішаного шляху введення [3, 10, 12]. На думку деяких авторів найбільш оптимальним є комбіноване застосування антеградної кардіоплегії для первинної зупинки серця з наступним переходом на ретрограду. Проведені у світі експериментальні дослідження та клінічні спостереження підтверджують пріоритет комбінованої методики [3, 10, 11].

В США 60% кардіохірургів останнім часом застосовують комбінацію анте- і ретроградного виду кардіоплегії [118].

Найбільш широко розповсюджено метод захисту міокарда, при якому розчин вводиться антеградно, забезпечує адекватну кардіопротекцію навіть при тривалій інтраопераційній ішемії міокарда та є методом вибору при багатоклапанному протезуванні [3, 4]. Недоліками методу є необхідність повторних введень розчину в гирла коронарних артерій, що, по-перше, підвищує ризик пошкодження останніх, по-друге, відвертає увагу хірурга від проведення основних маніпуляцій і таким чином збільшує тривалість ішемії міокарда та ШК, і по-третє, через кристалоїдну частину розчину призводить до збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) [4]. Ретроградна кардіоплегія має переваги за наявності стенозуючого ураження коронарних артерій, оскільки забезпечує рівномірний розподіл розчину та охолодження міокарда [12]. За літературними даними, деякі хірурги надають перевагу саме ретроградному введенню КР при хірургічному лікуванні триклапанних вад серця [12, 13].

Під час перетискання аорти (період глобальної ішемії) зберігається надходження крові до міокарда по колатераліям, що становить 2-4% від загального коронарного кровообігу [119]. У хворих з «синіми» вродженими вадами серця (ВВС), конструктивними перикардитами, що тривало страждають на ІХС, колатеральний кровотік може бути достатнім для вимивання кардіоплегічних розчинів і калію, зігрівання міокарда та передчасного відновлення електромеханічної активності. Проте він не в змозі запобігти наступним ішемічним змінам [119].

Декомпресія лівого шлуночка. Переповнення лівого шлуночка, його перерозтягнення, особливо на етапі реперфузії, на думку деяких авторів, веде до підвищеного інтраміокардіального напруження, збільшення потреби міокарда в кисні, порушення перфузії субендокардіального шару, механічного пошкодження серцевого м'яза, що супроводжується субендокардіальною ішемією [96, 120, 121]. З іншого боку, є дані, що

дренування ЛШ не впливає на післяопераційні показники скоротливої функції ЛШ. Крім того, існує думка, що дренування нібито підвищує ризик попадання повітря в ліві відділи серця та висхідну аорту. Можливі й інші ускладнення: кровотеча і пошкодження серця, включаючи формування аневризм ЛШ [96].

Отже, судження про необхідність та варіанти декомпресії ЛШ (через верхівку ЛШ, через вушко ЛП тощо) – дискутабельні. Найбільш доцільною представляється декомпресія ЛШ через праву легеневу вену при клапанній корекції і через висхідну аорту при реваскуляризації міокарда [96].

1.4 Профілактика реперфузійного пошкодження міокарда

Методика відновлення ішемізованого міокарда є значним компонентом в стратегії захисту міокарда. Реперфузія, завершуючи період глобальної ішемії, одночасно може бути пусковою ланкою каскаду патогенетичних реакцій, вираженість яких багато в чому визначають ступінь «реперфузійного пошкодження» і подальшу функцію серця [16].

Гіпертрофований міокард, а також серце пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, у яких хронічно понижений енергетичний заряд, як відомо, особливо вразливі в цьому аспекті [122].

Активація фізіологічних механізмів, які містять систему комплементу, згортальну, протизгортальну, калійкриїнову системи, а також взаємозв'язок лейкоцитів, тромбоцитів і клітин ендотелію призводить до вивільнення біологічно активних речовин – цитокінів, оксиду азоту, вільних радикалів кисню, порушення ресинтезу АТФ, пошкодження міокардіального колагену [62].

Багато авторів приділяють особливу увагу ролі вільних радикалів в пошкодженні міоцитів в період реперфузії та розвитку окислюючої стрес-реакції [53, 123].

Дані факти слугували основою для появи великої кількості робіт, присвячених використанню антиоксидантів ферментної та неферментної

природи для зниження ступеня постішемичної дисфункції серця в кардіохірургії [124].

Зараз немає єдиної думки щодо тактики втручання в процеси, які виникають при відновленні кровотоку в ішемізованому серці, але викликає сумнів те, що «неконтрольована реперфузія» здатна погіршити стан міокарда [15, 16, 17]. Однією з перших робіт в цьому напрямку було дослідження Engelman R.M. et al., які показали, що підвищення перфузійного тиску в момент відновлення коронарного кровотоку здатне потенціювати пошкодження міокарда [18].

Великий внесок у вивчення проблеми профілактики реперфузійних пошкоджень внесли Gerald D. Buckberg та його однодумці. Дослідження, які проводилися протягом 20 років, визначили методичні принципи стратегії «керуючої реперфузії» [19]. Тактика «контрольованої реперфузії» надалі була успішно апробована в клінічній практиці в Німеччині [125].

Для зниження «реперфузійного пошкодження» в кардіохірургії використовувалися різні методики. Так, N. Radovanovich, який виконував інтракардіальні операції пацієнтам високого ризику в умовах загальної гіпотермії та кардіopleгії розчином St.Thomas, рекомендує перед зігріванням і тепловою реперфузією виконувати «процедуру N. Radovanovich». Вона полягає в призначенні інфузії адреналіну (0,1 мкг/кг/хв), нітрогліцерину (1,0 мкг/кг/хв), простацикліну (10 нг/кг/хв) і альбуміну для покращення мікроциркуляції та відновлення перфузії міокарда [126].

Іншим аспектом профілактики «реперфузійного пошкодження», роль якого до останнього часу залишалась малодослідженою в кардіохірургічній клініці, є оптимізація газового складу крові в момент реперфузії. Серії експериментальних досліджень представлених лабораторією G.D. Buckberg, показали, що форсована реоксигенація серця в умовах гіпоксії значно впливає на процеси активації перекисного окислення ліпідів в міокарді та впливає на скоротливу здатність міокарда [19].

Неконтрольована реперфузія гіпоксичного серця новонароджених тварин на початковому етапі ШК з наступною кардіоплегічною зупинкою призводила до розвитку вираженої окислювальної стрес-реакції. Здійснення гіпоксичного ШК перед кардіоплегічною зупинкою серцевої діяльності нівелювало таку активацію ПОЛ [127].

Автори пояснили таку реакцію тим, що гіпероксемія підвищує вразливість до реоксигенації внаслідок зниження потенціалу антиоксидантної системи та рекомендували враховувати це на різних етапах операції – під час ШК, при проведенні кардіоплегії та при реперфузії міокарда [127].

З кожним роком розширюється уявлення про патогенез пошкодження міокарда в період відновлення коронарного кровотоку після ішемії [4, 125, 128]. На думку групи авторів на чолі з G.D. Buckberg [129] можна воскресити ішемізовані міоцити, дотримуючись наступних умов:

- електромеханічна нерухомість міокарда в перші 3-5 хв реперфузії, щоб забезпечити швидке відновлення енергетичних резервів, зменшити регіональні розбіжності інтраміокардіального кровотоку, запобігти внутрішньоклітинній акумуляції кальцію;
- висока буферна ємність реперфузійного розчину для нейтралізації постішемичного ацидозу;
- профілактика або нейтралізація активації вільних радикалів;
- зниження вмісту іонів кальцію в реперфузійному розчині;
- збагачення енергетичними субстратами (амінокислотами, глюкозою);
- низький реперфузійний тиск (30-40 мм рт.ст.) перші 60 сек для запобігання травми ендотелію та клітинного набряку з наступним збільшенням потоку для рівномірного розподілу перфузата.

Доцільність застосування контрольованої реперфузії, особливо у хворих із задовільною скоротливою функцією міокарда, залишається дискусійним питанням та потребує подальшого вивчення [125].

Висновки до розділу 1

Підсумовуючи представлений огляд літератури, можна зробити наступні ***висновки***.

Вихідний важкий стан пацієнтів з поєднаною патологією клапанів серця та коронарних артерій та необхідністю одномоментної корекції зумовлює підвищений ризик операції, що пов'язано зі складністю хірургічного втручання, збільшенням тривалості ШК й періоду ішемії міокарда, що становить основну проблему при таких операціях [1, 2, 21].

Проблема профілактики та лікування гострих патологічних станів, пов'язаних з ішемією та реперфузією міокарда залишається однією з найактуальніших при кардіохірургічних втручаннях з використанням штучного кровообігу [15].

Важливим аспектом в захисті міокарда є вибір антеградного, ретроградного або змішаного шляху введення кардіopleгічного розчину [3, 10, 12]. Остаточного вирішення цього питання на цей час не існує. Розповсюджений метод захисту міокарда, при якому розчин вводять антеградно, забезпечує адекватну кардіопротекцію навіть при тривалій інтраопераційній ішемії міокарда і є методом вибору при багатоклапанному протезуванні [3, 4]. Недоліками методу є необхідність повторних введень розчину в гирла коронарних артерій, що, по-перше, підвищує ризик пошкодження останніх, по-друге, відволікає хірурга від проведення основних маніпуляцій і збільшує тривалість ішемії міокарда та ШК, по-третє, через кристалоїдну частину розчину призводить до збільшення ОЦК [4]. Ретроградна кардіopleгія має переваги за наявності стенозуючого ураження коронарних артерій оскільки забезпечує рівномірний розподіл розчину та охолодження міокарда [12]. Низка дослідників вважає комбіноване застосування антеградної кардіopleгії для первинної зупинки серця з наступним переходом на ретроградну. Проведені у світі експериментальні дослідження й клінічні спостереження продемонстрували переваги комбінованої методики [3, 10, 11]. В США 60% кардіохірургів останніми

роками застосовують комбінацію анте- і ретроградного виду кардіоплегії [14].

Численні модифікації хірургічних тактик та інтраопераційного захисту міокарда, зміна передопераційної підготовки дозволяють покращити результати поєднання аортокоронарного шунтування й протезування клапанів серця, знизити частоту незадовільних результатів в ранньому та пізньому післяопераційному періодах і покращити якість життя пацієнтів [22]. Але на сьогодні відсутні загальновизнані клінічні протоколи або алгоритми прийняття рішення щодо вибору оптимального методу доставлення кардіоплегії до вінцевого русла при проведенні хірургічної корекції клапанних вад серця в поєднанні з коронарною патологією.

Відсутність порівняльного аналізу застосування цих варіантів у категорії хворих із багатоклапанним ураженням в поєднанні з коронарною патологією потребує детальнішого вивчення. Необхідно проведення додаткового порівняльного аналізу післяопераційного перебігу у пацієнтів із багатоклапанними вадами в поєднанні з ішемічною хворобою серця залежно від варіанту захисту міокарда. Оцінка рівня ішемічного пошкодження міокарда на основі кардіоспецифічних ферментів сироватки крові та дослідження протекторного впливу на ішемізований міокард варіантів доставлення кардіоплегічного розчину при операціях з одномоментною двоклапанною корекцією та реваскуляризацією міокарда потребує подальшого вивчення.

Отже, на сьогодні є нагальна потреба у застосуванні спеціальних заходів збереження життєздатності міокарда при хірургічних втручаннях на серці в умовах ШК. Проте, єдиного загальновизнаного методу кардіопротекції досі не існує, характерна динамічність створення оновлених методів на основі дослідження патофізіології міокарда в умовах ішемії. В закордонній літературі описано безліч варіантів захисту міокарда й наведено задовільні результати їх клінічного застосування.

Різноманітність підходів до вибору проведення інтраопераційної кардіopleгії для категорії пацієнтів з багатоклапанними вадами в поєднанні з ІХС вказує на відсутність універсальної методики, доводить необхідність подальшого вивчення цього питання та на основі існуючих варіантів введення кардіopleгічного розчину вибрати найбільш оптимальний спосіб захисту міокарда.

Аналіз наведених варіантів передбачає необхідність в розробленні рекомендацій (алгоритму прийняття рішень) щодо вибору оптимального методу захисту міокарда при проведенні хірургічної корекції багатоклапанних вад серця в поєднанні з коронарною патологією.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика групи спостереження

Робота ґрунтується на аналізі результатів одномоментної багатоклапанної корекції в поєднанні із шунтуванням коронарних артерій у 93 пацієнтів, що була виконана в ДУ «Національний Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» за період з 2016 по 2022 роки. При відборі пацієнтів для виконання одномоментної хірургічної корекції клапанних вад та стенозуючого коронаросклерозу ми керувалися наступними показами:

1. Наявність вади аортального клапана:
 - Виражений аортальний стеноз (симптомні та асимптомні пацієнти з середньодіастолічним градієнтом > 40 мм рт.ст.).
 - Помірний аортальний стеноз (градієнт на аортальному клапані від 30 до 50 мм рт.ст.).
 - Виражена недостатність аортального клапана.
 - Комбінована аортальна вада.
2. Наявність вади мітрального клапана:
 - Мітральний стеноз. Зменшення площі МК $< 1,5$ см².
 - Мітральна недостатність. Показами для операції при мітральній недостатності є площа регургітації > 20 мм².
 - Комбінована мітральна вада.
3. Наявність недостатності тристулкового клапана.
4. Наявність стенозів коронарних артерій $\geq 70\%$.

Розподіл пацієнтів за статтю та віком, які увійшли у дослідження, наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 - Розподіл пацієнтів за гендерними та віковими ознаками

Показник		Група I (n=42)		Група II (n=36)		Група III (n=15)		Всього (n=93)		Відмінність χ^2 *
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Стать	чоловіча	23	54,8	20	55,6	7	76,7	50	53,8	0,5539
	жіноча	19	45,2	16	44,4	8	53,3	43	46,2	
Вік	< 50 років	2	4,8	3	8,3	1	6,6	6	6,5	0,1739
	51–60 років	16	38,0	6	16,7	4	26,7	26	28,0	
	61–70 років	15	35,7	21	58,3	6	40,0	42	45,1	
	71–80 років	7	16,7	5	13,9	4	26,7	16	17,2	
	> 80 років	2	4,8	1	2,8	0	0	3	3,2	

Примітка* χ^2 за критерієм Пірсона

Дані табл. 2.1 демонструють, що пацієнти досліджуваних груп суттєво не різнилися за статтю. Несуттєва перевага жіночої статі над чоловічою в III групі була статистично незначуща ($\chi^2=0,5539$).

Характерною особливістю досліджуваних груп було те, що переважна кількість пацієнтів належала до старшої вікової групи.

Працездатного віку (до 60 років) були в I групі 24 з 42 пацієнтів (57,1%). В II групі – 27 з 36 (75,0%) осіб, та 10 з 15 пацієнтів (66,7%) були в III групі. Достовірних відмінностей між групами спостереження зареєстровано не було ($\chi^2=0,1739$).

Розподіл пацієнтів залежно від функціонального класу стенокардії узагальнено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Розподіл спостережень за функціональним класом стенокардії у пацієнтів перед операцією (n=93)

Показник	Кількість спостережень	
	Абс.	%
ФК стенокардії I	34	36,5
ФК стенокардії II	33	35,5
ФК стенокардії III	17	18,3
ФК стенокардії IV	9	9,7

Попри те, що 67 пацієнтів перебували в I та II ФК за проявами стенокардії (табл. 2.2), їхній стан при госпіталізації оцінювався нами як важкий, що було обумовлено багатоклапанним ураженням серця в поєднанні з ішемічною хворобою серця, що потребувало хірургічної реваскуляризації коронарних судин.

Розподіл пацієнтів за стадією СН, функціональним класом за NYHA та наявністю інфаркту міокарда в анамнезі наведено в табл. 2.3. Всі пацієнти в групах належали до III-IV ФК за NYHA та мали стадію серцевої недостатності ІА-ІІІ. Статистично значущих відмінностей між групами дослідження встановлено не було.

Більшість пацієнтів перенесли один або декілька інфарктів міокарда: в I групі – 14 з 42 (33,3 %) випадків, в II – 10 з 36 (27,8 %), а в III – 3 з 15 (20%). Таким чином, за аналізованими показниками статистично значущої відмінності за критерієм Пірсона не зареєстровано (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Розподіл пацієнтів за показниками клінічного стану

Показник		Група I (n=42)		Група II (n=36)		Група III (n=15)		Всього (n=93)		Відмін- ність <i>P-value</i>
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ФК СН за NYHA	III	34	81,0	20	55,6	11	73,3	65	69,9	0,0577
	IV	8	19,0	16	44,4	4	26,7	28	30,1	
Стадія СН	ІА	10	23,8	9	25,0	3	20	22	23,7	0,6475
	ІБ	26	61,9	20	55,6	8	53,3	54	58,0	
	ІІІ	6	14,3	7	19,4	4	26,7	17	18,3	
Інфаркт міокарда в анамнезі	немає	28	66,6	26	72,2	12	80,0	66	71,0	0,5231
	один	12	28,6	8	22,2	3	20,0	23	24,7	
	декілька	2	4,8	2	5,6	0	0	4	4,3	

Результати ЕхоКГ обстежень внутрішньосерцевої гемодинаміки представлені в табл. 2.4. Як видно з даних представленої таблиці, в усіх трьох групах відзначалось зниження фракції викиду (ФВ), збільшення кінцевого діастолічного індексу (КДІ), кінцевого систолічного індексу (КСІ) та зниження ударного індексу (УІ). Статистично достовірних відмінностей за критерієм Ст'юдента встановлено не було.

Таблиця 2.4 – Основні передопераційні ЕхоКГ критерії

Показник	Група I (n=42)	Група II (n=36)	Група III (n=15)	Середні значення (n=93)	Відмінність між групами		
					I - II	I - III	II - III
ФВ,%	38,2 ± 6,5	40,2 ± 8,1	42,0 ± 8,2	39,6 ± 7,6	0,115	0,073	0,279
УІ, мл/м ²	35,7 ± 8,0	38,1 ± 7,8	34,7 ± 7,3	36,5 ± 7,8	0,119	0,356	0,107
КСІ, мл/м ²	63,3 ± 14,7	58,3 ± 12,8	62,3 ± 14,0	61,2 ± 13,9	0,082	0,421	0,199
КДІ, мл/м ²	93,5 ± 16,6	97,7 ± 20,6	95,4 ± 24,4	95,4 ± 19,4	0,190	0,388	0,384

Суб'єктивна оцінка стану хворих була підтверджена при розрахунку прогнозованої операційної летальності за допомогою індексу EuroSCORE II. Узагальнені дані рівня операційного ризику представлені в табл. 2.5.

Таблиця 2.5 – Ступінь кардіохірургічного ризику та операційної летальності за системою EuroSCORE II (n=93)

Ступінь операційного ризик	Сумарний бал EuroSCORE	Прогнозована операційна летальність, %	Кількість спостережень	
			Абс.	%
Низький	0-2	1,2	32	34,4
Середній	3-5	4,7	49	52,7
Високий	> 5	6,7	12	12,9

Узагальнюючи результати, що наведені в табл. 2.1-2.5 встановлено, що групи не мали між собою статистично значущих відмінностей за основними антропометричними показниками, демографічними та клінічними

характеристиками: стадією та ступенем ураження серцево-судинної системи, характером ураження міокарда.

Варіанти хірургічних втручань, що були виконані у пацієнтів досліджуваних груп, наведені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6 – Варіанти поєднаних операцій (n=93)

№	Аортальний клапан	Мітральний клапан	Тристулковий клапан	Коронарне шунтування	Всього (n=93)	%
1.	Протезування	Протезування	Протез	Зі штучним кровообігом	1	1,1
2.	Протезування	Протезування	Анулоп्लीкація ТК	Зі штучним кровообігом	11	11,8%
3.	Протезування	Протезування	Анулоп्लीкація ТК	На прац. серці	3	3,2%
4.	Протезування	Пластика	Анулоп्लीкація ТК	Зі штучним кровообігом	10	10,8%
5.	Протезування	Пластика	Анулоп्लीкація ТК	На прац. серці	2	2,1%
6.	Протезування	Протезування	-	Зі штучним кровообігом	24	25,8%
7.	Протезування	Протезування	-	На прац. серці	6	6,5%
8.	Протезування	Пластика	-	Зі штучним кровообігом	26	27,9%
9.	Протезування	Пластика	-	На прац. серці	4	4,3%
10.	Пластика	Пластика	Анулоп्लीкація ТК	Зі штучним кровообігом	1	1,1%
11.	Видалення вегетацій	Пластика	Анулоп्लीкація ТК	Зі штучним кровообігом	1	1,1%
12.	Вальвулотомія	Протезування	Анулоп्लीкація ТК	Зі штучним кровообігом	1	1,1%
13.	Декальцифікація	Пластика	-	Зі штучним кровообігом	2	2,1%
14.	Пластика	Протезування	Анулоп्लीкація ТК	Зі штучним кровообігом	1	1,1%

Як видно із представлених у таблиці 2.6 даних, більша частина пацієнтів (n=60) потребувала протезування аортального клапана та корекції мітрального (в 30 випадках – протезування, а в 30 – пластики мітрального клапана). Крім того, у 15 пацієнтів було виконано протезування аортального

та мітрального клапанів в поєднанні з анулоплікацією тристулкового клапана. Ще у 12 – протезування аортального, пластика мітрального та тристулкового клапанів.

Також в групу спостереження були включені пацієнти, яким проводилась пластика аортального клапана з корекцією мітрального та тристулкового клапанів (n=2), вальвулотомія аортального клапана та протезування мітрального клапана (n=1), декальцифікація аортального клапана в поєднанні з пластикою мітрального (n=2). У 78 пацієнтів (83,9%) було проведено коронарне шунтування в умовах штучного кровообігу, а у 15 (16,1%) вдалося виконати аортокоронарне шунтування (АКШ) на працюючому серці як перший етап втручання перед корекцією уражень клапанного апарата. Розподіл пацієнтів залежно від кількості коронарних артерій, на яких проводилось шунтування, узагальнено в табл. 2.7.

Таблиця 2.7 – Розподіл спостережень за видом та кількістю шунтів (n=93)

Шунтування КА	Кількість спостережень	
	Абс.	%
Шунтування однієї КА	36	38,7
Шунтування двох КА	21	22,6
Шунтування трьох КА	29	31,2
Шунтування чотирьох КА	7	7,5

Як видно з наведених даних табл. 2.7, більша частина пацієнтів (n=57) потребувала шунтування двох та більше коронарних артерій, оскільки ураження коронарних судин були значущі.

Залежно від тактичних підходів та послідовності виконання хірургічних маніпуляцій пацієнти були розподілені на наступні групи дослідження:

I група – «Пацієнти, яким першим етапом виконувалась корекція уражень клапанів серця, а потім шунтування коронарних артерій в умовах кардіоплегії» (n=42);

II група – «Пацієнти, яким спершу виконувалось шунтування КА, потім корекція клапанних уражень в умовах кардіоплегії» (n=36);

III група – «Першим етапом виконувалось шунтування коронарних артерій на працюючому серці, після чого - корекція уражень клапанів серця в умовах кардіоплегії» (n=15).

2.2 Періопераційне забезпечення (анестезіологічне забезпечення та екстракорпоральний кровообіг)

Передопераційна підготовка пацієнтів була направлена на зменшення та ліквідацію явищ серцевої недостатності, корекцію водно-електролітного балансу, а також нормалізацію біохімічних показників і клітинного складу крові, покращення функції паренхіматозних органів та метаболізму міокарда. З цією метою використовувалися діуретики, інгібітори АПФ, препарати калію, глюкоза, периферичні вазодилататори, за необхідності – препарати крові та кровозамінні препарати. Стандартно проводили тотальну внутрішньовенну комбіновану анестезію з інтубацією трахеї.

З метою **премедикації** напередодні увечері та в день операції (безпосередньо за 40 хв до початку операції), призначався внутрішньом'язово діазепам 0,25 мг/кг.

Індукцію в наркоз здійснювали шляхом внутрішньовенного введення розчинів препаратів пропофолу 1,5 мг/кг, фентанілу 2,0 мкг/кг/хв. М'язова релаксація здійснювалася за допомогою піпекуронію броміду 0,1 мг/кг (табл. 2.8). Після досягнення відповідної стадії анестезії проводилась інтубація трахеї оротрахеальним способом силіконовою трубкою з манжеткою з попереднім орошенням гортані 2% розчином лідокаїну.

Таблиця 2.8 – Схема індукційного наркозу при клапанних вадах в поєднанні з ІХС

Препарати для в/в введення	Доза
Пропофол	1,5 мг/кг
Фентаніл	2,0 мкг/кг
Піпекуронію бромід	0,1 мг/кг

Штучну вентиляцію легень (ШВЛ) проводили апаратом Primus фірми Dräger (Німеччина) по закритому контуру повітряно-кисневою сумішшю в режимі нормовентиляції з FiO₂, як правило не вище за 60%. Регулярно проводився контроль газового складу крові та функції зовнішнього дихання.

Підтримання анестезії здійснювалося дрібним введенням центральних анальгетиків через інфузомат (фентаніл у дозі 3-5 мкг/кг/г) зі збільшенням швидкості інфузії на найбільш травматичних етапах операції до 10 мкг/кг/г, а також безперервним введенням пропофолу 3-5 мг/кг/г (табл. 2.9). Загальна доза фентанілу становила 12,5-25,0 мкг/кг. В період помірно-гіпотермічного штучного кровообігу дози наркотичних анальгетиків знижувалися вдвічі. Крайнє введення препаратів для наркозу виконувалось за 40-60 хв до закінчення операції.

Таблиця 2.9 – Схема основного наркозу при клапанних вадах в поєднанні з ІХС

Препарат	Доза
Пропофол	3-5 мг/кг/г
Фентаніл	3-5 мкг/кг/г

Корекція вазоплегії здійснювалася інфузійним навантаженням (10 мл/кг) або застосуванням вазопресорів (фенілефрін, мезатон). За показаннями для підтримки адекватної гемодинаміки вводились інотропні препарати (адреноміметики: добутамін, адреналін, норадреналін, мезатон), периферичні вазодилататори (нітрогліцерин, ізокет, нітропрусид натрію), серцеві глікозиди, антиаритмічні препарати, α - і β -блокатори (ебрантіл, метопролол).

Екстракорпоральний кровообіг під час операцій виконувався на апаратах ШК з роликотими моторами MAQUET (США), Stokert S5 (Німеччина). Використовувалися системи контролю тиску, температури, наявності повітря в магістралях, рівня в резервуарах. Охолодження та зігрівання циркулюючої крові проводилося за допомогою терморегулюючого пристрою Stockert (Німеччина), MAQUET (США). Під час операцій використовувалась оксигенаторна система Medtronic (США), Sorin (Італія),

що включала мембранний оксигенатор, венозний резервуар; 40-мікронний артеріальний фільтр; систему магістралей та конекторів. Первинний об'єм заповнення фізіологічного контуру становив 1200-1400 мл. В первинне заповнення входили кристалоїдні розчини (натрію хлорид, дісоль), колоїди (гелофузин). Гепарин додавали в дозі 5000 ОД на 1 л первинного об'єму заповнення, буферні основи (4%, 7,8% розчин натрію гідрокарбонату), осмотичні діуретики (манніт в дозі 0,5-1 г/кг).

Екстракорпоральний кровообіг проводився за стандартною схемою «порожністі вени – висхідна аорта». Початок перфузії – паралельний ШК починався після підтвердження анестезіологом і перфузіологом повної готовності до початку перфузії, після підтвердження активованого часу зсідання крові більше ніж 480 сек. Більшість операцій проводилась в умовах помірної (28°C) гіпотермії. Перфузійний індекс при нормотермії був рівним 2,4-2,6 л/хв/м². Протягом всього ШК проводився контроль КЛС та електролітного складу крові. На основі отриманих даних здійснювалася корекція за α -stat методикою. Величини цільових показників ШК узагальнені в табл. 2.10.

Таблиця 2.10 – Цільові показники повної перфузії при гіпотермії

Показник	Розмірність	Значення
Продуктивність	л/хв м ²	2,4-2,5
АТ ср.	мм рт.ст.	50-80
ЦВТ*	мм рт.ст.	3-5
Діурез	мл/кг год	0,5-1,0
Гази, кислотно-лужний стан крові	мм рт.ст., ммоль/л	Нормальний альфастат
Гематокрит	л/л	0,20-0,25
Білок крові	г/л	Не нижче ніж 50
Осмолярність плазми	мосм/кг	300-320
Колоїдно-осмотичний тиск плазми	мм рт.ст.	20-25
Швидкість охолодження	С/хв	0,5°
Гradient вода/кров	С/хв	10-12°

Примітка:* - ЦВТ може знижуватися до 0-1 мм рт.ст. (не нижче ніж 0)

Захист міокарда виконувався розчином «Берншнайдера» (Кустодіол – зареєстрована торгова назва, застосовувався в роботі виключно з метою конкретизації лікарського засобу, що використовувався).

Закінчення ШК виконували при стабільних показниках кровообігу та зовнішнього дихання. Відновлення згортання проводиться в перші 10-20 хв після ШК. Доза протаміну сульфату розраховується до закінчення ШК. Введення препаратів крові проводили за показаннями. Завершення ШК виконували після виконання контролю наступних умов. З боку ШВЛ:

- вентиляція встановлена з належним об'ємом;
- повітря та рідина з плевральних порожнин видалена;
- екскурсія обох легень нормальна.

З боку серця:

- повітря видалено;
- затискач з аорти знято;
- електрокардіоверсія не показана;
- відрегульовані частота та ритм серця;
- навантаження об'ємом (ЦВТ, ЛПД) достатньо (серце не повинне бути пустим або перерозтягнутим);
- належний артеріальний тиск (систоличний тиск, діастолічний тиск, пульсовий тиск);
- серцевий викид, діурез задовільні.

Подальше лікування пацієнта в найближчому післяопераційному періоді виконували лікарі відділення реанімації НІССХ ім. М.М. Амосова.

2.3 Методи дослідження

Всім пацієнтам при надходженні до стаціонару виконувались загальноклінічні методи дослідження та спеціальні методи дослідження серцево-судинної системи (ССС). Враховувалися такі дані анамнезу, як артеріальна гіпертензія та діабетичний статус. Фіксувалися скарги хворих, такі як задишка, набряки нижніх кінцівок, наявність та перебіг стенокардії,

кількість її нападів напруження та спокою за добу, наявність та кількість інфарктів міокарда в минулому, порушення ритму серця. Окрім загальноприйнятих клінічних даних, визначали антропометричні дані: зріст, вагу, площу поверхні тіла, індекс маси тіла. Визначення життєвої ємкості легень, електрокардіографія, ЕхоКГ та трансторакальна ЕхоКГ (Aplio Armiola SSH-880 CV, Японія), рентгенографія ОГК («Neodiagnosticum» Угорщина), коронарорентрокулографія (Axiom Siemens Artis Zee, Німеччина), вивчення загального та біохімічного аналізу крові, в тому числі спрямованих на оцінку функції нирок та печінки. Визначали рівень сечовини, креатиніну АЛТ, АСТ, загального білірубіну, електролітів, холестерину, загального білка. Важливе діагностичне значення надавали коагулограмі. Особлива увага зверталась на маркери пошкодження міокарда (МВ-КФК, загальна КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ).

Стадія СН визначалась на основі об'єктивних клінічних ознак за класифікацією М.Д. Стражеска та В.Х. Василенка, де при СН I у стані спокою порушення гемодинаміки відсутні та виявляються лише при фізичному навантаженні. СН IIА – порушення гемодинаміки у вигляді застою в одному колі кровообігу (малому або великому), що зберігаються в спокої. СН IIБ – гемодинамічні порушення у вигляді застою в обох колах кровообігу (малому та великому), що зберігаються в спокої. СН III – виражені порушення гемодинаміки з венозним застоєм в колах кровообігу, перфузійними та метаболічними розладами організму (асцит, гідроторакс, анасарка).

Функціональний стан хворих перед операцією та у віддаленому післяопераційному періоді оцінювали відповідно до класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA). Визначено функціональний клас (ФК), де при I ФК симптомів немає за звичайної активності. II ФК – незначне обмеження активності внаслідок серцевої недостатності, у стані спокою та при невеликих навантаженнях пацієнт відчувається комфортно. III ФК – значне обмеження будь-якої активності внаслідок серцевої недостатності,

пацієнт відчувається комфортно лише у спокої. IV ФК – будь-яка активність призводить до симптомів серцевої недостатності, симптоми серцевої недостатності є у спокої та посилюються при будь-якому навантаженні.

Електрокардіографія. Запис 12 стандартних відведень проводили на електрокардіографах "ECG BrighField Healthcare E6" (Швеція), "MIDAC 6/12" (Україна). Виконували аналіз характеру й динаміки ритму, частоти серцевих скорочень, ознак ішемії міокарда. Інтраопераційний та післяопераційний моніторинг ЕКГ «Sirecust-404» фірми Siemens (Німеччина). Реєстрували спонтанні відновлення ритму (без значного періоду фібриляції шлуночків), характер ритму та наявність ішемічних змін у відновному та постперфузійному періоді.

В процесі аналізу результатів обстеження визначали ознаки гіпертрофії ЛШ (зсув сегмента ST нижче ізоелектричної лінії, інверсія або двофазність зубця T в лівих відведеннях - I, aVL, V5 і V6); порушення провідності по лівій ніжці пучка Гіса: повні або неповні блокади ніжки, відхилення електричної осі серця. Для оцінки правого шлуночка (ПШ) визначали: зсув сегмента ST нижче ізоелектричної лінії, інверсія або двофазність зубця T в правих відведеннях - aVR, V1 і V2, порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса: повні або неповні її блокади. Реєстрували ознаки перевантаження ЛШ (збільшення амплітуди зубця R в V5, V6 відведеннях і збільшення зубця S в V1, V2 відведеннях, зміщення перехідної зони серця вправо до V2 відведення, відхилення електричної осі серця). Також досліджували зміщення сегмента ST нижче ізоелектричної лінії і формування асиметричного, негативного або двофазного зубця T в V5, V6, I, aVL відведеннях, порушення проведення імпульсу по міокарду шлуночків (розширення комплексу QRS) або передсердь (розширений двогорбий зубець P в I, II, aVL, V4-V6 відведеннях, двофазний зубець P в V1 відведенні, збільшення тривалості зубця P до $\geq 0,12-0,14$ с).

Ехокардіографія. Ультразвукове дослідження серця виконувалось усім пацієнтам перед операцією та в госпітальному періоді лікарями

відділення функціональної діагностики (завідувач лабораторії – О.А. Мазур) за допомогою апаратів «Aplio АКН» (Японія), «Siemens Acuson cv 70» (Німеччина) з частотою датчиків 2,5; 3,5; 3,75 МГц відповідно в наступних режимах роботи: М-модальний, двомірний, пульсовий та постійний доплер.

З лівої парастернальної позиції датчика проводилися вимірювання параметрів порожнин серця. Розміри лівого шлуночка в систолу та діастолу дозволяли визначити кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка, які обчислювалися використовуючи модифікований метод Сімпсона (1989 р.).

Ударний об'єм (УО) визначався як різниця КДО і КСО лівого шлуночка;

$$УО = КДО - КСО.$$

Відношення УО до кінцево-діастолічного об'єму відповідало значенням фракції викиду (ФВ):

$$ФВ = (УО / КДО) \cdot 100\%.$$

Отримані результати представляли у відношенні до площі поверхні тіла пацієнта :

$$КСІ = КСО / S$$

$$КДІ = КДО / S$$

$$УІ = УО / S,$$

де S – площа поверхні тіла, м².

Усі вимірювання усереднювали за 3-5 серцевими циклами у хворих із синусовим ритмом і 5-10 циклами у хворих з миготливою аритмією. Щоб уникнути погрешностей в обчисленнях, які характерні для тахікардії, вибирали довжину циклів, яка відповідає частоті серцевих скорочень 60-90 уд/хв.

Особлива увага приділялась клапанам серця. Визначалась рухливість стулок клапанів, фіброз, кальциноз та наявність на них вегетацій. При стенозах клапанів вимірювався градієнт тиску, за наявності недостатності клапанів визначали ступінь зворотного току.

Рентгенологічне обстеження органів грудної клітки виконували на апараті («Neodiagnosticum», Угорщина). Оглядову рентгенографію органів грудної клітки в прямій проекції проводили усім пацієнтам в день госпіталізації. При оцінці рентгенограм визначали характер змін легеневого малюнку та легеневого кровотоку, конфігурацію серцевої тіні, ознаки збільшення порожнин і гіпертрофії міокарда шлуночків і передсердь.

Рентгенологічне дослідження дозволяло оцінити розміри серця (за кардіоторакальним індексом), судинного пучка, стан легень і легеневого кровотоку, виявити ознаки застою й легеневої гіпертензії, порівняти динаміку розмірів серця в різні терміни перед та після операції, знайти такі ускладнення післяопераційного періоду як пневмоторакс, ателектаз або кровотеча, запідозрити ексудативний перикардит і тампонаду перикарда. Рентгенокардіометрично розраховували кардіоторакальний індекс (КТІ) – відношення поперечного діаметра серця до ширини грудної клітки. КТІ відображає збільшення ЛШ, ПШ і ЛП. КТІ у дорослих в нормі не перевищує 50%.

Коронароангіографія. Рентгенендоваскулярне дослідження серця проводилося на апаратах («Axiom Siemens Artis Zee», Німеччина). Під час дослідження проводився постійний ЕКГ-моніторинг. Селективна коронарографія проводилася за методикою Judkins. Виконувалась через шкірну пункцію променевої або стегнової артерій з введенням інтродюсера відповідно до методики Seldinger (1967). Швидкість введення контрасту – 1-2 мл/сек.

Для візуалізації та оцінки лівої коронарної артерії використовувалися стандартні проекції ангіоустановки.

При проведенні коронарографії визначався ступінь ураження коронарних артерій, його локалізація та поширеність. Ступінь звуження вінцевих артерій визначався відношенням ширини максимального звуження просвіту в ділянці ураження до ширини просвіту неураженої ділянки артерії, яка розташована дистальніше зони ураження та відображається у відсотках.

Ступінь стенозу коронарних артерій маркували за прийнятою в ДУ «НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України» градацією. До бази даних вносилися всі характеристики ураження артерій: ступінь ураження, його локалізація, поширеність та кількість оклюзій. Ураження з вираженими звуженнями просвіту або його повним закриттям у проксимальній, середній та дистальній частинах, коли просвіт артерії являє собою непрохідні стенозовані ділянки, що чергуються з «острівцями» колишнього коронарного русла, заповненого контрастною речовиною через колатералі, відзначалися як дифузні ураження коронарних артерій.

Тип коронарного кровопостачання визначався за прийнятою в ДУ «НІССХ ім. М.М. Амосова НАМН України» методикою для визначення колатерального кровотоку:

+ заповнення кінцевої ЗМШГ;

++ заповнення до біфуркації ПКА;

+++ заповнення оклюзованої ПКА до середини основного стовбура. За результатами КАГ визначалися показання та план аортокоронарного шунтування.

Гістологічне дослідження. Всі біоптати для гістологічного дослідження отримані в умовах операційної (м'язова частина міжпередсердної перегородки). Впродовж основного етапу операції забір біоптатів проводили чотириразово: 1) в умовах фібриляції перед початком кардіopleгії; 2) після антеградної кардіopleгії; 3) після ретроградного введення кардіopleгічного розчину; 4) при завершенні ішемічного часу серця, безпосередньо перед герметизацією камер серця та зняттям затискача з аорти.

Зразки тканин, узяті для гістологічного дослідження, фіксували в 10% нейтральному (забуференому) формаліні. Після промивання, збезводнювали в батареїці спиртів наростаючої концентрації. Потім за загальноприйнятою методикою заливали парафіном. З отриманих блоків робили зрізи товщиною 5-10 мкм (Мікротом Leica SM 2000 R). Натягнуті на скельця зрізи

зафарбовували гематоксиліном і еозином для оглядової мікроскопії, мікрофуксином за Ван Гізоном для диференціювання м'язових та сполучнотканинних волокон, методом MSB в модифікації Зербіно та Лукасевич, а також методом, який виявляє фібрин різного ступеня зрілості. Крім того, цей метод дає уявлення про функціональний стан кардіоміоцитів. Отримані таким чином гістологічні препарати вивчали за допомогою мікроскопу Olympus BX 41 з цифровою камерою Olympus DP 21 з'єднаною із комп'ютером за допомогою програми Cell Sens Dimension.

2.4 Статистична обробка даних

В процесі роботи була сформована дослідницька база даних, в яку вносилися дані обстежень хворих оперованих з приводу клапанних вад серця в поєднанні з ішемічною хворобою серця на всіх етапах лікування (передопераційного, періопераційного та післяопераційного). При її аналізі статистична обробка проводилась з використанням методів варіаційної та описової статистики, статистичного аналізу. Здійснювали розрахунок середнього арифметичного значення вибірки, розрахунок стандартного відхилення у виборці. Для перевірки гіпотези рівності середніх величин для двох вибірок з різних генеральних сукупностей використовували двовибірковий t-тест Ст'юдента. Для порівняння двох сукупностей за якісними ознаками використовували критерій Пірсона.

У роботі був використаний кореляційний аналіз кількісних і якісних ознак. Застосовували як параметричні, так і непараметричні методи статистичного аналізу. Для встановлення зв'язку досліджуваних явищ використовувались методи кореляційного та регресивного аналізу.

Розбіжності отриманих результатів вважали статистично достовірними при $p < 0,05$, що свідчило про 95% імовірності розбіжностей.

Статистична обробка матеріалу проводилась на персональному комп'ютері з операційною системою Microsoft Windows XP та пакетами програмного забезпечення "EXCEL". Текстове та графічне оформлення

результатів та статистична обробка даних, отриманих під час дослідження, здійснювались за допомогою пакета програм Microsoft Office 2004.

Висновки до розділу 2

Підсумовуючи матеріал розділу 2 слід зауважити, що пацієнти суттєво не різнилися за статтю (табл. 2.1). Несуттєва перевага жіночої статі над чоловічою в III групі була статистично незначуща ($\chi^2=0,5539$). В обох групах всі пацієнти належали до III-IV ФК за NYHA та мали стадію серцевої недостатності ІІА-ІІІ (табл. 2.3). Статистично значущих відмінностей між групами спостереження встановлено не було.

Використані в роботі методи досліджень дозволили швидко оцінити клінічний стан пацієнтів та дослідити динаміку змін після хірургічного лікування. Обрані методи математичної обробки даних є загальновизнаними при виконанні аналогічних завдань.

Основні положення цього розділу опубліковані в наступних статтях і тезах:

1. Вітовський РМ, Семенів ПМ, Купчинський ОВ, Оніщенко ВФ, Клименко ЛА. Шляхи покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів при багатоклапанній корекції в поєднанні з коронарною патологією. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2019;4(37):17-22. doi: <https://doi.org/10.30702/ujcvts/19.3712/072017-022>. **Scopus**.

2. Семенів ПМ. Вплив тривалості операції та ішемічного часу штучного кровообігу на структуру післяопераційних ускладнень у пацієнтів після хірургічного лікування багатоклапанних вад у поєднанні із коронарною патологією. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(1):15-20. doi: [https://doi.org/10.30702/ujcvts/22.30\(01\)/S008-1520](https://doi.org/10.30702/ujcvts/22.30(01)/S008-1520). **Scopus**.

3. Semeniv PM. The results of surgical treatment of patients with many valve defects in combination with coronary pathology. Family medicine. European practices / Сімейна медицина. Європейські практики. 2023;2(104):40-4. doi:

<https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2023.282492>.

4. Семенів ПМ. Профілактика ішемічного пошкодження міокарда при хірургічному лікуванні двоклапанних вад серця у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» «YOUNG SCIENCE», Київ, 16-17 травня 2019. Київ, 2019. С. 64-5.

5. Семенів ПМ. Ways to reduce the duration of ischemic time in operations of one-step multi-valve (two-valve) correction in combination with coronary artery bypass grafting. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі). Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0», 26 березня 2021 року. С. 117-8.

6. Semeniv PM, Klymov AV. The results of surgical treatment of patients with many valve defects in combination with coronary pathology. Збірник тез науково-практичної конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4. 0» 30 травня 2022 року. Призове місце. (В онлайн режимі), Київ, 26 березня 2021. Київ, 2021. С. 54-9.

РОЗДІЛ 3

**ХАРАКТЕРИСТИКА ВИХІДНОГО СТАНУ ТА ПЕРЕБІГУ
ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ РІЗНИХ ТАКТИЧНИХ
ПОСЛІДОВНОСТЯХ ЗАХИСТУ МІОКАРДА У ПАЦІЄНТІВ ПІД ЧАС
КОРЕКЦІЇ ВАД СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ ІЗ ШУНТУВАННЯМ
КОРОНАРНИХ СУДИН (ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)**

3.1 Вихідний стан пацієнтів з багатоклапанними вадами в поєднанні з ураженням коронарних судин

Вихідний стан хворого оцінювався як важкий. Ступінь важкості був обумовлений проявами СН та ступенем стенозу коронарних судин. Розподіл пацієнтів, які увійшли у дослідження, за ФК NYHA та стадією СН представлено в табл. 2.3. Клінічні прояви серцевої недостатності відображені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Розподіл спостережень за проявами серцевої недостатності

Захворювання	I група (n=42)	II група (n=36)	III група (n=15)	Всього (n=93)	Відмінність χ^2
Набряки нижніх кінцівок	18 (43%)	13 (36%)	5 (33%)	36 (38,7%)	0,593
Швидка стомлюваність	30 (71%)	28 (77,7%)	8 (53,3%)	66 (71,7%)	0,079
Задишка	29 (69%)	23 (63,8%)	7 (46,6%)	59 (63,4%)	0,177
Хрипи в легенях та сухий кашель	9 (21,4%)	6 (16,6%)	2 (13,3%)	17 (18,4%)	0,579
Асцит	3 (7,1%)	3 (8,3%)	1 (6,6%)	5 (5,3%)	0,824
Гідроторакс	7 (16,6%)	5 (13,8%)	3 (20%)	15 (16,3)	0,584

Як видно з даних наведених в таблиці 3.1, найчастішими скаргами у пацієнтів була швидка втомлюваність при фізичному навантаженні – 66 (71,1%) випадків, задишка – 59 (63,4%), набряки нижніх кінцівок – 36

(38,7%). У 5 (5,3%) пацієнтів на передопераційному етапі виявлено вільну рідину в черевній порожнині (асцит) та у 15 (16,3%) – рідину у плевральній порожнині. 17 (18,4%) пацієнтів скаржилися на сухий кашель та аускультативно у них вислуховувалися дрібнокаліберні хрипи в легенях. Жодних випадків статистично вірогідних відмінностей між групами за критерієм Пірсона (χ^2) зареєстровано не було.

У всіх групах спостереження були порушення ритму серця, такі як передсердні та шлуночкові аритмії (екстрасистолія, фібриляція передсердь) та порушення провідності (блокада ніжок пучка Гіса). Згідно з даними табл. 3.4 найчастішим порушенням ритму в передопераційному періоді була фібриляція передсердь. Вона спостерігалась у 25,8 % спостережень, в тому числі у 12 пацієнтів I групи, у 9 пацієнтів II групи та у 3 осіб III групи. Дещо рідше (18,3% випадків) траплялись блокади ніжок пучка Гіса, які спостерігались у 8 пацієнтів I групи, у 6 осіб II групи та у 3 пацієнтів III групи. Поодинокі екстрасистоли були зафіксовані у 5,3% хворих, в тому числі у 3 пацієнтів I групи, та по одному випадку у пацієнтів II та III груп. Статистично вірогідних відмінностей за частотою та структурою порушень ритму зареєстровано не було ($\chi^2=0,402$).

Таблиця 3.2 – Порушення ритму серця

Показник	I група (n=42)	II група (n=36)	III група (n=15)	Всього (n=93)
Шлуночкові екстрасистоли	3 (7%)	1 (2,7%)	1 (6,6%)	5 (5,3%)
Фібриляція передсердь	12 (28,5%)	9 (25%)	3 (20%)	24 (25,8%)
Блокада ніжок пучка Гіса	8 (19%)	6 (16,6%)	3 (20%)	17 (18,3%)

Особливості ураження клапанного апарата за даними ЕХО КГ представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Розподіл спостережень за видом клапанних вад серця та статистично вірогідних відмінностей між групами за критерієм Пірсона (χ^2)

Вада		I група (n=42)	II група (n=36)	III група (n=15)	Всього (n=93)	Відмін- ність χ^2
Вади мітрального клапана	КМВ> стеноз	12 (29 %)	8 (22 %)	2 (13%)	22 (24%)	0,165
	КМВ> недостатність	8 (19%)	10 (28%)	6 (40%)	24 (26%)	
	виражена Мнд	22 (52%)	18 (50%)	7 (47%)	47 (50%)	
Вади аортального клапана	КАВ > стеноз	29 (70%)	23 (64%)	9 (60%)	61 (65%)	0,077
	КАВ > недостатність	11 (26%)	12 (33%)	6 (40%)	29 (31%)	
	виражена недостатність АК	1 (2%)	1 (3%)	-	2 (2,2%)	
	вегетачії АК	1 (2%)	-	-	1 (1,8%)	
Вади тристулкового клапана	виражена недостатність	32 (76 %)	28 (77 %)	7 (46,6%)	67 (72%)	0,020

Серед клапанних вад серця переважали аортальні вади, які вимагали хірургічної корекції – 100% спостережень, та мітральні вади – 100% спостережень. Комбінована аортальна вада з перевагою стенозу спостерігалась у 29 пацієнтів I групи, 23 – II групи та 9 – III групи. Комбіновану аортальну ваду з перевагою недостатності мали 12 пацієнтів II групи, 11 – I групи та 6 – III групи. Аортальна недостатність діагностована у 2 пацієнтів I та II групи. У 1 пацієнта I групи спостерігались вегетачії аортального клапана. Статистично вірогідних відмінностей між групами за критерієм Пірсона (χ^2) зареєстровано не було.

Серед вад мітрального клапана превалювала мітральна недостатність, яка була зафіксована у 47 пацієнтів (50%), а саме у 22 пацієнтів I групи, у 18 осіб II групи та у 7 осіб III групи. На мітральний стеноз страждало 22 пацієнти, в тому числі 12 осіб I групи, 8 – II групи та 2 пацієнти III групи.

Комбінована мітральна вада з перевагою недостатності виявлена у 24 осіб, без статистично значущих розбіжностей у групах. Випадків статистично вірогідних відмінностей між групами за критерієм Пірсона (χ^2) зареєстровано не було.

Трикуспідальна недостатність виявлена у 67 (70%) пацієнтів всієї вибірки. Слід зазначити, що трикуспідальна недостатність, статистично вірогідно за критерієм Пірсона (χ^2), була здебільшого зареєстрована в I та II групах в порівнянні з III групою дослідження.

Отже, узагальнюючи дані таблиці 3.2, можна зробити висновок, що ураження аортального клапана постає переважно як самостійна патологія, а ураження МК – як мітралізація при аортальному стенозі, або вада ішемічної етіології внаслідок перенесеного інфаркту та особливостей ураження коронарних артерій.

Стенози коронарних артерій у пацієнтів, які увійшли у дослідження демонструє табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Середні значення стенотичних звужень коронарних артерій у пацієнтів, які увійшли у дослідження

Вінцева артерія		I група (n=42)	II група (n=36)	III група (n=15)	Всього (n=93)	p між групами			χ^2
						I та II	I та III	II та III	
ПКА	Стовбур	61 %±23	57 %±27	68%±22	62 %	0,202	0,167	0,051	–
	Вертикальний сегмент	62%±22	60%±20	67%±15	63%	0,355	0,237	0,145	–
	ЗМШГ	60%±30	59%±15	70%±25	63%	0,436	0,158	0,052	–
ЛКА	Стовбур	50%±24	53%±22	55%±18	53,6%	0,311	0,262	0,400	–
	ОГ ЛКА	61%±25	58%±20	71%±26	63,3%	0,305	0,129	0,052	–
	ГТК ЛКА	59 %±15	55%±26	62%±18	58,6%	0,230	0,296	0,207	–
	a.intermedia	62 %±22	57%±22	50%±18	63,3%	0,186	0,051	0,169	–
	ПМШГ ЛКА	63%±28	60%±25	68%±13	63,6%	0,331	0,278	0,156	–
	ДГ-1 ЛКА	56%±22	50 %±20	45%±15	56,6%	0,135	0,060	0,228	–
	ДГ-2 ЛКА	38%±22	37%±15	30%±10	35%	0,419	0,119	0,076	–
Дифузне ураження КА		18 (42,8%)	14 (38,8%)	4 (26,6%)	36 (38,7%)	–	–	–	0,338

Примітка: КА – коронарні артерії, ЛКА – ліва коронарна артерія, ПКА – права коронарна артерія. ОГ – огинаюча гілка, ЗМШГ - задня міжшлуночкова гілка, ГТК ЛКА – гілка тупого краю лівої коронарної артерії, ПМШГ - передня міжшлуночкова гілка, ДГ-1 - діагональна гілка-1, ДГ-2 - діагональна гілка-2

Як видно з даних табл. 3.4, найбільш значущі стенотичні ураження виявлені в басейні лівої коронарної артерії, а саме ПМШГ – 63,6%. Найменш значущі – ДГ-2. При дифузному ураженні коронарних судин виникає необхідність у шунтуванні трьох та більше коронарних артерій, що найчастіше спостерігалось у I групі – 42,8%, значно менша кількість в III групі – 26,6%. II група трохи різнилася з I групою – 38,8%. Незважаючи на деякі відмінності в структурі уражень коронарних артерій, статистично значущих відмінностей між групами зареєстровано не було.

Основними супутніми захворюваннями в обох групах були гіпертонічна хвороба та цукровий діабет (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Супутня екстракардіальна патологія

Захворювання	I група (n=42)	II група (n=36)	III група (n=15)	Всього (n=93)
Гіпертонічна хвороба	36 (85,7%)	30 (83,3%)	12 (80%)	78 (83,8%)
Цукровий діабет	9 (21,4%)	7 (19,4%)	3 (20%)	19 (20,4%)
Виразкова хвороба	7 (16,6%)	5 (13,8%)	2 (13,3%)	14 (15%)
Хронічне обструктивне захворювання легень	3 (7,1%)	3 (8,3%)	1 (6,6%)	5 (5,3%)

Як видно із представленої таблиці 3.5, АГ була діагностована у 36 пацієнтів I групи, у 30 – II групи та у 12 – III групи ($\chi^2=0,677$). На цукровий діабет страждало 19 пацієнтів ($\chi^2=0,879$). Наявність супутньої патології, навіть в стадії компенсації, ми розглядали як фактор, що підвищував ризик хірургічного втручання.

Всім пацієнтам перед хірургічним лікуванням проводили фіброгастроуденоскопію (ФГДС). За даними обстеження виразкову хворобу шлунково-кишкового тракту в стадії ремісії діагностували у 14 (15%) пацієнтів. Статистична відмінність між групами дослідження була не значуща: I група – 7 (16,6%), II група – 5 (13,8%) та III група – 2 (13,3%) за критерієм Пірсона ($\chi^2=0,787$).

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) виявлено з анамнезу, а також за даними рентгенологічного обстеження та дослідження функції зовнішнього дихання. На ХОЗЛ страждало 3 пацієнти I групи, також 3 – у II групі та 1 – у III групі ($\chi^2=0,824$). Попередньо пацієнти отримували специфічне лікування та багаторазово консультувалися у пульмонолога.

Згідно з анамнестичними даними у деяких пацієнтів відзначалось порушення мозкового кровообігу. Характеристика передопераційного неврологічного статусу пацієнтів представлена в табл. 3.6. Всього таких пацієнтів було 7. Порушення мозкового кровообігу були представлені такими випадками: гострі ПМК перенесли 4 пацієнти I групи, 2 пацієнти II групи та 1 особа III групи. У 4 пацієнтів відзначалась енцефалопатія після повторних транзиторних ішемічних атак (ТІА) та 2 пацієнти перенесли мікроінсульт.

Таблиця 3.6 – Передопераційний неврологічний анамнез

Показник	I група (n=42)	II група (n=36)	III група (n=15)	Всього (n=93)	χ^2
Порушення мозкового кровообігу	4 (9,5%)	2 (5,5%)	1 (6,6%)	7 (7,5%)	0,642
В т.ч. транзиторна ішемічна атака	2 (4,7%)	2 (5,5%)	-	4 (4,3%)	0,368
В т.ч. мікроінсульт	1 (2,3%)	1 (2,7%)	-	2 (2,1%)	0,529

Разом з тим слід зазначити, що значущих відмінностей за частотою та характером ураження ЦНС в досліджуваних групах не спостерігалось.

Також були присутні й інші супутні захворювання, такі як ожиріння, яке відзначалося у 23 хворих (24,7%)/

Таким чином, наведена загальна характеристика пацієнтів, які увійшли в дослідження, свідчить про їх досить різноманітний вихідний стан з наявністю в багатьох випадках особливостей основної патології, супутньої кардіальної або іншої супутньої патології, які безпосередньо можуть впливати на результати хірургічного лікування хворих із поєднаною багатоклапанною та коронарною патологією.

3.2 Загальна характеристика хірургічних втручань

В усіх 93 пацієнтів були виконані одномоментні хірургічні втручання – корекція клапанних уражень та шунтування коронарних артерій (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Перелік хірургічних маніпуляцій у групах дослідження

Маніпуляції	I група (n=42)	II група (n=36)	III група (n=15)	Всього
Протез аортального клапана	39	34	14	87
Протез мітрального клапана	28	15	4	47
Протез ТК	1	-	-	1
Пластика МК опорним кільцем	12	13	9	34
Шовна пластика МК	2	8	6	12
АТК*	19	7	4	30
Видалення вегетацій АК	1	-	-	1
Вальвулотомія АК	-	1	-	1
Декальцифікація АК	2	-	-	
Пл кореня Ао	1	1	1	3
Пл ЛП (внутрішня)	5	2	-	7
Перев'язка вушка ЛП	22	17	8	47
Операція Morrow**	-	2	-	2
Ре ПАК***	1	2	-	3
Видалення тромбів з вушка ЛП	1	1	-	2

Примітка: *АТК - анулоплікація тристулкового клапана, **Операція Morrow – мієктомія, усунення субаортального стенозу, ***Ре ПАК – репротезування аортального клапана

Одномоментне протезування аортального та мітрального клапанів було проведено 38 (40,8%) пацієнтам із загальної (n=93) групи дослідження. Тільки одному пацієнту (1,7%) з усієї вибірки було виконано одномоментне протезування трьох клапанів. Всього було вшито 135 протезів клапанів серця - 87 протезів аортального клапана (93%) та 47 протезів мітрального клапана (50%). Використовувалися двостулкові протези St.Jude Medical Regent, ATS, On-X.

Опорних кілець в мітральну позицію було імплантовано 34 (ATS, St.Jude) (36%). Шовна пластика мітрального клапана була викона у 12 пацієнтів (13%) – напівкисетна пластика та пластика за Reed, Alfieri. Анулоплікація трикуспідального клапана за Амосовим-De Vega була проведена 30 особам (32%).

Маніпуляції на аортальному клапані, які не потребували його подальшого протезування розподілялися наступним чином: видалення вегетацій АК виконана одному пацієнту I групи (0,9%); вальвулотомія – також одному пацієнту II групи (0,9%); декальцифікація АК була проведена двом пацієнтам I групи (2,1%). Повторне протезування АК було проведено 3 пацієнтам (одному в I групі та двом в II групі). Пластика кореня аорти була виконана 3 пацієнтам (3,2%). Усунення субаортального стенозу (мієктомія) операція Mогgow була проведена 2 пацієнтам II групи (2,1%). Внутрішня шовна пластика лівого передсердя виконана 7 пацієнтам (7,6%). Прошивання та перев'язка вушка лівого передсердя проведена 47 пацієнтам всієї вибірки (50%), 2 пацієнтам було додатково проведено видалення тромбів з лівого передсердя (2,1%).

Усім пацієнтам було виконано пряму реваскуляризацію міокарда шляхом шунтування коронарних артерій. Структура втручань представлена в табл. 3.7. Загалом виконано 214 дистальних анастомозів. 196 (91%) з них були виконані з використанням аутовенозних трансплантатів та 18 – за допомогою лівої внутрішньої артерії (ЛВГА) (9%). Індекс реваскуляризації міокарда у всій досліджуваній групі склав 2,3. Секвенціальних анастомозів у всій виборці було виконано 31 (14%). Найчастіше шунтована артерія в дослідженні – ПМШГ ЛКА. Виконано 62 шунти (29%), 9 з яких з використанням ЛВГА (4,2%).

Таблиця 3.8 – Варіанти шунтів та коронарні артерії на яких проводилося шунтування

Шунтована артерія	I група (n=42)	II група (n=36)	III група (n=15)	Всього (n=93)
1	2	3	4	5
АКШ (велика підшкірна вена)	82	72	42	184
МКШ* (A.thoracica int. sin)	8	4	6	18
Секвенціальні анастомози	18	16	4	38
Права коронарна артерія	12	15	6	33
Задньолатеральна гілка	6	7	2	14

1	2	3	4	5
Задня міжшлуночкова гілка	14	10	10	34
Огинаюча гілка ЛКА	16	12	7	35
Гілка тупого краю ЛКА	10	7	3	20
a.intermedia ЛКА	4	3	2	9
Передня міжшлуночкова гілка ЛКА (в т.ч. артеріальні)	22 (7)	24 (5)	10 (6)	56 (18)
Діагональна гілка-1 ЛКА	6	6	1	13
Середня кількість шунтів	2,1±0.6	2,3±0.9	2,7±0.6	2,3

Примітка: *МКШ-мамарокоронарне шунтування

На рис. 3.1 представлено розподіл пацієнтів за кількістю шунтів. Більша частина (57 з 93) потребувала шунтування ≥ 2 коронарних артерій. Шунтування однієї коронарної артерії було виконано 36 пацієнтам (39%). Шунтування чотирьох КА виконано 7 пацієнтам (7%).

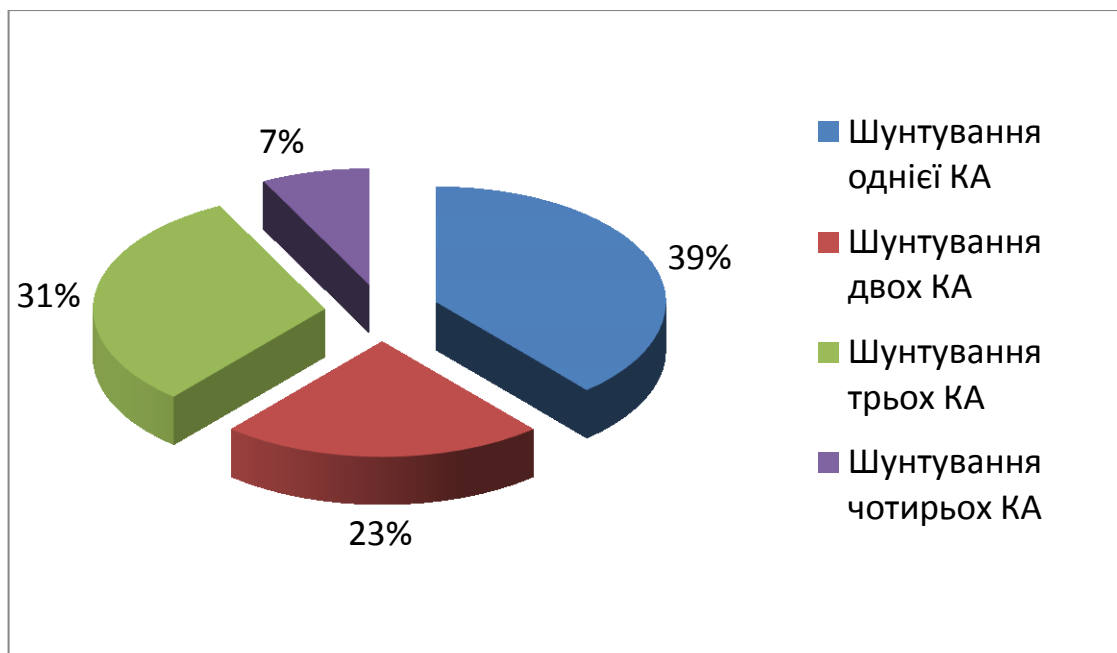


Рисунок 3.1 – Розподіл пацієнтів за кількістю шунтів

3.3 Інтраопераційний період

Забір аутовен проводили з однієї або двох нижніх кінцівок, залежно від кількості необхідних венозних трансплантатів (рис. 3.2). Доступ здійснювався послідовним розсіченням шкіри, підшкірної клітковини та

фасції великої підшкірної вени. Периферичні гілки виділялись, перев'язувалися або кліпувалися та відсікалися. Проксимальні частини гілок аутовени з метою запобігання перетяжці та деформації кондуїту акуратно та ретельно перев'язували. Після мобілізації вени проводили гідравлічну пробу з нагнітанням в її просвіт фізіологічного розчину кімнатної температури з додаванням гепарину (1000 ОД на 500 мл розчину) та аутокрові (30 мл).



Рисунок 3.2 – Підготовка трансплантата великої підшкірної вени

Пацієнтам виконували доступ до серця за стандартною методикою: поздовжня серединна стернотомія, яка забезпечувала оптимальний доступ до всіх відділів серця. Строго по серединній лінії скальпелем проводили розсічення шкіри в межах дерми від яремної ямки до мечоподібного відростка. Електрокоагулятором розсікали м'які тканини до окістя. Поздовжньо, по окістю, намічалась умовна лінія розрізу. Проводили мобілізацію грудини в ділянці яремної ямки. Розсікали апоневроз під мечоподібним відростком та проводили мобілізацію нижнього краю грудини. Стернотомію безпосередньо проводили за допомогою пилки Джиглі або стернотома. У всіх випадках виконували «вітрилоподібно» широку

перикардіотомію на рівні переходу передньої поверхні серця в діафрагмальну. Використання даного розтину полегшувало дислокацію серця для експозиції КА на бокових та задній стінках серця, а також дозволяло створити додатковий простір, необхідний для дислокації верхівки серця.

При виділенні ЛВГА ліва половина грудини відводилася вгору та вліво за допомогою стернального ретрактора. Мобілізацію розпочинали в третьому міжребер'ї, де вона покрита лише тонкою внутрішньогрудною фасцією, а також доступна для візуалізації та пальпації. ЛВГА виділялась до її гирла в проксимальному напрямку та дистально до біфуркації в області VI міжребер'я, де вона розділяється на *a. epigastrica superior* та *a. musculophrenica*. Гемостаз здійснювали за допомогою електрокоагулятора (ERBE, Німеччина) та кліпс. Особлива обережність приділялась при мобілізації артерії в ділянці гирла, де була небезпека пошкодження діафрагмального нерва та підключичної вени. Після внутрішньовенного введення 5 тис. ОД гепарину, артерія кліпувалась дистально та відсікалася. Потім в дистальний просвіт судини з метою зняття спазму вводився розчин папаверину (1:30). Після цього кліпували дистальний кінець ЛВГА, артерію укутували серветкою, змоченою теплим розчином папаверину для профілактики її спазмування та зберігали в ній до використання. Фінальним етапом підготовки трансплантата був контроль гемостазу трансплантата та ложа мамарної артерії.

При підготовці ЛВГА в основному дотримувалися техніки скелетизації (рис. 3.3). Це обумовлено тим, що в цьому випадку досягається її максимальна довжина, що особливо важливо при комбінованих багатоклапанних вадах, при яких є значна гіпертрофія лівого шлуночка та збільшення розмірів серця.

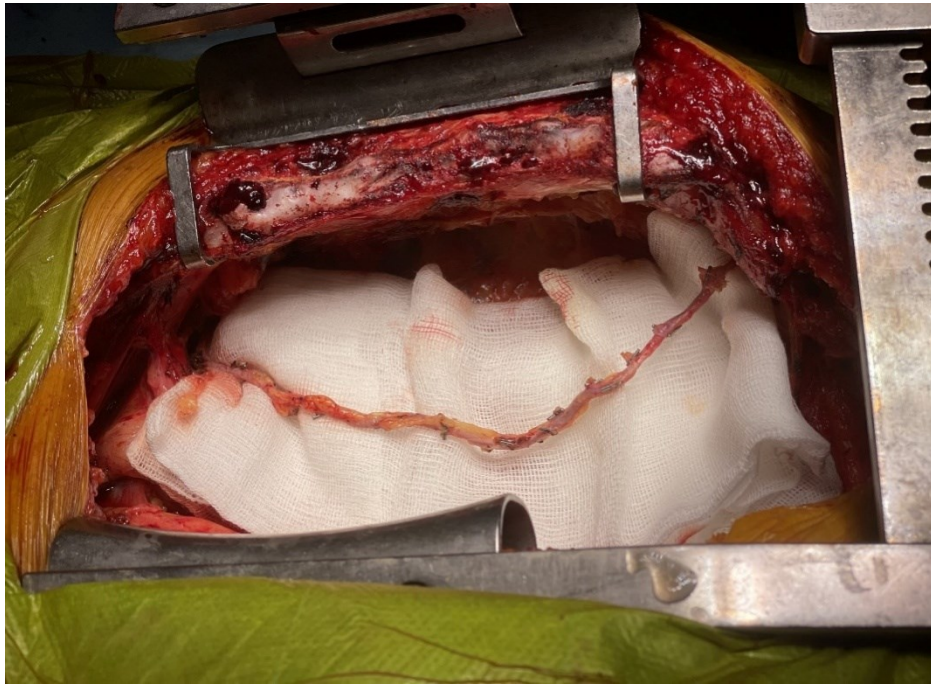


Рисунок 3.3 – Виділення лівої внутрішньої грудної артерії

Причинами відмови від використання ЛВГА були: пошкодження в процесі мобілізації або підготовки, атеросклеротичні зміни, недостатній діаметр або довжина та недостатній кровотік по трансплантату.

Тракційні шви на перикард накладали біля нижньої порожнистої вени та біля лівих легеневих вен, що не заважає установці стабілізатора. Якщо планувалось анастомозування тільки на ПМШГ, шви-трималки накладали на перикард над лівим діафрагмальним нервом. Якщо була необхідна експозиція діагональної гілки та гілок артерій тупого краю, ми переводили тракційні шви вліво з одночасним поворотом операційного стола вправо та розташуванням хворого у положення Тренделенбурга. Для експонування гілок правої коронарної артерії всі тримачі підтягували каудально.

Як було зазначено в підрозділі 2.1, розподіл пацієнтів на групи спостереження ґрунтувався на використанні тактичних підходів та послідовності виконання хірургічних маніпуляцій.

У I та II групах всі хірургічні маніпуляції проводилися в умовах кардіоплегічної зупинки серця після перетискання аорти, а в III групі спостереження (n=15) – реваскуляризації міокарда на працюючому серці.

В I досліджуваній групі (n=42) використовувалась хірургічна послідовність, коли після анте- і ретроградного введення розчину виконувалась корекція клапанів і тільки після цього накладались дистальні анастомози та в ці шунти вводили кардіоплегічний розчин. Анастомози на аорту накладали після зняття з неї затискача та відновлення роботи серця.

В II групі (n=36) введення кардіоплегічного розчину здійснювали після перетискання аорти та аортотомії в гирла коронарних артерій та ретроградно, потім в послідовно накладені шунти, після чого виконували корекцію клапанних вад.

В III групі дослідження (n=15) реваскуляризація міокарда передбачала виділення внутрішньої грудної артерії (ВГА) з паралельною підготовкою венозних трансплантатів, та у частини хворих (n=6) виконувалось підшивання шунтів до аорти. Першою чергою шунтували колатеризовані КА (частіше це субоклюзовані КА, перфузія по яких здійснювалася через колатералі з басейну іншої КА). Залежно від гемодинамічної ситуації під час операції приймали рішення шунтування КА проводити повністю без ШК (n=13), або на паралельній перфузії (n=2). У двох випадках була проведена конверсія на допоміжний штучний кровообіг через нестабільну гемодинаміку й частина анастомозів була виконана на паралельній перфузії (без кардіоплегічної зупинки). При проведенні КШ на паралельній перфузії, враховуючи недостатність мітрального клапана, низьку скоротливість та дилатацію, обов'язково проводили пасивне дренажування ЛШ через праву легеневу вену.

Техніка коронарного шунтування «of-rump» (на працюючому серці), що використовувалася в III групі дослідження, мала певні особливості.

Після розкриття перикарда накладалися шви-трималки над лівим діафрагмальним нервом для експозиції ПМШГ ЛКА. Наступний етап передбачав накладання проксимальних анастомозів аутовенозних шунтів з аортою. Для цього спочатку пристінково відтискали висхідну аорту на 2/3 її

діаметра та формували отвори діаметром 4-5 мм за допомогою аортального викушувача відповідно до кількості анастомозів. З метою запобігання матеріальній емболії, отвори промивали ізотонічним розчином натрію хлориду. Анастомози аутовенозних шунтів з аортою виконували ниткою «prolen 6.0» з двома голками 13 мм. Для експозиції ПКА та ОГ ЛКА накладали тракційні шви біля нижньої порожнистої вени та лівих легеневих вен.

Для стабілізації міокарда використовували стабілізатори «Geister» (Німеччина), та систему стабілізації серця «Octopus», а також «StarFisch» (рис. 3.4). У випадках коли експозицію серця проводили за допомогою системи «StarFisch», тракційні шви не накладалися. Стабілізатор фіксували до ранорозширювача та розташовували залежно від місця запланованого анастомозу. Епікард над коронарною артерією в місці запланованого анастомозу відсепарували та підводили силіконові нитки на тупій голці (etiloop) під коронарну артерію дистальніше та проксимальніше від місця анастомозу. Кінці силіконових ниток фіксувалися затискачами типу «москіт». Далі проводили розсічення стінки КА за допомогою скальпеля № 11 або офтальмологічного леза. Після цього одразу затягували силіконові нитки та розсікали стінку артерії коронарними ножицями в дистальному та проксимальному напрямку. Дистальні анастомози накладали під контролем збільшувальної оптики (x 2.5-3.5) за типом «кінець-в-бік» або секвенціальними шунтами за типом «бік-в-бік» безперервним швом (8/0 для артеріальних кондуїтів, 7/0 – для аутовенозних). Для кращої візуалізації застосовували іригацію операційного поля теплим фізіологічним розчином безпосередньо в зону анастомозу.

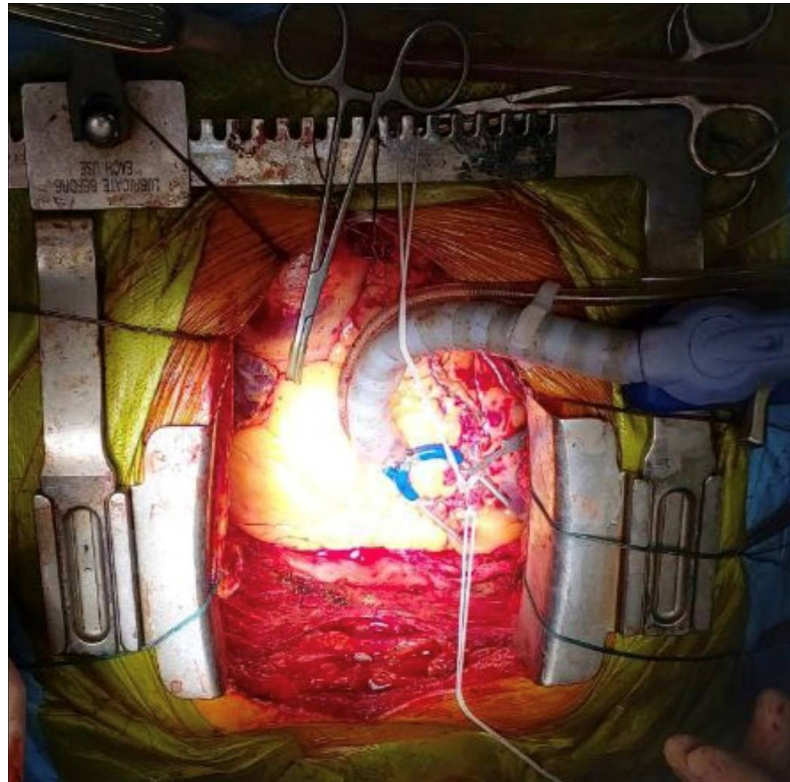


Рисунок 3.4 – Коронарне шунтування «off-pump», система стабілізації міокарда (ІІІ група)

На початковому етапі виконання роботи при коронарному шунтуванні, в поєднанні з багатоклапанним ураженням, одразу накладали проксимальні анастомози ($n=6$). Надалі, враховуючи технічну складність виконання аортокоронарного шунтування на працюючому серці в поєднанні з подальшою корекцією багатоклапанної патології на кардіоплегії, а саме незручність здійснення аортотомії та маніпуляцій на аортальному клапані в той час, коли на аорту вже накладені проксимальні анастомози шунтів, тактична послідовність була змінена. У 9 пацієнтів групи шунтування КА розпочинали з дистальних анастомозів, уникаючи етапу їх попереднього підшивання до аорти.

Також особливістю тактики хірургічного лікування пацієнтів ІІІ групи було те, що на етапі розтину аорти для корекції клапанів серця кардіopleгічний розчин вводився не лише в гирла КА та в коронарний синус, а й в шунти, що підшиті на попередньому етапі. Після охолодження хворого до температури 28-30°C перетискали аорту, здійснювали аортотомію та

вводили кардіоплегічний розчин в гирло КА, в шунти та ретроградно в коронарний синус, виконувалась хірургічна корекція клапанної патології серця. Додаткове введення кардіоплегічного розчину залежало від тривалості перетискання аорти.

Основний етап хірургічного втручання виконувався в умовах повного штучного кровообігу. Винятком були пацієнти III групи, яким етап шунтування КА виконували на працюючому серці (в тому числі двом пацієнтам, яким шунтування виконували на працюючому серці в умовах паралельної перфузії). Для ШК використовувалися апарати «Stockert» (Німеччина). Після поздовжньої серединної стернотомії та розсічення перикарда проводили канюляцію висхідної аорти та роздільну бікавальну канюляцію верхньої та нижньої порожнистих вен. Дренування лівого шлуночка здійснювали через верхню праву легеневу вену (рис. 3.5).

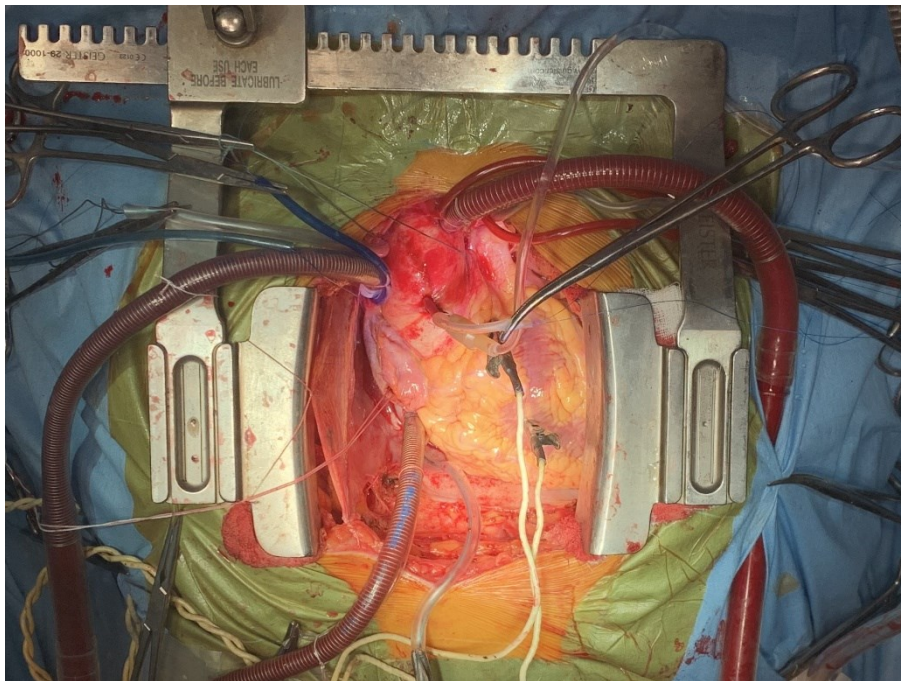


Рисунок 3.5 – Підключення АШК

Після початку ШК проводилася штучна фібриляція, після чого аорта перетискалася. Після перетискання аорти одразу виконували аортотомію та праву атріотомію та розпочинали селективну антеградну кардіоплегію в гирло коронарних артерій. Якість та характер проходження кардіоплегічного

розчину оцінювали візуально по витіканню кардіоплегічного розчину через коронарний синус. При ретроградному введенні кардіоплегічного розчину фіксацію канюлі в коронарному синусі виконували за допомогою кисетного шва, що забезпечувало повноту надходження розчину в коронарне русло. При цьому контроль проходження кардіоплегічного розчину через судини серця контролювали по витіканню останнього через гирла КА. Відпрацьований розчин аспірували назовні, запобігаючи потраплянню кардіоплегії в загальне кров'яне русло. Дистальне шунтування КА в II групі спостереження виконували по завершенні кардіоплегії, а в I та III групах – безпосередньо перед ревізією клапанів та їх корекцією.

При корекції клапанів першим етапом проводили висічення ураженого аортального клапана з ретельною декальцифікацією (рис. 3.6). З метою профілактики матеріальної емболії (фрагментами кальцію) в більшості випадків до висічення клапана в порожнину лівого шлуночка поміщалась змочена у фізіологічному розчині серветка, попередньо прошита та фіксована затискачем до операційного обкладу. Після висічення аортального клапана бралися до ревізії та корекції мітрального клапана.

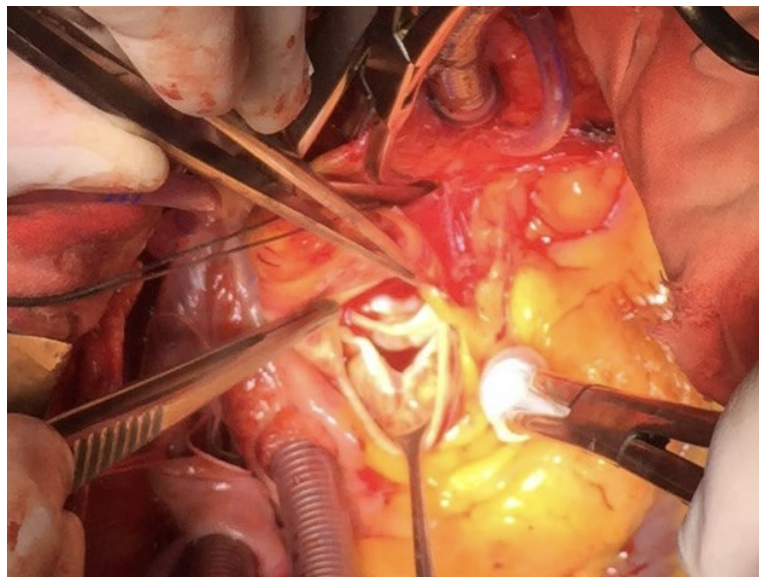


Рисунок 3.6 – Висічення ураженого аортального клапана

При протезуванні ураженого мітрального клапана висічення стулок завжди проводилося з частковим збереженням хордального апарата та

сосочкових м'язів, що забезпечувало покращення функції лівого шлуночка після заміни клапана, як у ранньому, так і у віддаленому післяопераційному періоді. Мітральний клапан відокремлювали від фіброзного кільця за допомогою скальпеля та ножиць, починаючи з передньої стулки та продовжуючи навколо задньої стулки. Приблизно 2 мм тканини залишали на кільці. Тільки після корекції мітрального клапана проводили імплантацію аортального протеза. За можливості виконували клапанзберігаючу корекцію мітрального клапана імплантацією опорного кільця (рис. 3.7).

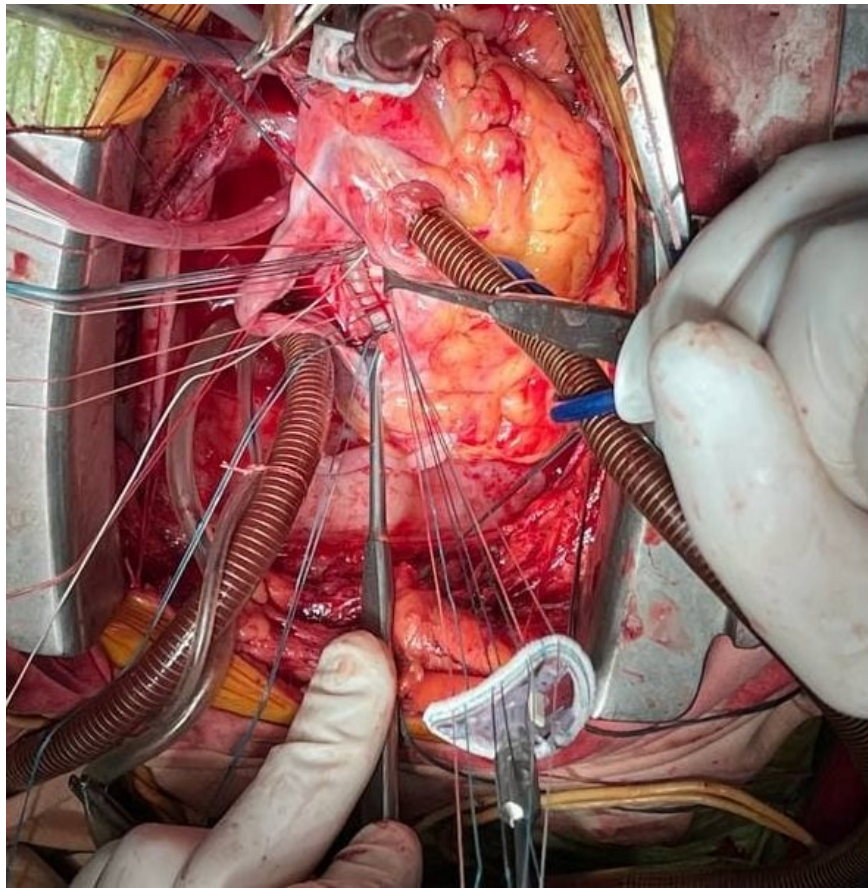


Рисунок 3.7 – Імплантація опорного кільця мітрального клапана

При імплантації аортального протеза накладали 3 П-подібних шви по комісурах і потім решту П-подібних швів по фіброзному кільцю (etibond, ticrone 2.0). При гіоплазії або пошкодженні фіброзного кільця використовували П-подібні шви з тефлоновими прокладками. В усіх випадках імплантація протеза здійснювалася в інтраанулярну позицію. Дворядним швом «Prolen 5.0» проводили ушивання аортотомного розрізу.

Після герметизації камер серця в I групі дослідження розпочинали накладання дистальних анастомозів (рис. 3.8). З метою контролю прохідності накладених анастомозів, контролю їх герметичності, а також додаткового захисту міокарда, в послідовно накладені шунти вводили по 100 мл кардіоплегічного розчину в кожен шунт.

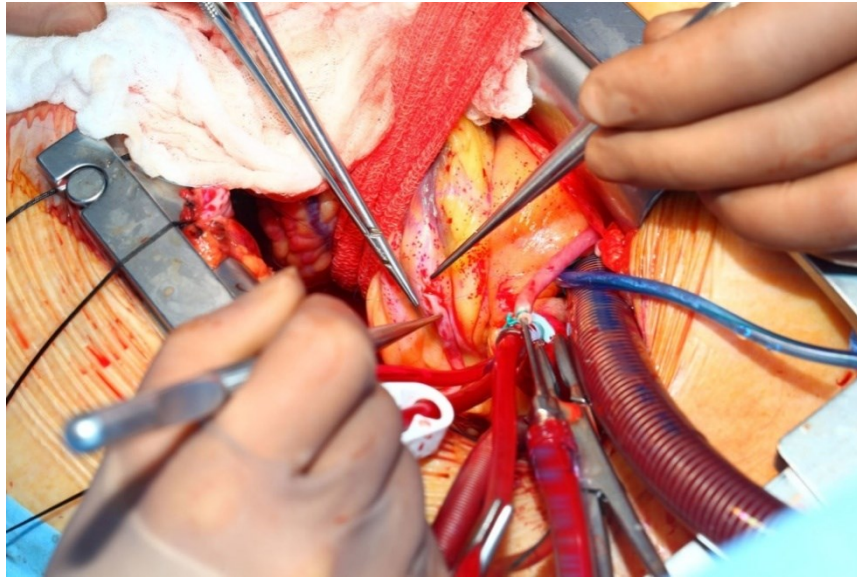


Рисунок 3.8 – Накладання дистальних анастомозів в умовах кардіоплегії

По завершенні всіх маніпуляцій на серці проводили герметизацію камер серця, профілактику повітряної емболії. Після чого знімали затискач з аорти, що означало завершення часу ішемії. Потім проводили відновлення серцевої діяльності шляхом дефібриляції. Після цього виконували підшивання проксимальних кінців аутовенозних шунтів з аортою (I та II досліджувані групи), а також у частини (n=9) пацієнтів III групи.

Після зігрівання пацієнта до нормальної температури тіла відключали АШК. Підшивали 2 електроди для електрокардіостимуляції до правого шлуночка. Поліхлорвінілові дренажі поміщали в порожнину перикарда та ретростернально. Пошарово ушивали післяопераційну рану.

Результати показників тривалості штучного кровообігу, часу ішемії та загальної тривалості хірургічного втручання узагальнені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9 – Тривалість етапів хірургічного втручання в групах (n=93)

Показник	Група I (n=42)	Група II (n=36)	Група III (n=15)	p між групами		
				I та II	I та III	II та III
Загальна тривалість операції	440,2±240,2	436,3±94,6	476,4±121,3	0,467	0,313	0,140
Тривалість ШК (хвилин)	279,3±69,8	268,4±64,2	179,2±38,9	0,242	0,001	0,001
Час перетискання аорти (хвилин)	190,3±47,5	183,4±44,6	132,2±22,4	0,276	0,001	0,001

Примітка: I група – тривалість операції max 600 хв, min 360 хв; II група – max 720 хв, min 300 хв, III група – max 840 хв, min 275 хв

Як видно з наведених у таблиці даних, хірургічне лікування вимагало досить тривалого часу самої операції, що пояснюється технічними складнощами та об'ємом хірургічного втручання. Середнє значення тривалості ШК для пацієнтів I групи склало 279,3±69,8 хв, а час перетискання аорти – 190,3±47,5 хв. В II групі ці показники статистично значуще не відрізнялися від I групи, проте значно перевищували аналогічні в III групі. В III групі дослідження був зареєстрований найменший час тривалості штучного кровообігу та найкоротший час перетискання аорти в порівнянні з I (p=0,001) та II (p=0,001) групами, що зумовлено виконанням частини основного етапу – коронарного шунтування на працюючому серці. Також на час ШК в III групі вплинуло те, що двом пацієнтам шунтування було виконане на паралельній перфузії.

3.4 Особливості захисту міокарда в групах спостереження

Інтраопераційний захист міокарда здійснювався за допомогою фармакохолодової кристалоїдної кардіоплегії (розчин Бредшнайдера). Після аортотомії, коронарні канюлі вводили в гирла коронарних судин, а ретроградну – в коронарний синус.

При операціях багатоклапанної корекції в поєднанні з АКШ після перетискання аорти та аортотомії в гирла коронарних артерій встановлювалися аортальні канюлі фірми Medtronic (високопоточні канюлі для гирл коронарних артерій DLP). По них нагнітали кардіоплегічний розчин з об'ємною швидкістю 230-250 мл/хв, що дозволяло підтримувати тиск в коронарних артеріях на рівні 80-100 мм рт.ст. (рис. 3.9).

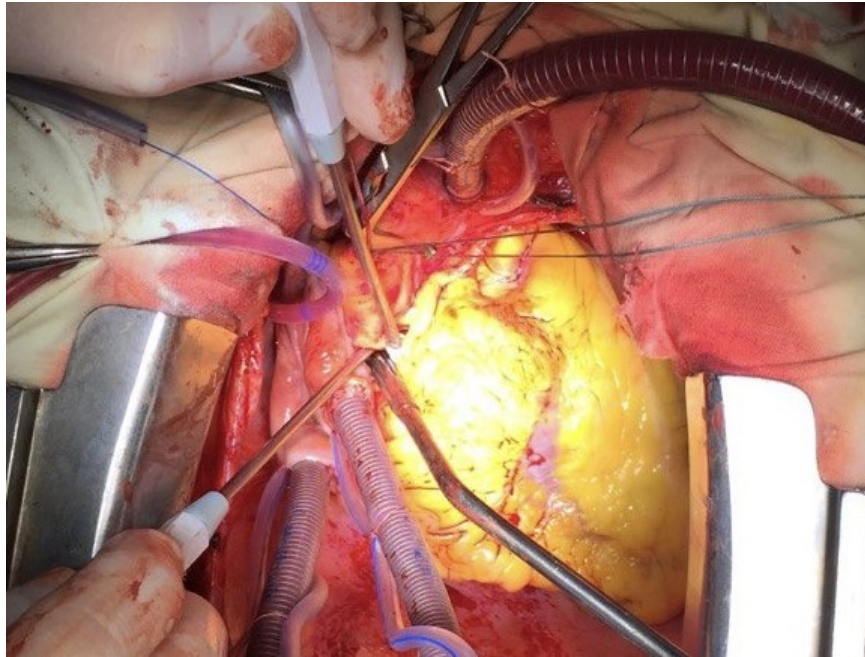


Рисунок 3.9 – Антеградна селективна кардіоплегія в гирла коронарних артерій

Ретроградна кардіоплегія виконувалася через коронарний синус за допомогою канюлі фірми Medtronic (силіконові канюлі DLP для ретроградної кардіоплегії) (рис. 3.10). Ретроградна кардіоплегія забезпечувала більш рівномірне розподілення кардіоплегічного розчину в судинному руслі та, відповідно, рівномірне охолодження міокарда, підвищуючи надійність захисту міокарда. Тиск при нагнітанні в магістралі коронарного синуса був в межах 30-40 мм рт.ст. Орієнтовний об'єм нагнітання – 10-15 мл/кг маси тіла. Швидкість нагнітання – 200-250 мл/хв. Ретроградна кардіоплегія була пріоритетніша при звуженнях коронарних артерій, злуках в перикарді та в

інших випадках, коли не було впевненості, що антеградна кардіоплегія буде достатньо ефективною.

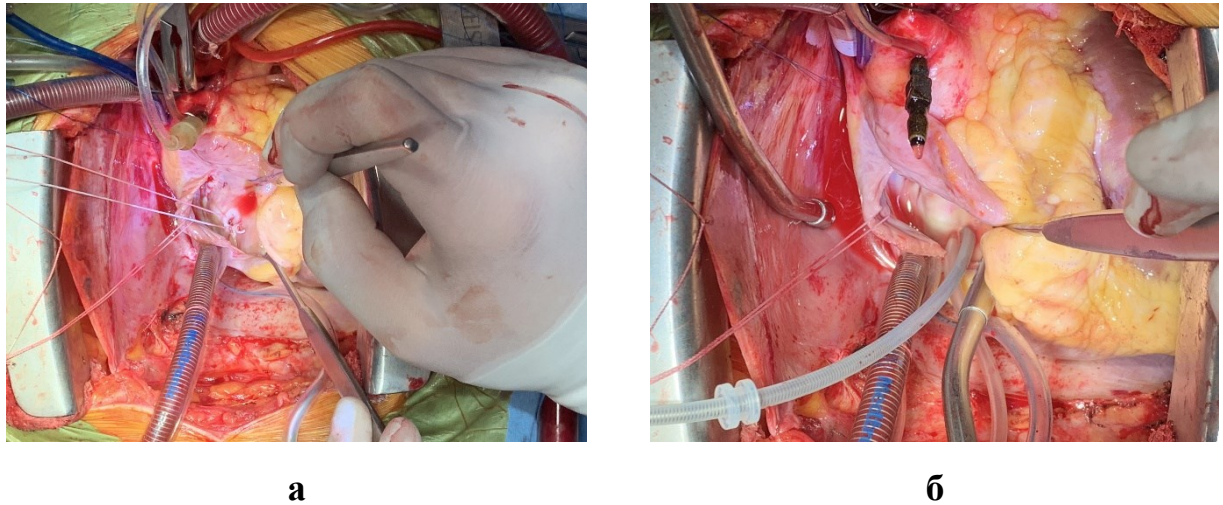


Рисунок 3.10 – Ретроградна кардіоплегія в коронарний синус:
а - кисетний шов на коронарному синусі для підвищення ефективності протікання кардіоплегічного розчину; **б** - силіконова канюля для ретроградної кардіоплегії

Орієнтовний об'єм першого нагнітання становив 15-30 мл/кг маси тіла. Час нагнітання кардіоплегічного розчину після зупинки серця був не менше ніж 8 хв. При роздільному нагнітанні в гирло правої коронарної артерії вводиться 1/3 заданого об'єму, в ліву – 2/3 об'єму. У випадку анте-ретроградного введення розчину, 1/3-1/2 всього об'єму нагнітається антеградно, решта об'єму – ретроградно (в коронарний синус). Температура кардіоплегічного розчину підтримувалася в межах 4-6°C. Додатково використовувалося зовнішнє охолодження серця «крижаними крихтами» із замороженого фізіологічного розчину. Хірург контролював рівномірність розслаблення міокарда.

Критерієм адекватного проведення кардіоплегії вважали відсутність електричної активності міокарда за даними ЕКГ через 20 хв після інфузії розчину.

Під час проведення кардіоплегічного захисту міокарда лівий шлуночок активно дренивали для запобігання його перерозтягненню. Одночасно

проводили контроль перфузійного тиску для запобігання випадковому перетисканню артеріальної канюлі або інших порушень кровообігу в умовах ШК внаслідок деформації анатомічних структур при перетисканні аорти та маніпуляцій з серцем. Цільові значення виконання кардіоплегії у дорослих узагальнені в табл. 3.10.

Таблиця 3.10 – Умови проведення кардіоплегії

Показник	Цільові значення
Тиск у корені аорти (при антеградній кардіоплегії)	70 мм рт.ст.
Тиск в коронарному синусі (при ретроградній кардіоплегії)	30-40 мм рт.ст
Об'єм розчину при першому прокачуванні	20 мл/кг
Об'єм розчину при повторному прокачуванні	10 мл/кг

В період між прокачуваннями кардіоплегічного розчину візуально контролювали відсутність механічної діяльності міокарда шлуночків та передсердь. Одночасно проводили ЕКГ контроль відсутності електричної активності міокарда. При появі ознак електричної та/або механічної активності міокарда (5 спостережень) проводили додаткове прокачування кардіоплегічного розчину.

3.5 Післяопераційний період

Після завершення операції хворі для подальшого лікування переводилися у відділення реанімації та інтенсивної терапії.

У частини пацієнтів були зареєстровані ознаки гострої серцевої недостатності. Ступінь вираженості серцевої недостатності оцінювалась за рівнем інотропної підтримки необхідної для забезпечення адекватного рівня гемодинаміки після відключення ШК та закінчення операції, керуючись критеріями класифікації ESC Committee for Practice Guidelines (2010): ≤ 3 мкг/кг/хв – мала ренальна доза; 3-5 мкг/кг/хв – середня, позитивний інотропний ефект; ≥ 6 мкг/кг/хв – велика, що має позитивний вазопресорний ефект. Дози інотропної підтримки наведені в табл. 3.11.

Таблиця 3.11 – Дози інотропної підтримки (допамін) при доставленні пацієнтів до відділення реанімації

Доза інотропної підтримки (допамін)	Група I (n=42)	Група II (n=36)	Група III (n=15)
< 3 мкг/кг/хв	8 (19%)	7 (19,4%)	6 (40%)
3-5 мкг/кг/хв	20 (47,6%)	17 (47,3)	5 (33,4%)
> 6 мкг/кг/хв	14 (33,4%)	12 (33,3%)	4 (26,6%)

Як видно з даних наведеної таблиці, всі пацієнти після завершення основного етапу операції потребували інотропної підтримки. Встановлено, що найбільш часта реєстрація великих доз міметиків була в I та II групах дослідження, та найменша реєстрація мінімальних доз - в III досліджуваній групі.

При аналізі змін рівня інотропної підтримки у пацієнтів в післяопераційному періоді встановлено, що у пацієнтів I та II груп були зареєстровані найбільші дози міметиків. В III групі середні дози міметиків були приблизно на 20% нижче від показників I та II груп, що було статистично значуще (табл. 3.12). На другу добу післяопераційного періоду спостерігалось зниження доз інотропної підтримки в усіх групах, що свідчило про відновлення транзиторних порушень функції міокарда. В III групі було зареєстровано суттєве зниження середніх доз симпатоміметиків. На другу добу воно становило 28% від вихідного рівня, в порівнянні з 21% зниження в II групі та 16% в I групі. У пацієнтів I досліджуваної групи була зареєстрована найбільша середня доза симпатоміметиків, що свідчить про більшу частоту розвитку важких ступенів гострої серцевої недостатності.

Таблиця 3.12 – Дози інотропної підтримки (дофамін, мкг/кг/хв)

Показник	Група I (n=42)	Група II (n=36)	Група III (n=15)	<i>p</i> між групами		
				I та II	I та III	II та III
1 доба	5,6±2,4	5,2±2,1	3,6±1,9	0,247	0,007	0,016
2 доба	4,7±2,1	4,1±2,2	2,6±0,9	0,145	0,001	0,018
3-7 доба	4,1±1,9	3,7±1,8	1,9±0,5	0,198	0,001	0,001

Динаміка маркерів пошкодження міокарда була проаналізована в ранньому післяопераційному періоді. Ступінь пошкодження міокарда оцінювали за рівнем активності ферментів в сироватці крові через 12-14 год після операції в порівнянні з їх референтними значеннями у пацієнтів після кардіохірургічних втручань – протезування клапанів серця (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Динаміка рівня маркерів пошкодження міокарда в досліджуваних групах (Од/л)

Показник	Референтні значення після кардіохірургічних втручань	Значення			<i>p</i> між групами		
		Група I (n=42)	Група II (n=36)	Група III (n=15)	I та II	I та III	II та III
МВ-КФК	30-60 (90 при ПК)	110,2±80,3	99,8±71,7	80±54,3	0,298	0,120	0,203
Загальна КФК	90- 900	2034,1±682,3	1901,1±663,2	1804±591	0,222	0,159	0,336
ЛДГ	420-1200	597,3±157,6	599,7±140,8	634,6±240,3	0,472	0,280	0,293
АСТ	6-120	122±60,2	112,7±56,5	101,1±54,7	0,269	0,154	0,282
АЛТ	6-60	52,2±28,4	47,4±27,5	44,7±21,6	0,253	0,208	0,386

Як видно з даних наведеної таблиці, у пацієнтів досліджуваних груп рівень загальної КФК та МВ-КФК суттєво перевищував референтні значення цих показників після кардіохірургічних втручань. Рівень АЛТ, АСТ, ЛДГ у більшості пацієнтів залишалися в межах референтних значень. Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей за кожним окремим маркером пошкодження між групами дослідження, підвищення рівня ферментів було більше виражено в групах I та II.

Час, протягом якого пацієнт перебував на штучній вентиляції легень, ми розглядали як інтегральний показник, що характеризував клінічний стан пацієнтів. Найтриваліша штучна вентиляція легень (220 год) була зареєстрована в I групі, найкороткотриваліша в цій же групі – 3 год. В II групі найдовшестрокова вентиляція була 160 год. Тривала штучна вентиляція обумовила необхідність трахеостоми у 2 пацієнтів I групи та 1 пацієнта II групи. В III групі час штучної вентиляції легень був майже вдвічі менший

порівняно з I групою (p між групами I та II – 0,012, групами I та III – 0,001, групами II та III – 0,015).

Серцева недостатність, в тому числі летальна, яка розвинулась в ранньому післяопераційному періоді була розцінена нами як основний прояв неадекватного захисту міокарда. Кардіальні ускладнення раннього післяопераційного періоду узагальнені в табл. 3.14.

Таблиця 3.14 – Кардіальні ускладнення раннього післяопераційного періоду (n=93)

Показник	Група I (n=42)	Група II (n=36)	Група III (n=15)	Всього (n=93)
ГСН II-III	35 (83,3%)	29 (80,5%)	9 (60%)	73 (78,4%)
П/о інфаркт міокарда	2 (4,7%)	1 (2,7%)	-	3 (3,2%)
Використання ВАБК	2 (4,7%)	1 (2,7%)	-	3 (2,1%)
в.т.ч. летальна СН	3 (7,1%)	3 (8,3%)	-	6 (6,4%)
Порушення ритму серця	33 (78,5%)	25 (69,4%)	8 (53,3%)	66 (70,9%)

Як видно з даних табл. 3.14 в III групі спостереження була найнижча частота реєстрації кардіальних ускладнень. Це дозволяє зробити висновок, що запропонована нова методика захисту міокарда в III групі була ефективнішою за методики захисту міокарда в I та II групах.

Післяопераційний інфаркт міокарда було зареєстровано у 3 пацієнтів – у двох пацієнтів I групи та у одного пацієнта II групи, що підтверджено підвищенням рівня біохімічних маркерів (табл. 3.13). Внутрішньоаортальна балонна контрпульсація (ВАБК) була застосована у 2 осіб I групи та у 1 пацієнта II групи.

Серед порушень з боку серцевої системи особливе місце посідали порушення ритму серця. Як видно з даних таблиці 3.15, найбільша частота реєстрації порушень ритму серця була зареєстрована в I групі спостереження. Незворотна фібриляція шлуночків була зареєстрована у 3 пацієнтів I групи та

3 пацієнтів II групи. III група характеризувалася найменшою частотою виникнення порушень ритму серця в післяопераційному періоді.

Таблиця 3.15 – Порушення ритму серця в ранньому післяопераційному періоді

Показник	Група I (n=42)	Група II (n=36)	Група III (n=15)	Всього (n=93)
Порушення ритму відсутні	9	11	7	27
Поодинокі екстрасистоли, блокада I ст, порушення провідності	23	18	7	48
Часті екстрасистоли, блокада II ст., тріпотіння передсердь	7	4	1	12
Миготлива аритмія, фібриляція щлуночків	3	3	-	6

Найчисленнішою за кількістю була група ускладнень, що характеризувала ушкодження міокарда й могла свідчити про адекватність його інтраопераційного захисту. Як видно із представлених в табл. 3.15 та 3.16 даних, найчастіше кардіальні ускладнення спостерігались у пацієнтів I групи.

Ранній післяопераційний період у низки хворих був ускладнений розвитком післяопераційних розладів з боку нервової, легеневої систем, нирок та печінки. Найбільш значущі випадки узагальнені в табл. 3.16.

Таблиця 3.16 –Післяопераційні ускладнення (n=93)

Показник	Група I (n=42)	Група II (n=36)	Група III (n=15)	Всього (n=93)	
1	2	3	4	5	
ГПМК	4 (9,5%)	2 (5,5%)	-	6 (6,4%)	
Післяопераційні кровотечі, (в т.ч., реторакотомія)	2 (4,7%)	2 (5,5%)	1 (6,6%)	5 (5,3%)	
Легеневі ускладнення	Пневмонія	3 (7,1%)	2 (5,5%)	1 (6,6%)	6 (6,4%)
	Пневмоторакс	-	-	1 (6,6%)	1 (1,07%)
	РДС	-	1 (2,7%)	-	1 (1,07%)
	Трахеостома	2 (2,3%)	1 (2,7%)	-	3 (3,2%)
Гнійно-септичні ускладнення	Інфекційне запалення підшкірної клітковини	5 (11,9%)	3 (8,3%)	1(6,6%)	9 (9,6%)
	Нагноєння грудини	1 (2,3%)	1 (2,7)%	1 (6,6%)	3 (3,2%)
	Сепсис	1(2,3%)	-	-	1 (1,07%)

	1	2	3	4	5
Поліорганна недостатність	Гостра ниркова недостатність	6 (14,2%)	4 (11,1%)	1 (6,6%)	11 (11,8%)
	Гостра печінкова недостатність	7 (16,6%)	4 (11,1%)	-	11 (11,8%)
	Поліорганна недостатність	3 (7,1%)	2 (5,5%)	-	5 (5,3%)
Інші ускладнення	Краш-синдром (ампутація н/к)	1 (2,3%)	-	-	1 (1,07%)
	Тромбоз мезентеріальних судин + інфаркт селезінки	1 (2,3%)	-	-	1 (1,07%)

Порушення мозкового кровообігу було зареєстровано у 6 пацієнтів (6,4%) – у 4 пацієнтів I групи (9,5%) (внаслідок цього ускладнення один летальний випадок) та у 2 пацієнтів II групи (5,5%).

Післяопераційна кровотеча, яка вимагала повторної реторакотомії та ревізії перикарда була зареєстрована у 5 пацієнтів. Як наслідок цим пацієнтам була проведена масивна гемотрансфузія компонентами крові. Це могло бути пусковою ланкою, що призвело до розвитку ниркової та/або печінкової недостатності. На тлі масивної гемотрансфузії у 11 пацієнтів розвинулась ниркова недостатність, та в 11 випадках – печінкова. Гнійно-септичні ускладнення були зареєстровані в 5 випадках. Їх розвиток відбувся на тлі ГСН, тривалої вентиляції легень та розвитку поліорганної недостатності.

У низки хворих в ранньому післяопераційному періоді зареєстровані ускладнення з боку легеневої системи. Факторами, що сприяли їх виникненню були тривала вентиляція, похідні порушення імунітету з бактеріальним ендокардитом, масивні гемотрансфузії. В 6 випадках розвинулася пневмонія. В 1 випадку був зареєстрований респіраторний дистрес-синдром на тлі масивної гемотрансфузії та в 1 випадку пневмоторакс у зв'язку з ятрогенним пошкодженням. В 3 випадках для покращення якості догляду за трахеєю в післяопераційному періоді була виконана трахеостомія.

У одного пацієнта на тлі ГСН та проведення внутрішньоаортальної балонної контрпульсації виникло порушення цілісності балона

контрпульсатора. В одному випадку відзначали тромбоз мезентеріальних судин внаслідок розриву нестабільної бляшки верхньої мезентеріальної артерії, що призвело до некротичного ентероколіту. У цього пацієнта також було зареєстровано масивний інфаркт селезінки.

Отже, зниження частоти розвитку ускладнень, які виникли в післяопераційному періоді й призвели до смерті пацієнтів в групі III з запропонованою методикою захисту міокарда, можуть бути пов'язані безпосередньо з його якістю.

Серед 93 пацієнтів, що були включені у дослідження, було зареєстровано 6 летальних випадків (6,4%).

В 4 випадках провідною причиною, що виникла одразу після завершення основного етапу операції, була гостра серцева недостатність, в тому числі у 3 осіб I групи (іст. хв. 2691/2016, 5583/2016, 2339/2017), у 1 пацієнта II групи (іст. хв. 4662/2016). Характерною особливістю хірургічного втручання у цих хворих були технічні складності. Це зумовило тривалий ішемічний час: 346, 303, 327, 247 хв та загальну тривалість штучного кровообігу: 480, 377, 391 та 368 хв. В трьох випадках пацієнтам було виконано шунтування коронарних артерій з протезуванням аортального та мітрального клапанів та анулоплікацію тристулкового клапана. У четвертому випадку після виконання АКШ та протезування двох клапанів виникла кровотеча, що вимагала повторного запуску апарата штучного кровообігу та масивного переливання препаратів крові. У двох випадках з чотирьох зазначених проводили ВАБК, що не мало очікуваного ефекту. Внаслідок вираженої серцевої недостатності, на 4, 7 добу померли два пацієнти. Ще два пацієнти - внаслідок вираженої дихальної та поліорганної недостатності.

У двох випадках (II група, іст. хв. 3714/2017, 2239/2017) головною причиною смерті були гнійно-септичні ускладнення у пацієнтів, що були оперовані на тлі інфекційного ендокардиту. В одному випадку на 14 добу після операції у зв'язку з розвитком сепсису та септичного шоку хворий був переведений до відділення реанімації, де на 28 добу загинув внаслідок

поліорганної недостатності. У другого пацієнта смерть наступила на 2 добу після операції від септичного шоку, синдрому поліорганної недостатності, гострої серцевої недостатності, гострої дихальної недостатності та набряку мозку.

Інтегральним показником, що характеризує післяопераційний перебіг, вважали час, який пацієнти потребували для лікування в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії (табл. 3.17). Найтриваліше перебування пацієнтів у відділенні реанімації було зареєстроване в II досліджуваній групі та склало 53 доби. Найкоротше – у пацієнтів III групи – 2 доби. Між I та II групами середні показники тривалості перебування у ВРІТ не мали статистично значущих відмінностей ($p=0,457$). Порівняння тривалості перебування у ВРІТ III групи з I та II групами показало значну перевагу цього показника саме у пацієнтів останніх двох груп ($p=0,05$) (табл. 3.17).

Таблиця 3.17 - Тривалість перебування у ВРІТ та перебування в стаціонарі (діб)

Тривалість перебування (діб)	Група I (n=42)	Група II (n=36)	Група III (n=15)	Всього (n=93)
ВРІТ	7,07±3,8	7,04±3,2	5,07±3,3	6,7±3,5
Стаціонар	25,5±9,2	24,1±8,1	23,8±8,2	24,9±8,7

Узагальнюючи особливості періопераційного періоду встановлено, що тривалість перебування в стаціонарі у всіх досліджуваних групах була приблизно однаковою (табл. 3.17). За показником тривалості перебування в стаціонарі вірогідних відмінностей не зареєстровано. Це обумовлено тривалим лікуванням інфекційних ускладнень, (табл. 3.16). Загальний час перебування в стаціонарі становив 10, 11 та 8 діб в I, II та III групах дослідження до 51, 61 та 51 доби в I, II та III групах відповідно.

Висновки до розділу 3

За даними порівняльного аналізу груп дослідження встановлено, що в групі I було зафіксовано найдовший час загальної тривалості операції, час ШК, а також ішемічний час.

В II досліджуваній групі загальний час тривалості операції, тривалість ШК та перетискання аорти суттєво не відрізнявся від аналогічних показників I групи.

В III групі спостереження, коли реваскуляризацію міокарда проводили повністю без ШК або на паралельній перфузії, загальний час операції був дещо вище ніж в I та II групах. Це було зумовлено більш складною застосованою хірургічною технікою. Одночасно завдяки обраній тактиці вдалося суттєво знизити тривалість етапу штучного кровообігу. Важливою перевагою хірургічної тактики, обраній в групі III була можливість знизити ішемічний час.

У пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді спостерігались характерні ознаки зниженої скоротливої здатності міокарда. Це було зумовлено тривалим періодом основного етапу операції та тривалим ішемічним часом. Високі та середні дози кардіотонічних препаратів частіше застосовувались в I та II групах для підтримки гемодинаміки на задовільному рівні на етапі зупинки ШК та закінчення операції.

Зареєстровані клінічні ознаки зниження скоротливої здатності міокарда зберігались у низки пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді. Частота реєстрації СН II-III була вище в I та II групах в порівнянні з III групою. Отримані відмінності в клінічному перебігу між I, II, та III групами дослідження були підтверджені лабораторними тестами пошкодження міокарда.

Слід зазначити, що випадки летальної СН та післяопераційних інфарктів (використання ВАБК) були зареєстровані в групах I та II.

В групі ускладнень, що характеризувала ушкодження міокарда й могла свідчити про адекватність інтраопераційного захисту – гостра серцева

недостатність, як головна причина післяопераційної летальності. В разі використання методики шунтування на працюючому серці жодного випадку летальної СН зареєстровано не було.

Отже, узагальнюючи особливості даних післяопераційного періоду, слід зазначити, що методика захисту міокарда, запропонована в III досліджуваній групі була ефективнішою в порівнянні з методиками в I та II групах. Дана методика потребує більшого часу для виконання та є складнішою технічно, але дозволяє значно зменшити ішемічний час міокарда, що своєю чергою дозволяє знизити рівень СН та рівень післяопераційних ускладнень, які значно частіше виникали в I та II досліджуваних групах.

Основні положення цього розділу опубліковані в наступних статтях і тезах:

1. Вітовський РМ, Семенів ПМ, Купчинський ОВ, Оніщенко ВФ, Клименко ЛА. Шляхи покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів при багатоклапанній корекції в поєднанні з коронарною патологією. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2019;4(37):17-22. doi: <https://doi.org/10.30702/ujcvs/19.3712/072017-022>. **Scopus**.

2. Семенів ПМ. Вплив тривалості операції та ішемічного часу штучного кровообігу на структуру післяопераційних ускладнень у пацієнтів після хірургічного лікування багатоклапанних вад у поєднанні із коронарною патологією. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(1):15-20. doi: [https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30\(01\)/S008-1520](https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(01)/S008-1520). **Scopus**.

3. Semeniv PM. The results of surgical treatment of patients with many valve defects in combination with coronary pathology. Family medicine. European practices / Сімейна медицина. Європейські практики. 2023;2(104):40-4. doi: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2023.282492>.

4. Семенів ПМ. Профілактика ішемічного пошкодження міокарда при хірургічному лікуванні двоклапанних вад серця у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції

молодих учених, присвяченої Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» «YOUNG SCIENCE», Київ, 16-17 травня 2019. Київ, 2019. С. 64-5.

5. Семенів ПМ. Ways to reduce the duration of ischemic time in operations of one-step multi-valve (two-valve) correction in combination with coronary artery bypass grafting. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі). Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0», 26 березня 2021 року. С.117-8.

6. Semeniv PM, Klymov AV. The results of surgical treatment of patients with many valve defects in combination with coronary pathology. Збірник тез науково-практичної конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4. 0» 30 травня 2022 року. (В онлайн режимі), Київ, 26 березня 2021. Київ, 2021. С. 54-9.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ МІОКАРДА

4.1 Морфологічні особливості міокарда при клапанній патології та ішемічній хворобі серця

Пошкодження клапанного апарата серця неминує тягне за собою зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки, до яких повинен адаптуватись міокард, щоб забезпечити під час систоли оптимальний ударний об'єм крові. Ремодельовання міокарда проявляється першою чергою гіпертрофією кардіоміоцитів (КМЦ), що може позначитись на успіху проведення хірургічного лікування. Зниження в'язового кровотоку при ІХС, особливо на тлі гіпертрофії міокарда, посилює ризик розвитку серцевої слабкості. Тому, пацієнти з поєднаною патологією клапанів серця та в'язових артерій потребують збільшення заходів захисту міокарда на етапі хірургічного лікування.

Для оцінки вихідного стану міокарда, з яким хворий поступає на операцію, нами був досліджений матеріал, отриманий під час розтину 4 пацієнтів, померлих на етапі медикаментозного лікування вад АК та МК в поєднанні з ІХС. Це були чоловіки віку ≥ 50 років, що відповідає даним основної групи оперованих хворих. Зразки міокарда брали з усіх відділів серця та обробляли їх для гістологічного дослідження так, як написано в розділі 2. Для порівняння досліджували аналогічні зразки міокарда здорового молодого чоловіка, який помер від травм, несумісних із життям.

У зв'язку з тим, що всі померлі без операції хворі через ваду АК мали навантаження тиском на міокард ЛШ, по всіх його стінках відзначалась дифузна гіпертрофія КМЦ. Тобто, поперечні розміри м'язових волокон завжди, тією чи іншою мірою, перевищували референтні значення цього показника (12-18 мкм) (рис. 4.1 А).

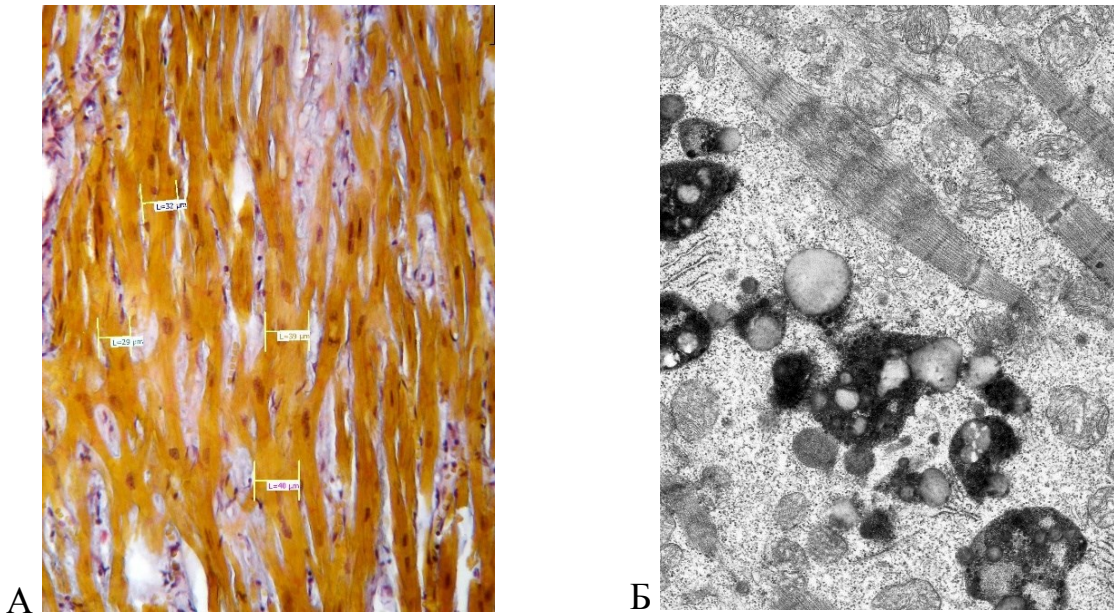


Рисунок 4.1 - Реакція КМЦ на перевантаження міокарда тиском у хворих з вадою АК: **А** – мікрофотографія міокарда ЛШ: гіпертрофовані КМЦ. Фарбування MSB, збільш. x 400; **Б** – електроннограма КМЦ ЛП при стенозі МК: велика кількість вільних і фіксованих на ГрЕпР рибосом, видно також краплі жиру, конгломерати ліпофусцину, мітохондрії, міофібрили та ГлЕпР, збільш. x 9600

Електронно-мікроскопічне дослідження гіпертрофованого міокарда (операційний матеріал ЛП при стенозі МК) показало, що систолічне перевантаження камери серця викликає, порівняно з нормою, активацію структур, які відповідають за синтез білка (ядро, гранулярний ендоплазматичний ретикулум (ГрЕпР), рибосоми) та енергозабезпечення клітини (гладкий ендоплазматичний ретикулум (ГлЕпР), мітохондрії) особливо поблизу пошкоджених міофібрил (рис. 4.1 Б), що веде до значного посилення скоротливого апарата кардіоміоцитів через збільшення в них числа міофібрил. Останні послідовно заповнюють внутрішньоклітинний простір, спричиняючи пошкодження органел, у тому числі мітохондрій (рис. 4.2).

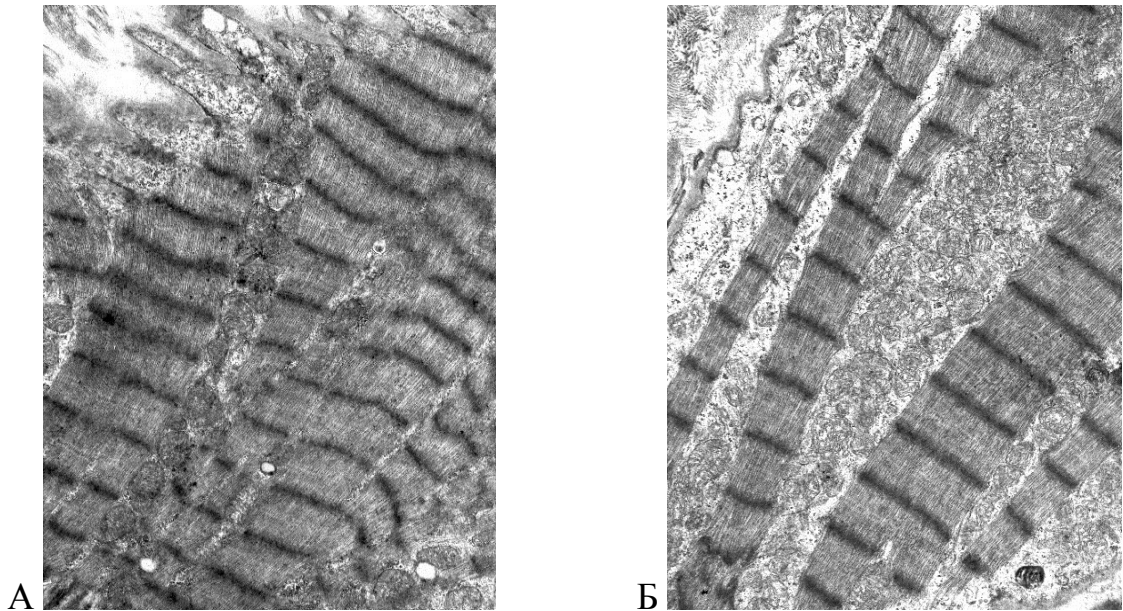


Рисунок 4.2 - Електронограми гіпертрофованих (А) і нормальних (Б) КМЦ. Збільш. х 6400

Компенсаторна гіпертрофія міокарда переходить в стадію декомпенсації, коли необхідність в підвищеній функціональній активності КМЦ не може бути адекватно забезпечена відповідними морфологічними структурами через порушення внутрішньоклітинного циклу окисно-відновних процесів. Внаслідок цього, через накопичення недоокисних продуктів, розвивається набряк саркоплазми, який звичайно найбільшою мірою виражений в перинуклеарній зоні (рис. 4.1 А, 4.3 А, Б), що ізолює ядро від білоксинтезуючих структур. Це гальмує відновлення міоцитарних органел, у тому числі й скоротливих міофібрил, залишки яких відтісняються набряклою рідиною на периферію клітин до сарколеми (рис. 4.3 В).

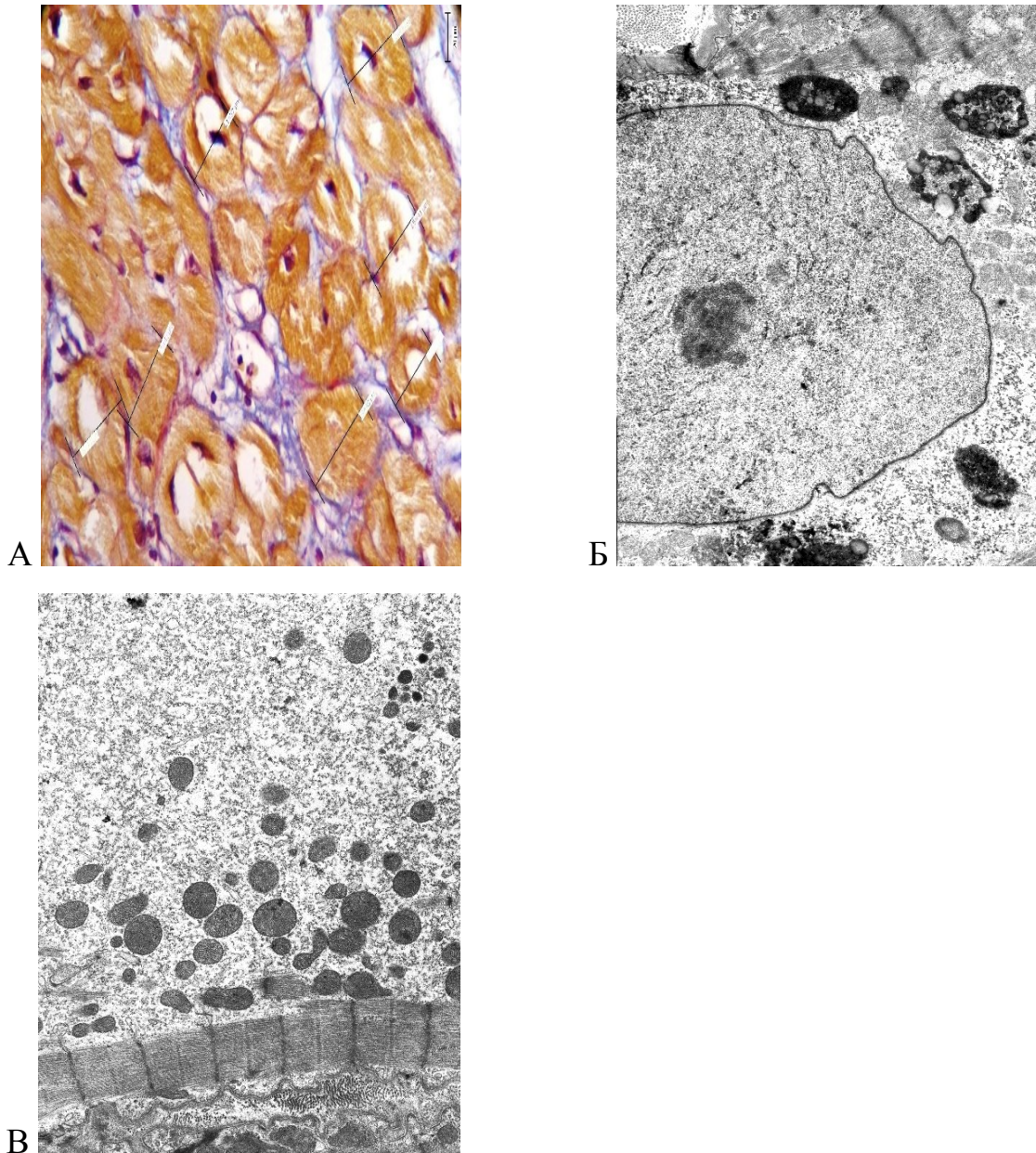


Рисунок 4.3 - КМЦ в стадії декомпенсованої гіпертрофії:

А – мікрофотографія гіпертрофованих КМЦ з перинуклеарним набряком, фарб. MSB, збільш. $\times 400$; **Б** – електронограма перинуклеарного набряку КМЦ, зб. $\times 6400$; **В** – електронограма набряку саркоплазми з маргінацією міофібрил

Морфометрична оцінка КМЦ в умовах систолічного перевантаження міокарда показала, що в середньому поперечний розмір м'язової клітини в стані компенсованої гіпертрофії становить $24,7 \pm 3,7$ мкм, а з ознаками декомпенсації - $35,2 \pm 5,7$ мкм (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 - Діаметри КМЦ при компенсованій та декомпенсованій формах гіпертрофії порівняно з нормою (мкм)

Групи (норма)		Кількість змірених клітин	Діаметр КМЦ
		200	16,7±3,1
Гіпертрофія	компенсована	200	24,7±3,7*
	декомпенсована	200	35,2±5,7*

*Примітка: *різниця достовірна порівняно з нормою при $p \leq 0,05$*

КМЦ у стані декомпенсації вже не можуть виконувати скоротливу функцію, але ще можуть відновити свою ультраструктуру при відновленні умов для нормального метаболізму. Інакше, розвивається замісний, безсудинний фіброз, на тлі якого в ще збережених міоцитах включається механізм запрограмованого самознищення – апоптозу (рис. 4.4).

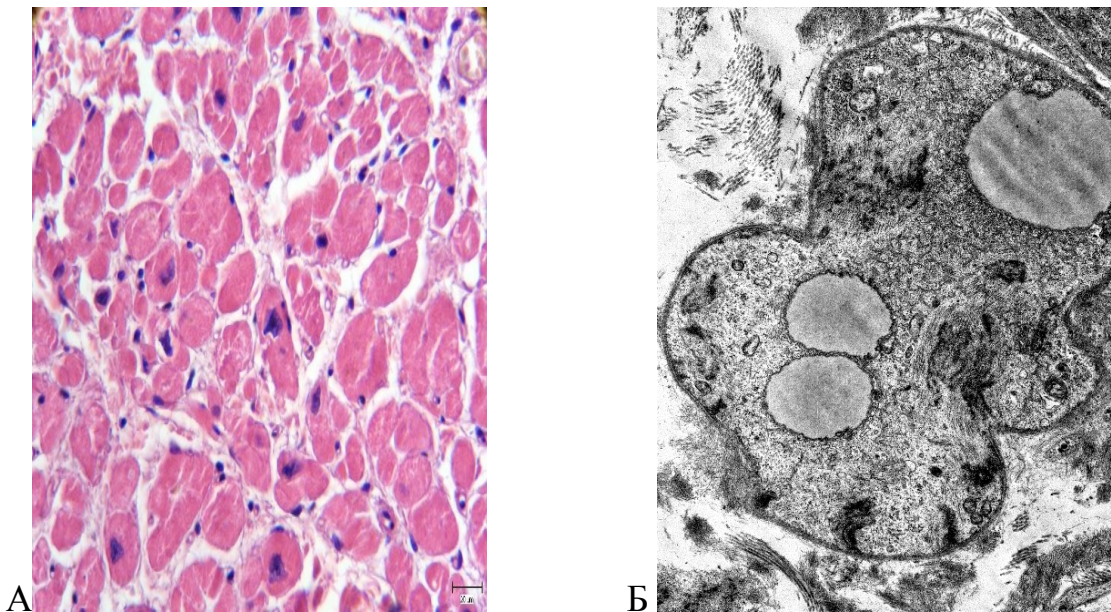


Рисунок 4.4 - Апоптоз гіпертрофованих КМЦ: **А** – мікрофотографія гіпертрофовані КМЦ зі зміненими ядрами діляться на дрібні частинки, кожна з яких оточена сарколемою, фарб. гематоксилін еозин, зб. х 400; **Б** – електронограма: апоптозна частинка, зб. х 6400

Збільшення товщини КМЦ супроводжується скороченням об'ємів міжклітинних просторів, що часто призводить до блокади капілярного

кровотоку (рис. 4.5 А) з гіпоксичним ураженням стінок мікросудин та подальшим набряком ендомізія та розвитком дрібносітчастого інтерстиціального фіброзу, особливо в субендокардіальному шарі міокарда, де капілярна сітка розвинута меншою мірою, ніж на зовнішніх шарах (рис. 4.5 Б, В).

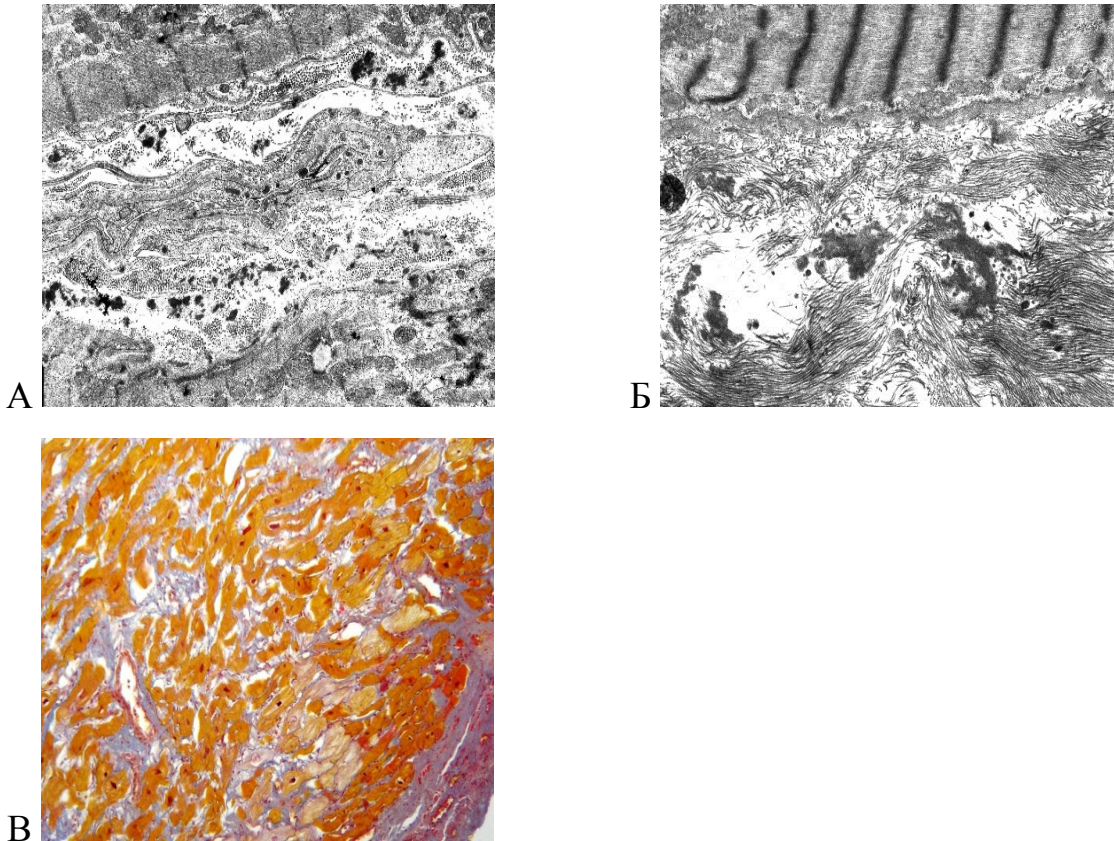


Рисунок 4.5 - Зміни капілярів та інтерстицію при гіпертрофії міокарда:
А – електроннограма; помірний фіброз і набряк ендомізію, колюваний капіляр із секвестрованим перицитом, декілька телоцитів; зб. х 4000;
Б – електроннограма, грубий фіброз ендомізію. зб. х 6400; **В** – мікрофотографія: субендокардіальний інтерстиціальний фіброз фарб. MSB зб. х 200

Процеси редукції капілярного русла з одного боку посилюють гіпоксичне ураження КМЦ, з іншого – підвищують опір кровотоку в більш проксимальних відділах вінцевої системи з ремоделюванням відповідних інтрамуральних артерій у вигляді звуження їх просвітів через гіпертрофію їх медії та гіперплазію інтими (рис. 4.6).

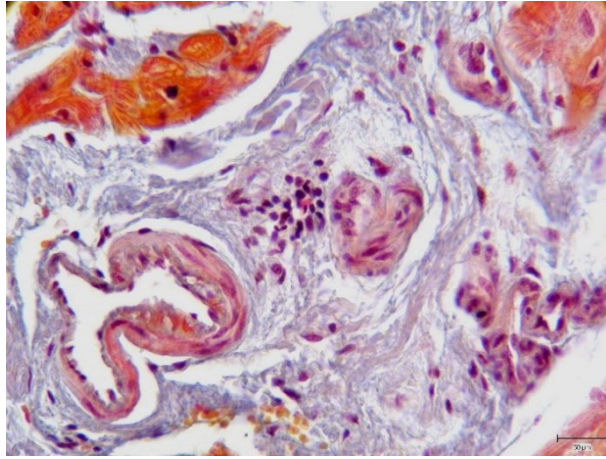


Рисунок 4.6 - Мікрофотографія мікросудин у гіпертрофованому міокарді. Дрібна артерія з гіпертрофованими медією та інтимою в ділянці артеріовенозного анастомозу, більш дрібні судини деформовані, периваскулярний фіброз, фарб. MSB, зб. x 400

Це ще більше лімітує капілярний кровотік та залучає в патогенез більш великі судини, що призводить до дифузного інтерстиціального фіброзу міокарда (рис. 4.7).

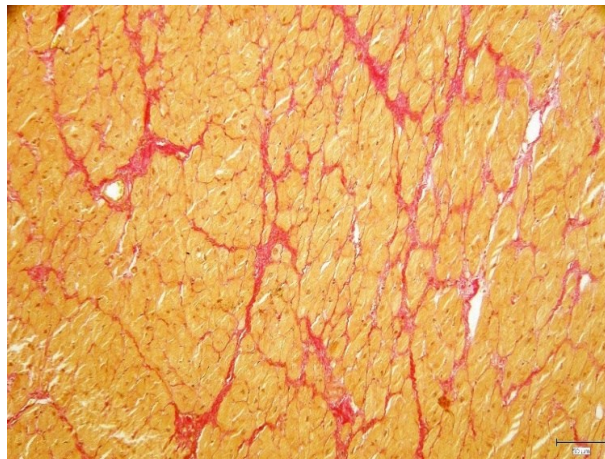


Рисунок 4.7 - Мікрофотографія гіпертрофованого міокарда з дифузно-дрібносітчастим інтерстиціальним фіброзом; фарб. Ван-Гізон, зб. x 40

Ригідна фіброзна тканина створює додатковий опір систоло-діастолічній активності міоцитів й тим самим прискорює розвиток декомпенсації. У пацієнтів досліджуваної когорти патологія клапанів серця поєднана з ІХС, яка посилює дифузний дрібносітчастий фіброз та часто додає постінфарктні рубці, а також фіброз ендокарду (рис. 4.8). Ці зміни

нашаровувались на ремоделювання міокарда, викликане перевантаженням його тиском, та збільшували дисонанс між потребою в високій функціональній активності КМЦ та здатністю мікроциркуляторного русла до адекватного забезпечення їх енергетичної потреби через редукцію капілярної сітки, на рівні якої розвивається процес метаболізму.



Рисунок 4.8 – Мікрофотографія постінфарктного заміщуючого фіброзу міокарда з залученням ендокарду; фарб. Ван-Гізон, зб. х 20

При визначенні капілярно-міоцитарного індексу в нормальному міокарді, значення його дорівнювало в середньому $1,4 \pm 0,4$ од. При клапанних вадах, поєднаних з ІХС, цей показник в різних ділянках міокарда залежно від характеру та ступеня фіброзу мав відмінність значень (від 0,3 до 1,1 од.), в середньому $0,6 \pm 0,3$ од.

Крім того, слід зазначити, що у зразках міокарда отриманих на доперфузійному етапі операції, завжди виявляли перескорочені саркомери КМЦ в ділянках механічного впливу на них хірургічних інструментів при заборі матеріалу (рис. 4.9). Це можна пояснити ефектом механічно-електричного сполучення в момент біопсії.

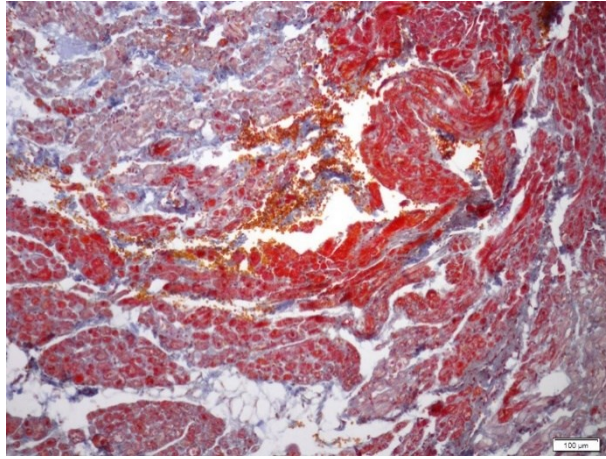


Рисунок 4.9 - Мікрофотографія біоптату ЛП в ділянці маніпуляцій хірургічними інструментами. Перескорочені КМЦ фарбовані в червоний колір, інші в сіро-блакитний; фарб. MSB, зб. x 100

Таким чином, хворі дослідної групи потрапляли на операційний стіл з явищами гіпертрофії КМЦ (часто в стадії декомпенсації), редукції периферичного судинного русла та фіброзної трансформації інтерстицію, що перешкоджало нормальній дифузії кисню із кров'яних капілярів в КМЦ. Це свідчить про те, що хворі із поєднаною патологією клапанів та ішемічною хворобою серця потребують особливо ретельного підходу до захисту міокарда при проведенні штучного кровообігу. У зв'язку зі збільшенням об'єму хірургічного втручання при корекції ураження декількох клапанів серця й КА подовжується час штучного кровообігу та ішемічного періоду, що зумовлює збільшення частоти післяопераційних ускладнень.

4.2 Морфологічні особливості міокарда при клапанній патології та ішемічній хворобі серця на різних етапах штучного кровообігу

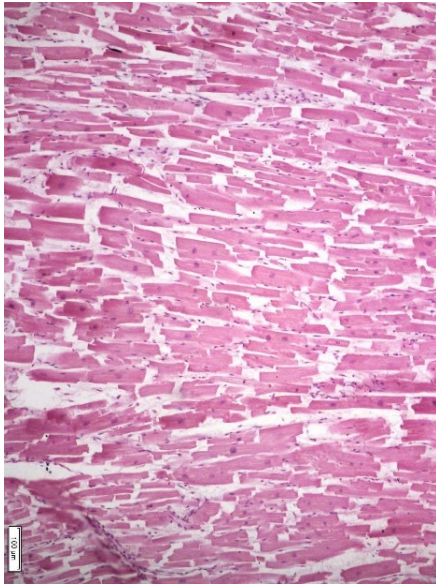
На світлооптичному обладнанні вивчали морфологію міокарда двох пацієнтів, оперованих в умовах штучного кровообігу та померлих на операційному столі у зв'язку з неможливістю перевести пацієнтів на природний кровообіг.

Гістологічні препарати міокарда одного з цих хворих поступили для консультації у відділ патології з патологічною анатомією ДУ НІССХ ім.

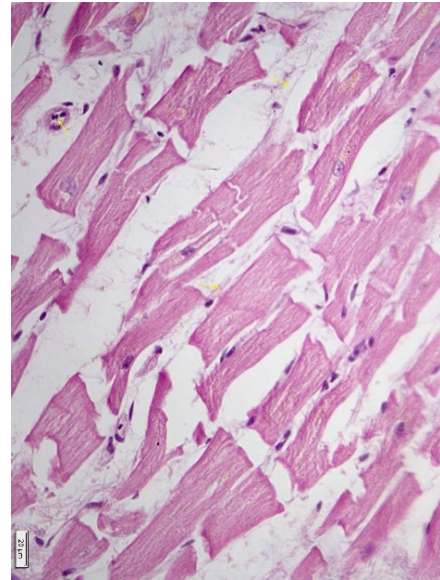
М.М. Амосова з Полтавського обласного патологоанатомічного бюро (завідувач Українець В.В.) від лікаря-патологоанатома Корнілової І.В., з їх люб'язним дозволом використовувати дані препарати для наукових цілей.

З історії хвороби пацієнта Н. відомо, що у нього після вдало проведеного протезування мітрального та аортального клапанів та накладання трьох аортокоронарних шунтів, при спробі відключити АШК виникло гостре перерозтягнення ЛШ. Для боротьби з цим драматичним ускладненням в порожнину ЛШ через мітральний клапан вводився дренаж з метою звільнення ЛШ від крові. Після цього хворого перевели на природний кровообіг. Але при перевірці гемостазу виявлена кровотеча з травми міокарда задньобазального сегмента. Багаторазові спроби ушити дефект були безрезультатними. Хворого повторно перевели на штучний кровообіг, але й після цього зупинити кровотечу не вдалося через те, що міокард прорізувався під швами, розширюючи розміри травми. Хворий помер на операційному столі. Тривалість штучного кровообігу становило 245 хв (180 хв + 65 хв). На розтині в ділянці проникаючої рани задньобазального відділу ЛШ виявлена масивна гематома. На всьому іншому протязі міокард блідий, атонічний, розтягнутий. Для гістологічного дослідження були взяті зразки міокарда з усіх сегментів ЛШ та по 2-3 шматочки з ПШ та передсердь. Під мікроскопом привертало до себе увагу своєрідне пошкодження міокарда на протязі всіх відділів ЛШ. Практично всі міоцитарні вставні диски були розірвані, КМЦ були віддалені один від одного, оточуючи їх волокна ендомізю фрагментовані (рис. 4.10 А, Б). Тобто, міокард був позбавлений міоцитарної структури функціонального тримірного синцитію, що виключало можливість проведення імпульсів збудження. Крім того, руйнування м'язових волокон і сполучної тканини інтерстицію значно знижували механічну міцність міокарда. З цим можна зв'язати прорізування швів на травмі, а також появу самої травми (найімовірніше під дією дренажу, який рутинно був введений в ЛШ для евакуації повітря й згодом використовувався для боротьби з гострим перерозтягненням міокарда кров'ю).

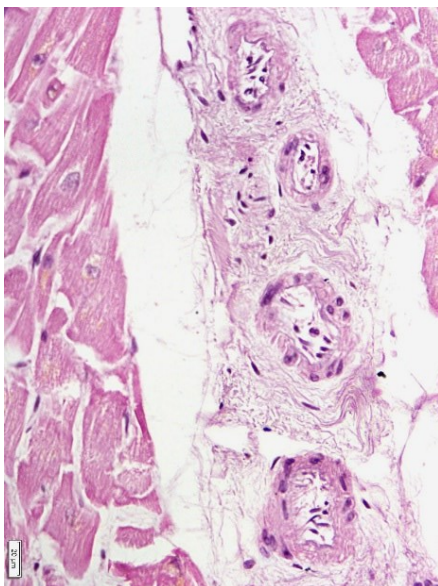
Під мікроскопом було видно, що всі інтрамуральні судини були позбавлені крові, багато капілярів – розірвані. В артеріях та артеріолах відмічалась десквамація та набряк медії, адвентиції, а також периваскулярної сполучної тканини (рис. 4.10 В). Еритроцити були присутні тільки в стінці раневого отвору.



А



Б



В

Рисунок 4.10 - Мікрофотографії міокарда ЛШ серця хворого, померлого на операційному столі під час операції з ШК після епізоду перерозтягнення ЛШ при переході на природний кровообіг: **А, Б** – розриви м'язових волокон по вставних дисках; **В** – набряк стінок і десквамація ендотеліоцитів дрібних інтрамуральних судин. Фарб. гематоксилін еозин, зб.: **А** – x 100; **Б, В** – x 400

Кардіохірургам давно відомо, що перерозтягнення ЛШ при виході з ШК є одним із самих критичних ускладнень операцій на відкритому серці.

Його можна пояснити тим, що ЛШ починає заповнюватися кров'ю тоді, коли міокард ще знаходиться під дією кардіоплегічного розчину. Тому в цей момент він не може не тільки забезпечити адекватний серцевий викид, але навіть протистояти перевантаженню його порожнини об'ємом. Таку версію патогенезу підтверджує той факт, що в препаратах ЛШ не було ознак ні інфаркту міокарда, ні запалення, ні хвороб накопичення, ні пухлини. Крім того, в препаратах інших відділів серця хворого Н. міокард не був фрагментований і розтягнутий.

Другий випадок смерті хворого С. на операційному столі був також пов'язаний з необхідністю повторного переходу на ШК. Сумарно продовження ШК становило 194 хв. Вшиті аорто-коронарні шунти та штучний протез МК були спроможними, але перевести хворого на природний кровообіг не вдалося через серцеву слабкість. На 185 хвилині перфузії зі стінки ЛШ були взяті 2 зразки міокарда (0,2 і 0,3 см) для електронно-мікроскопічного вивчення його ультраструктури.

При мікроскопічному дослідженні секційного матеріалу в препаратах міокарда знайдені зміни, що були обумовлені вихідною патологією. До них (як і у хворих, що були описані в підрозділі 4.1) належить гіпертрофія КМЦ, в багатьох випадках – з ознаками декомпенсації у вигляді перинуклеарного набряку. Діаметр таких м'язових клітин часто перевищував 40 мкм, інші КМЦ перебували в стані перескорочення, але й тоді їх поперечні розміри були більше ніж 20 мкм. На тлі інтрацелюлярного набряку в багатьох КМЦ чітко диференціювались депозити ліпофусцину, що прийнято вважати ознакою «зношення міокарда» (рис. 4.11).

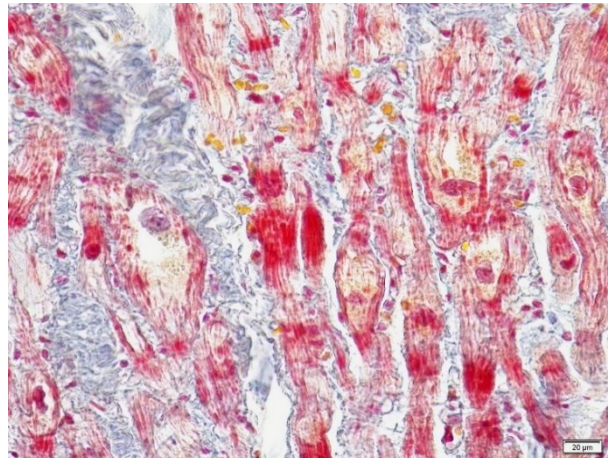


Рисунок 4.11 - Мікрофотографія міокарда ЛШ хворого з патологією клапанів та ІХС (секційне спостереження). В КМЦ депозити ліпофусцину, смуги перерозтягнення саркомерів; фарб. MSB, зб. x 400

Крім того, в передньо-перегородковій зоні ЛШ візуалізувався постінфарктний рубець, від якого в сторони поширювались фіброзні тяжі, формуючи безсудинну дрібнопетлисту сітку, у комірках якої були розташовані візуально пусті гібернуючі КМЦ. На всьому іншому протязі міокарда сполучна тканина ендो-перимізію складалась з більш тонких волокон колагену, які в багатьох полях зору були фрагментовані та дисоційовані через набряк, що значно розширювало та дезорганізовувало інтерстиціальні прошарки між КМЦ та порушувало безперервність функціонального синцитію міокарда. Ці зміни можна зв'язати зі значним підвищенням проникності стінки капілярів та венул, які були тонкостінними, оптично порожніми, але при цьому не спалими, а навпаки – балоноподібними, тобто наповненими прозорим кардіоплегічним розчином (рис. 4.12).

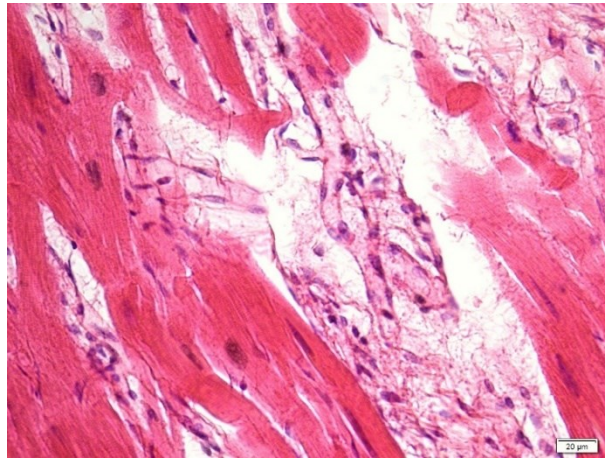


Рисунок 4.12 - Мікрофотографія міокарда ЛШ хворого, померлого на тлі ШК. Мікросудини розтягнені прозорим кардіоплегічним розчином; фарб. гематоксилін еозин, зб. x 400

В поодиноких мікросудинах реєструвались в мінімальній кількості еритроцити, а також – пристінкові згустки фібрину (рис. 4.13).

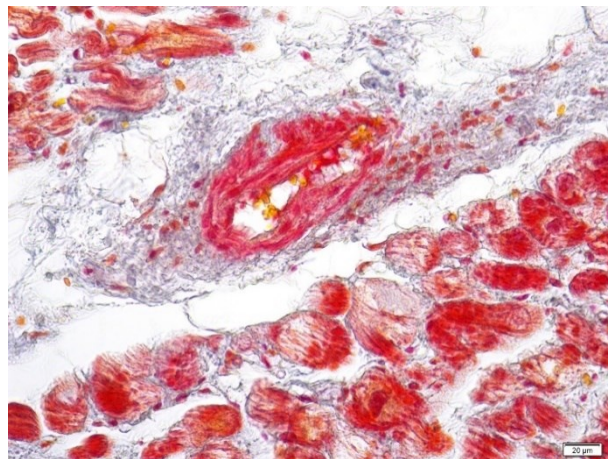


Рисунок 4.13 – Мікрофотографія дрібної артерії в міокарді хворого, померлого на тлі ШК. В просвіті – еритроцити й згустки фібрину, стінки набряклі. Фарб. MSB, зб. x 400

КМЦ при цьому зазнавали гіпоксичного ураження, про що свідчать численні смуги контрактурної дегенерації, добре виявлені фарбуванням трикольоровим барвником MSB (рис. 4.14). При цьому саркомери, сусідні з ділянкою перескорочення міофібрил, зазнають деструкції, що неминуче веде до порушення функції кожного КМЦ та міокарда в цілому. Не можна

виключити, що вирішальну роль у розвитку змін, які були описані вище, відіграв факт тривалої перфузії (з повторним підключенням та епізодом фібриляції ЛШ) на тлі вираженої вихідної патології міокарда.

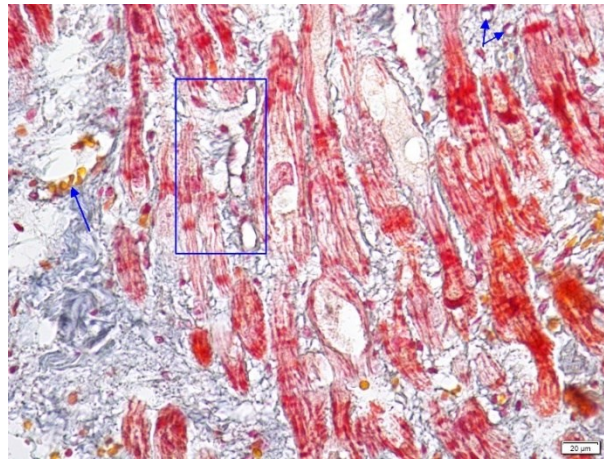


Рисунок 4.14 – Мікрофотографія гіпертрофованих КМЦ: перескорочення декількох саркомерів з пошкодженням сусідніх ділянок КМЦ; фарб. MSB, зб. х 200

Клінічні дані спостереження свідчать про те, що успіх операцій на відкритому серці потребує постійного удосконалення не тільки хірургічної техніки, але й методів захисту міокарда на всіх етапах штучного кровообігу.

Переведення організму на штучний кровообіг передбачає підключення висхідної аорти до АШК, діастолічну зупинку скоротливої активності міокарда та захист його від гіпоксії, оскільки коронарні артерії залишаються за межами ШК. На сьогодні найбільш ефективною та застосовуваною є холодова кристалоїдна кардіopleгія, що передбачає введення в корінь аорти або безпосередньо в коронарні артерії багатокomпонентного охолодженого розчину з високим вмістом іонів калію. Останні конкурують за систему Т-трубочок КМЦ з іонами кальцію, які є тригером скорочення актин-міозинового комплексу у кожному саркомері міоциту. Цим досягається бажана зупинка серця. Одночасно холод гальмує біохімічні реакції та цим знижує необхідність міофібрил у кисні. Проте біохімічні реакції є основою функцій не тільки міофібрил, але й інших органел як КМЦ, так і інших

клітин, зокрема ендотеліоцитів капілярів, на рівні яких відбувається активний, енергозалежний обмін речовин між кров'ю та іншими компонентами міокарда. Тому в нашій роботі ми особливу увагу приділяли реакції мікросудин міокарда на холододову кардіоплегію під час операції зі ШК у досліджуваної групи хворих.

Під час електронно-мікроскопічного вивчення операційного матеріалу, отриманого до переведення пацієнта на ШК, у препаратах визначені артеріоли зі значними структурними змінами (рис. 4.15 А): різко розширена базальна мембрана, некротизовані гладком'язові клітини, набряк ендотеліоцитів, у тому числі ядра, що спричинило майже повну оклюзію просвіту судини. У посткапілярах (рис. 4.15 Б) та венулах іноді траплялися складзовані еритроцити. Можливо, це було пов'язано з ІХС, за якої прохідність вінцевих артерій буває значно зниженою. Унаслідок цього може зменшитися градієнт тиску між артеріальною та венозною ланками мікроциркуляторного русла (МЦР), що призводить до венозного застою, першою ознакою якого є складж-ефект. У більшості визначених капілярів спостерігалася підвищена кількість мікропіноцитозних везикул, відповідальних за трансендотеліальний транспорт метаболітів (рис. 4.15 В). Це вказує на високу функціональну активність ендотеліоцитів капілярів. Проте нерідко траплялися пошкоджені капіляри внаслідок набряку (рис. 4.15 Г), а також внаслідок вираженого фіброзу інтерстицію, що призводило до сплюснення капіляра (рис. 4.15 Г). Деструктивні зміни мікросудин іноді супроводжувалися реакцією на зруйновані структури макрофагів, а деколи – мастоцитів, які містилися в інтерстиції (рис. 4.15 Г). Незважаючи на наявність патологічних процесів у МЦР міокарда хворих, які страждають на вади клапанів та ІХС, у деяких препаратах траплялися також молоді новоутворені капіляри (рис. 4.15 Г).

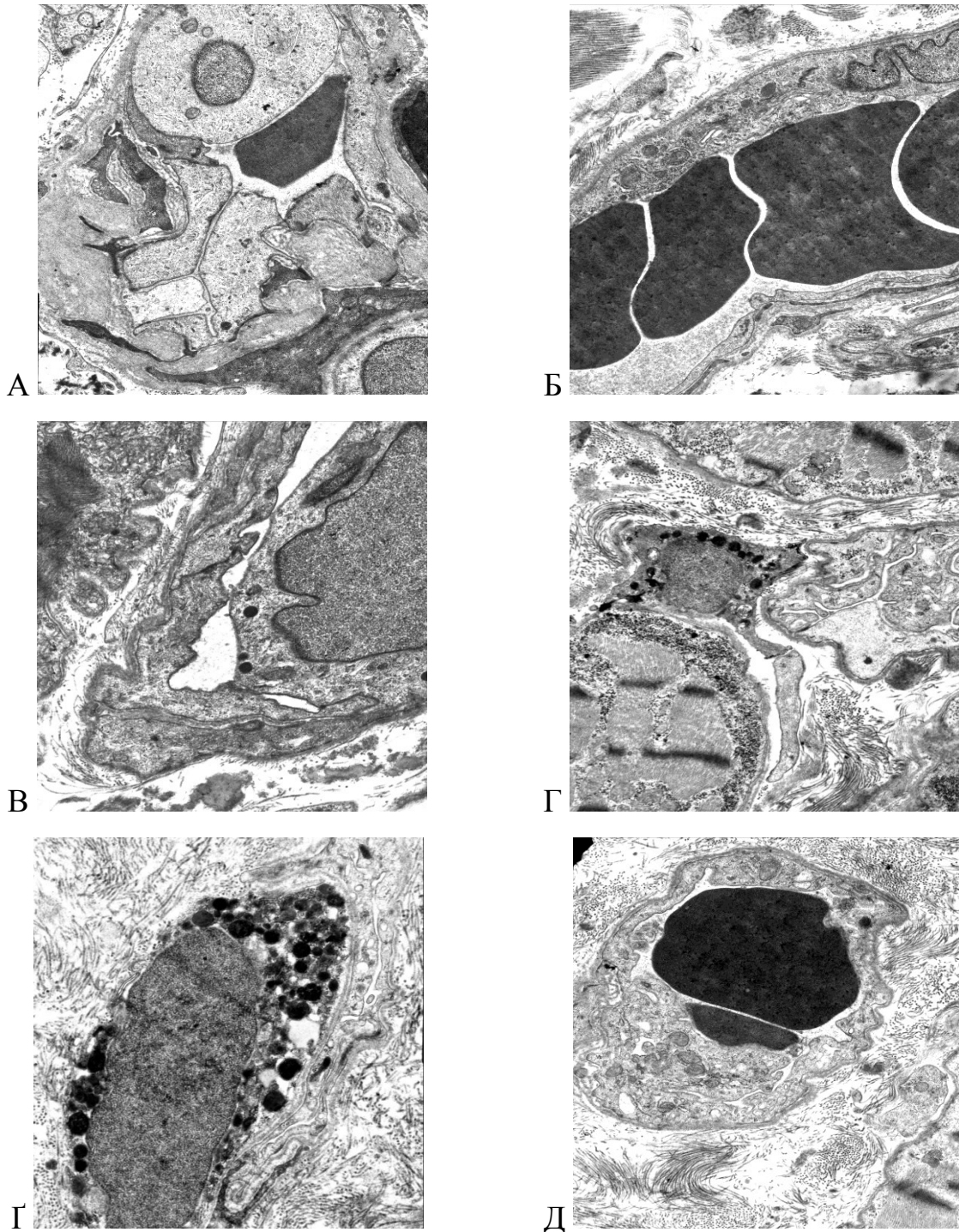


Рисунок 4.15 – Електронограми мікросудин міокарда хворих з патологією клапанів та ІХС до кардіоплегії: **А** – артеріола з різко розширеною та деформованою базальною мембраною, набряком ендотеліоцитів та ядра, звуженням просвіту та дистрофією гладком'язової клітини, зб. 4000; **Б** – еритроцитарний складж-ефект в просвіті посткапіляра, зб. 6400; **В** – капіляр з великою кількістю мікропіноцитозних везикул та помірною деформацією ядра, зб. 8000; **Г** – капіляр з набряком ендотелію та вогнищевим руйнуванням базальної мембрани, макрофаг, фрагменти двох КМЦ з великою кількістю глікогену, фіброз інтерстицію, зб. 6400; **Д** – фіброз інтерстицію, сплющений капіляр зі стоншеним і дистрофованим ендотелієм, до нього прилягає мастоцит, який секретує гранули з вазоактивними речовинами, зб. 8000; **Е** – знову утворений капіляр з одним ендотеліоцитом, у якому багато рибосом, полірибосом, широких цистерн ендоплазматичного ретикулуму, в інтерстиції помірний набряк, зб. 6400

Вони були представлені лише одним ендотеліоцитом з великою кількістю органел, що відповідають за білковий синтез (ендоплазматичний ретикулум, рибосоми, полірибосоми). Однак, як вказано у підрозділі 4.1, сумарна кількість капілярів, відносно кількості КМЦ, була зменшена в результаті патології клапанів та ІХС вже у передопераційному періоді.

У перші 15-30 хв після насичення міокарда кардіоплегічним розчином найбільш характерною відмінністю судин МЦР були виражені ознаки мікроклазмотозу у вигляді формування своєрідних виростів ендотелію (рис. 4.16 А). Просвіти цих судин були електронно-прозорими.

Молоді новоутворені капіляри вже в першому періоді спостереження відрізнялись від більш зрілих структур МЦР набряком ядра та їх єдиної ендотеліальної клітини (рис. 4.16 Б).

Після 60 хв ішемії поверхня ендотеліальних клітин мікросудин ставала гладкішою, в ендотеліоцитах, як і раніше, відзначалась підвищена кількість мікропіноцитозних везикул (рис. 4.16 В).

Вміст судин до цього часу, на відміну від перших хвилин ШК, набув деякої електронної щільності та мав вигляд світлих, пухких пластівців, швидше білкової природи. В інтерстицію наростав набряк і траплялися невеликі фрагменти клітинного детриту, серед якого іноді диференціювались невеликі структури у вигляді пухирців (рис. 4.16 В).

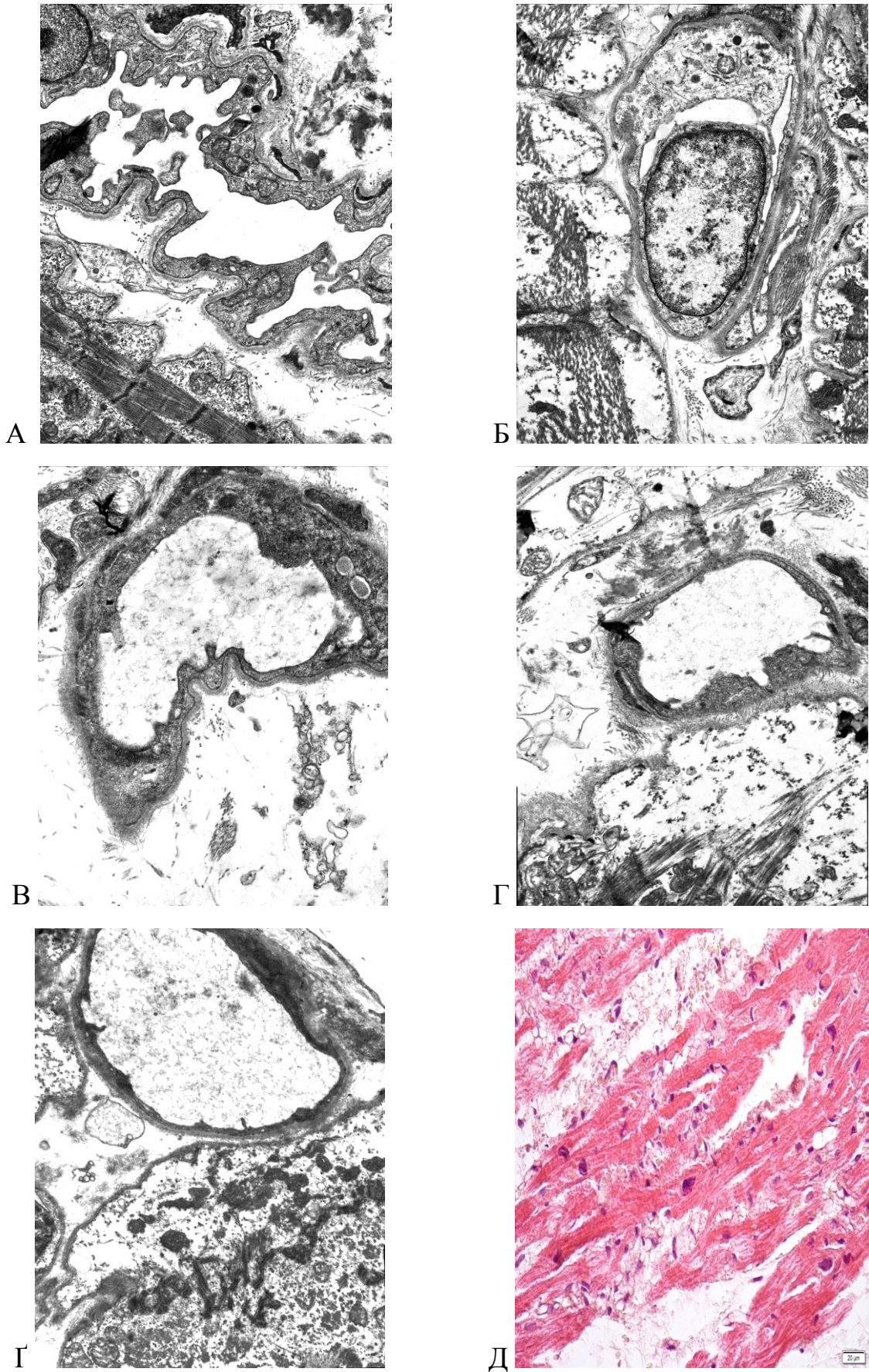


Рисунок 4.16 – Зміни мікросудин міокарда, який перфузований кардіоплегічним розчином (А–Г – електронна мікроскопія, Д – світлова мікроскопія):

А – ішемія 22 хв, прекапіляр із гофрованим контуром, електронно-прозорим просвітом та вираженими явищами клазмоцитозу, зб. 8000; **Б** – ішемія 30 хв, молодий капіляр з набряком ендотеліоцита та ядра, просвіт судини електронно-прозорий; **В** – ішемія 70 хв, в ендотелії капіляра підвищене число мікропіноцитозних везикул, у просвіті невелика кількість білкового матеріалу, в інтерстицію виражений набряк і клітинний детрит; **Г** – ішемія 115 хв, стоншення ендотеліальної вистілки на великій ділянці периметра капіляра, зрощеного з КМЦ (тільки у цій зоні візуалізуються мікропіноцитозні везикули капіляра), набряк інтерстицію і КМЦ; **Г** – ішемія 185 хв, розтягнута мікросудина з надзвичайно тонким і електронно-щільним шаром ендотелію, в просвіті дрібнодисперсний, щільний, білковий матеріал, в інтерстицію клітинний детрит та набряк, у КМЦ деструкція ультраструктур, зб. 4800; **Д** – exitus letalis, на 94 хвилині ішемії, більшість судин балоновані, вільні від крові, фіброзований інтерстицій набряклий, депозити ліпофусцину (1), в КМЦ після контрактурного некрозу розриви міофібрил (2), забарв. MSB, зб. 400.

У подальшому стінки венул і, особливо капілярів, стоншувались. Так, у біоптатах хворого Ж. після 115 хв ШК у деяких капілярах ендотеліоцити зберегли свою транспортну функцію (мікропіноцитозні везикули) лише на невеликих ділянках біля КМЦ. На іншій протяжності товщина ендотеліального вистелення була мінімальною (рис. 4.16 Г). У міжклітинному просторі відзначався набряк та фрагменти різних зруйнованих клітинних структур. Набряклими були також КМЦ, прилеглі до капілярів. Тенденція до дилатації мікросудин, а також стоншення їх стінок особливо чітко проявлялась при тривалому ШК (хворий Т., 185 хв ішемії). Капіляри, посткапіляри та венули мали балоноподібний вигляд, стоншений шар ендотелію був дуже темним, тобто електронно щільним (рис. 4.16 Г), хоча руйнування базальної мембрани були дуже рідкісними та локальними. У КМЦ та інтерстиціальному просторі також відзначалися виражені ознаки

набряку та дистрофії. Описані зміни можна було спостерігати навіть на світло-оптичному рівні (рис. 4.16 Д).

Особливий інтерес викликав факт наявності еритроцитів у просвіті деяких мікросудин, в умовах перфузії коронарного русла великою кількістю кристалоїдного кардіоплегічного розчину. В перші 15-30 хв після початку кардіоплегії, так само як і перед операцією, затримка еритроцитів у МЦР була у вигляді складж-ефекту при мало змінених структурах судинної стінки (рис. 4.17 А). Через 60 хв еритроцити починали деформуватися, втрачали чіткість контурів, гомогенність електронної щільності (рис. 4.17 Б). Було зареєстровано, що в сусідніх КМЦ з'являлися смуги перескорочення саркомерів – найбільш достовірна з ранніх ознак гіпоксичного ураження клітини. Тобто в цій ділянці кардіоплегічного захисту міоцитів від гіпоксії не відбулося через блокаду еритроцитами просвіту відповідного капіляру.

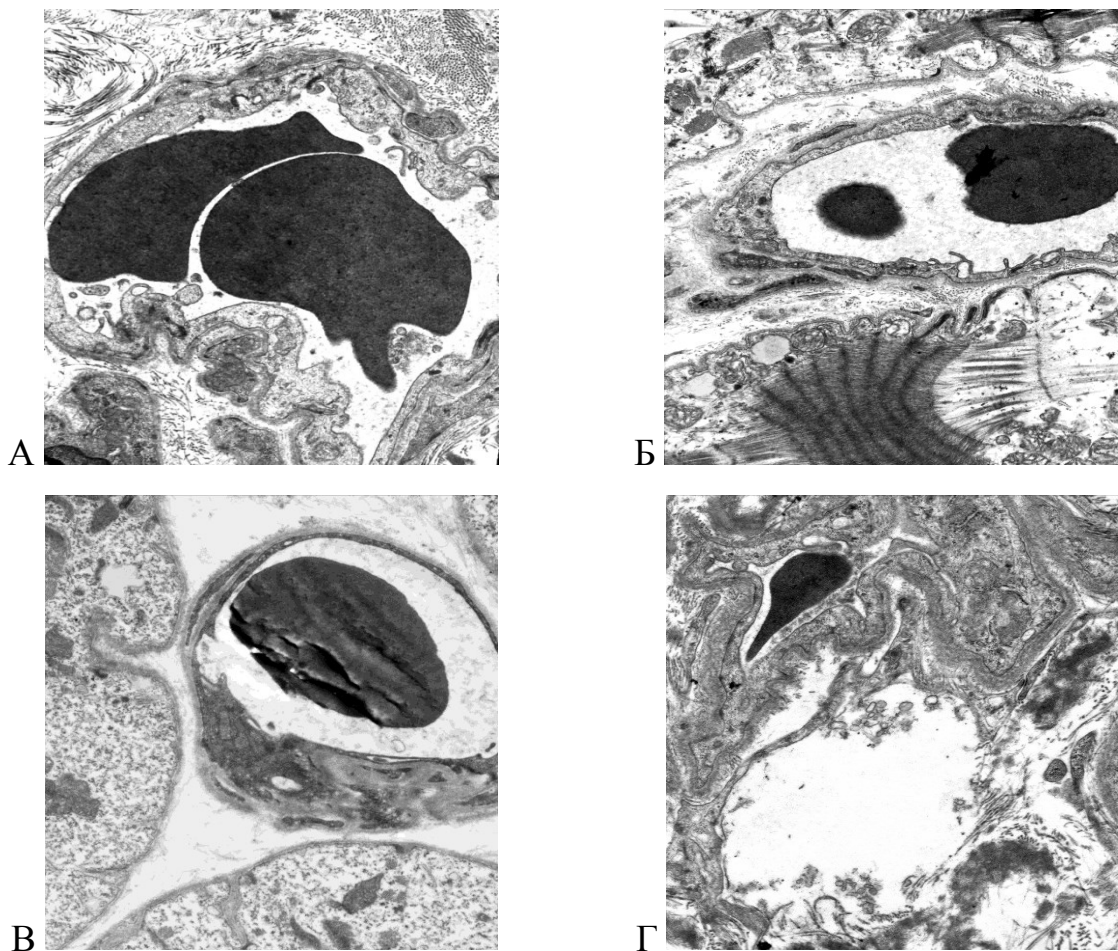


Рисунок 4.17 - Електронна мікроскопія мікросудин, які містять еритроцити, не вимиті кардіоплегічним розчином:

А – 30 хв ішемії, сладжовані еритроцити і клітинний детрит у мікросудині з помірно гофрованими стінками, поодинокими мікроклазматичними виростами та відносно малою кількістю мікропіноцитозних везикул, інтерстицій фіброзований, набряк незначний, зб. 6400; **Б** – 55 хв ішемії, еритроцити в просвіті капілярів фрагментовані, з розмитим контуром, ендотеліальна вистілка стоншена, з поодинокими миготливими ворсинами, в просвіті світлий, дрібнодисперсний вміст, інтерстицій набряклий, у КМЦ – набряк перескороченої групи саркомерів з розривом сусідніх міофібрил, зб. 6400; **В** – 125 хв ішемії, пікноз еритроцита, ущільнення і на значному проміжку стоншення ендотеліоцитів з розривом контакту, деформацією і гомогенізацією базальної мембрани, зб. 6400; **Г** – прекапіляр різко деформований набряком інтерстицію, в редукованому просвіті фрагмент еритроцита і полімеризовані білки плазми, базальна мембрана стовщена і набрякла, зб. 8000.

Наприкінці другої години ШК еритроцити, не вимиті кардіоплегічним розчином з капілярів, демонстрували пікнотичні зміни, а в стінці капіляра ендотеліальний шар на великій довжині ущільнювався і стонщувався аж до розриву. Базальна мембрана була деформована й набрякла. Можна припустити, що життєздатність такого капіляра обмежена (рис. 4.17 В). Більші судини МЦР, які містили еритроцити, також зазнавали значних змін вже наприкінці першої години кардіоплегічного арешту серця. На рис. 4.17 Г (60 хв ішемії) представлений прекапіляр, різко деформований внаслідок набряку фіброзованого інтерстицію. Просвіт цієї судини майже повністю перекритий, у збереженій порожнині спостерігається деформований еритроцит та полімеризовані білки плазми крові. Базальна мембрана потовщена, контури її розмиті.

Таким чином, вивчення на ультраструктурному рівні реакції мікросудин міокарда на холододову кардіоплегію при ШК у хворих із патологією клапанів та ІХС показало, що вже в перші хвилини ішемії

капіляри відповідають на зміни вмісту їх просвіту активацією трансендотеліального транспорту. У результаті цього міжклітинний простір заповнюється електронно-прозорим кардіоплегічним розчином разом з іонами калію у кількості, що переважає фізіологічний рівень іонів кальцію в інтерстиціальній рідині. Тому через систему Т-трубочок в ендоплазматичний ретикулум та з нього до міофібрил надходить не кальцій, що включає систолічне скорочення, а калій.

У відсутності тригера актин-міозинової взаємодії саркомери міофібрил перестають скорочуватись. У зв'язку з тим, що деякий час після початку ШК мітохондрії ще продовжують виробляти АТФ, необхідну для розслаблення КМЦ, міокард при кардіopleгії зупиняється в діастолу. При нашому дослідженні це відзначалося у зразках тканин отриманих на 10-15 хв ішемії: у міофібрилах не було ознак скорочення саркомерів (рис. 4.18 А). Проте, у цих зразках почали з'являтися зрізи розширених цистерн гладкого ендоплазматичного ретикулуму (ГлЕпР). Це можна пояснити тим, що в ГлЕпР накопичуються іони калію, не утилізовані міофібрилами, з неминучим осмотичним дисбалансом та, як результат, набряком цих органел.

На рис. 4.18 А наявні також зміни мітохондрій: у деяких з них матрикс ставав просвітленим та розширеним внаслідок набряку, інші навпаки набували підвищеної електронної щільності. Важко пояснити ці відмінності, особливо, коли вони знаходяться у двох послідовних КМЦ, сполучених один з одним вставним диском, як це представлено на рис. 4.18 А. У ранні терміни спостереження неможливо виключити, що всі або частина з даних змін мітохондрій пов'язані з вихідною патологією серця (вади клапанів та ІХС).

Поряд зі змінами в ГлЕпР та мітохондріях, протягом перших 30 хв ішемії в саркоплазмі КМЦ спостерігається підвищений вміст дрібних гранул глікогену (рис. 4.18 А). Це відображає етап переходу енергозабезпечення міокарда на анаеробний гліколіз.

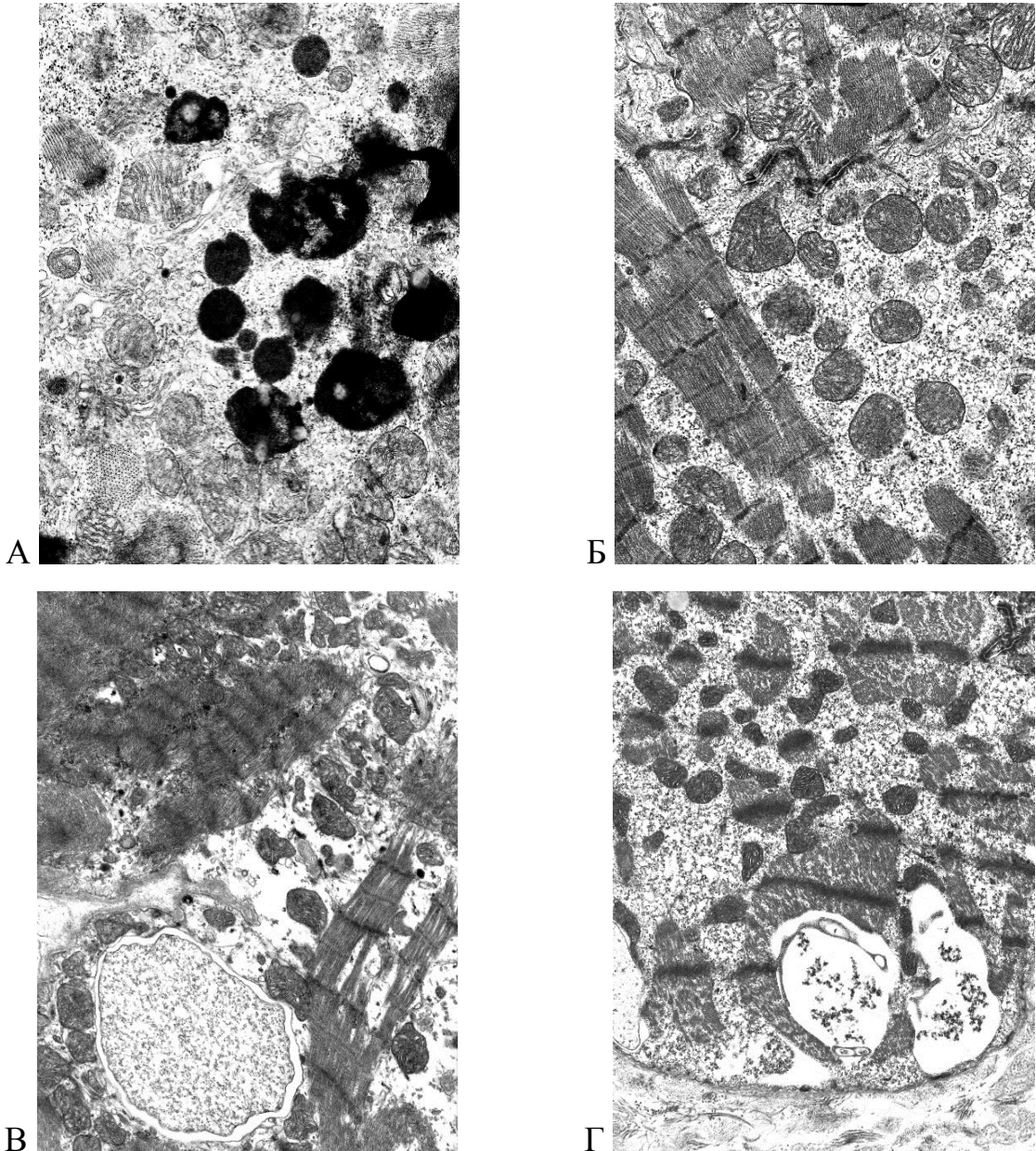


Рисунок 4.18 – Електронна мікроскопія КМЦ, отриманих в різні строки кардіоплегії (перші 2 год): **А** – 15 хв ішемії: розслабленні міофібрили, мітохондрії з просвітленим і ущільненим матриксом, поодинокі розширені цистерни ГлЕпР, конгломерати зерен глікогену (зліва зверху), ліпофусцин, зб. 9600; **Б** – 55 хв ішемії: збільшення кількості набряклих цистерн ГЕПР, набряк мітохондрій, збільшення глікогену в КМЦ, скупчення ліпофусцину, зб. 6400; **В** – 60 хв ішемії: вакуоль з блідими зернами глікогену, в саркоплазмі внутрішньоклітинний детрит, мітохондрії деформовані, електронно-щільні, зб. 6400; **Г** – 60 хв ішемії: вихід надлишкового глікогену за межі КМЦ, зб. 6400

В кінці першої години ШК привертає до себе увагу різке збільшення кількості набряклих цистерн ГлЕпР (рис. 4.18 Б). Посилений також набряк мітохондрій. Глікогену в КМЦ також стало більше. Але його гранули

збиралися у грудки та часто були відтіснені до сарколеми набряклого рідиною, клітинними органелами та скупченням ліпофусцину (рис. 4.18 Б). Це свідчить про те, що можливості КМЦ утилізувати глікоген вичерпані. Деінде глікоген був зібраний в своєрідні вакуолі, навколо яких часто візуалізувались елементи внутрішньоклітинного детриту (рис. 4.18 В). Вміст таких вакуолей та детрит органел згодом виходить за межі сарколеми (рис. 4.18 Г), включаючись в інформаційне поле міжклітинної взаємодії.

Особливий інтерес становить спостереження тригодинної ішемії з повторним підключенням АШК після епізоду фібриляції міокарда та смерті пацієнта на операційному столі (хворий Т.). Більшість КМЦ в цьому випадку мали різко виражені ознаки контрактурної дегенерації у вигляді перескорочення одних саркомерів з розтягненням та чисельними розривами інших (рис. 4.19 А). Ядра таких КМЦ зазвичай мали химерну форму з гофрованою нуклеолемою. Мітохондрії розсіяні в набряклій саркоплазмі, були дуже дрібними, деформованими, з порушеним малюнком крист. За межами ділянок перескорочення мітохондрії зберігали свою форму, але матрикс їх виглядав набряклим, підвищеної електронної щільності, що ускладнювало оцінку стану крист (рис. 4.19 Б). Фрагмент ядра на даному малюнку, так само як і на попередньому, демонструє різко виражену деформацію нуклеолеми.

На інших препаратах, що належать до даного спостереження (рис. 4.19 В), мітохондрії збереглися лише у вигляді нечітких контурів з практично повністю лізованими кристами. Міофібрили, представлені на даному знімку, також значною мірою втратили електронну щільність у відмінності від депозиту ліпофусцину. У цьому спостереженні знайдено ще один специфічний ефект: КМЦ з ділянками розшарованої сарколеми, яка має комірчасту будову та численні розриви, розповсюджені на міофібрили (рис. 4.19 Г).

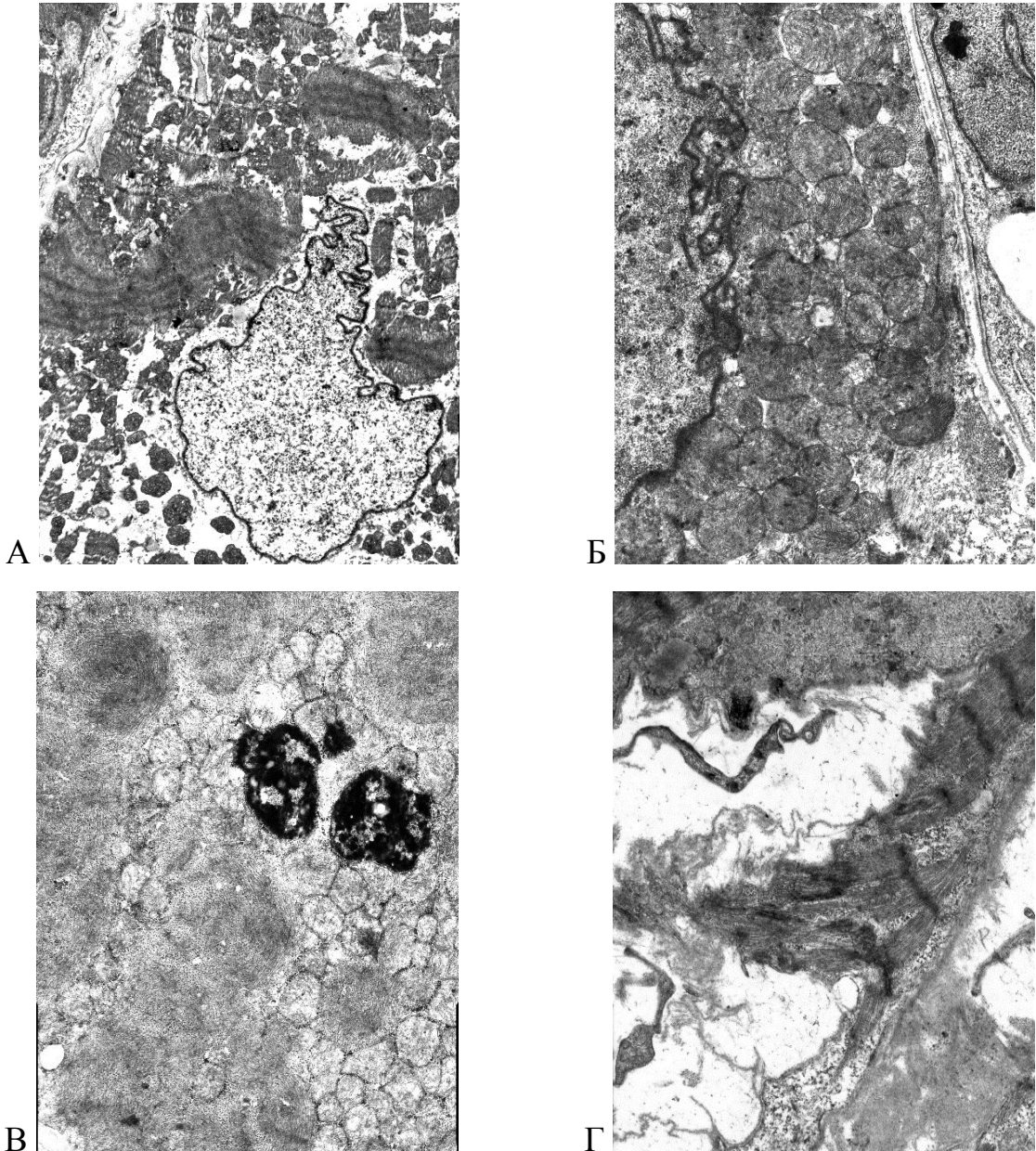


Рисунок 4.19 - Електронна мікроскопія КМЦ, отриманих на 185 хв ішемії після епізоду фібриляції шлуночків. Фарб. MSB, зб. X 4000:
А – набряк саркоплазми і нуклеоплазми, ядро потворної форми, в міофібрилах контрактурні смуги, мітохондрії дрібні, деформовані, електронно-щільні, зб. x 4000; **Б** – накопичення мітохондрій з електронно-щільним матриксом і стертим малюнком крист, фрагмент ядра з гофрованою нуклеоломою та маргінацією хроматину, зб. x 9600; **В** – мітохондрії з нечіткими контурами і лізованими кристами, міофібрили, які лізуються, 2 депозити ліпофусцину, зб. x 8000; **Г**- набряк і розшарування сарколеми, руйнування міофібрил, перифокально у набряклому інтерстиції – телоцити зб. x 6400

У сусідніх КМЦ відзначаються ознаки контрактурного скорочення саркомерів. Це дає підстави пов'язати описані зміни з епізодом фібриляції шлуночків, який був зареєстрований у хворого Т. перед повторним підключенням ШК. Примітно, що в даному спостереженні руйнування

сарколеми завжди притягувало телоцити, які ми раніше бачили в інших випадках пошкодження поверхні КМЦ чи судини (рис. 4.15 А, Г, І; рис. 4.17 Г).

Висновки до розділу 4

1. Дослідження показують, що багатоклапанні ураження серця в поєднанні з ІХС призводять до важких уражень міокарда (гіпертрофія КМЦ, фіброз інтерстицію, зменшення кількості капілярів), з якими пацієнт поступає на хірургічне лікування.

2. У перші 15-30 хв ШК капіляри відповідали на заповнення їх просвіту кардіоплегічним розчином посиленним трансендотеліальним транспортом цього розчину в міжклітинний простір, звідки він потрапляв в ГлЕпР КМЦ, викликаючи діастолічну зупинку серця через надлишок калію в розчині. У деякі капіляри кардіоплегічний розчин не потрапляв, сусідні з ними КМЦ перебували у стані перескорочення.

3. Через одну годину ішемії відзначалися ознаки зниження трансендотеліального транспорту кардіоплегічного розчину з капілярів в інтерстицій та продуктів метаболізму/дегенерації КМЦ – у зворотному напрямку. У КМЦ з'являлися нові, порівняно з вихідними, ознаки зворотних змін органел. Через дві години ця тенденція посилювалась. Через три години ішемії, переходу на природне кровопостачання, фібриляції серця та повторного підключення ШК в КМЦ та мікросудинах з'явилися глибокі незворотні зміни.

4. Виходячи з викладеного вище, хірургам, що оперують групу важкохворих пацієнтів з поєднаною патологією клапанів та ІХС, необхідно шукати технічні підходи, які дозволять зменшити час ішемії міокарда.

*Основні положення цього розділу опубліковані в статті **Scopus**:*

Захарова ВП, Крикунов ОА, Семенів ПМ, Балабай АА, Гуліч АА.
Реакція мікросудин міокарда на кристалоїдну кардіоплегію різної тривалості у хворих з багатоклапанною патологією та ішемічною хворобою серця.

Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(4):39-46. doi:
[https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30\(04\)/ZK065-3946](https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(04)/ZK065-3946).

РОЗДІЛ 5

МЕТОДИКА ПРЕВЕНТИВНОГО ВІДНОВЛЕННЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКУ ПРИ ШУНТУВАННІ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ НА ПРАЦЮЮЧОМУ СЕРЦІ ДО ПЕРЕТИСКАННЯ АОРТИ

Отримані результати спонукають до подальших нових досліджень різних методик введення кардіоплегічних розчинів, що дозволяють адекватно захистити міокард та скоротити час ішемії міокарда під час тривалого штучного кровообігу.

5.1 Модифікована методика шунтування коронарних артерій та доставлення кардіоплегічного розчину (експеримент)

Враховуючи технічну складність виконання аортокоронарного шунтування на працюючому серці в поєднанні з подальшою корекцією багатоклапанної патології на кардіоплегії, а саме незручність здійснення аортотомії та маніпуляцій на аортальному клапані в той час, коли на аорту вже накладені проксимальні анастомози шунтів, професором Урсуленко В.І. [1, 31] була запропонована методика проведення коронарного шунтування на працюючому серці та кардіоплегії, яка удосконалена нами з метою уникнення низки незручностей.

Наша методика передбачає використання багатоканального перфузійного сету для кардіоплегії (Medtronic 14003 DLP MultiplePerfusionSet), який дозволяє уникати зазначених вище незручностей. Експериментальна модель цієї процедури представлена на рис. 5.1.

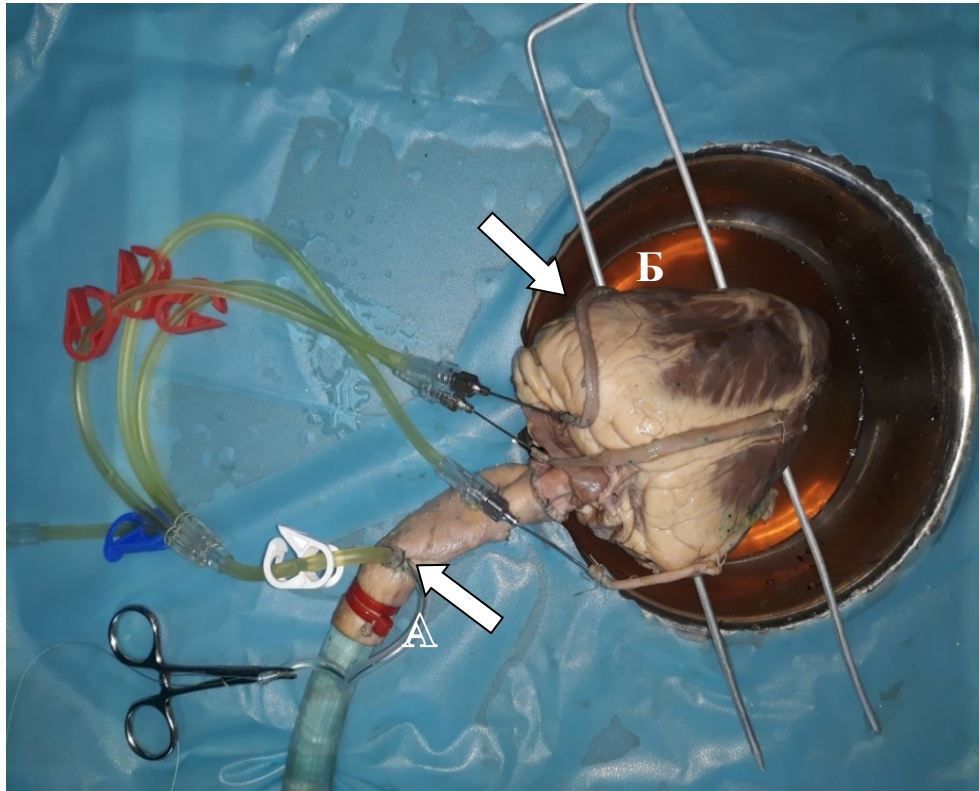


Рисунок 5.1 – Схема конекції перфузійного сету з венозними графтами (модель на свинячому серці): **А** - Конекція перфузійного сету з аортою; **Б** - Венозні графти підключені до перфузійного сету

Застосування цієї методики передбачає наступну технічну послідовність: першим етапом під'єднували кардіоплегічну канюлю типу «Ромашка» до аорти (рис. 5.2 А). Далі приєднували багатоканальний перфузійний сет до антеградної канюлі. Систему заповнювали кров'ю (в експерименті використовували фізіологічний розчин) і під'єднували венозні графти (рис. 5.2 Б). Після чого виконували дистальні анастомози КА. Шунтування проводили за стандартною методикою за схемою «передня міжшлуночкова гілка, огинаюча гілка та права коронарна артерія». В аорті штучно підтримували тиск в межах від 90 до 120 мм рт.ст.) і таким чином здійснювали перфузію коронарних артерій.

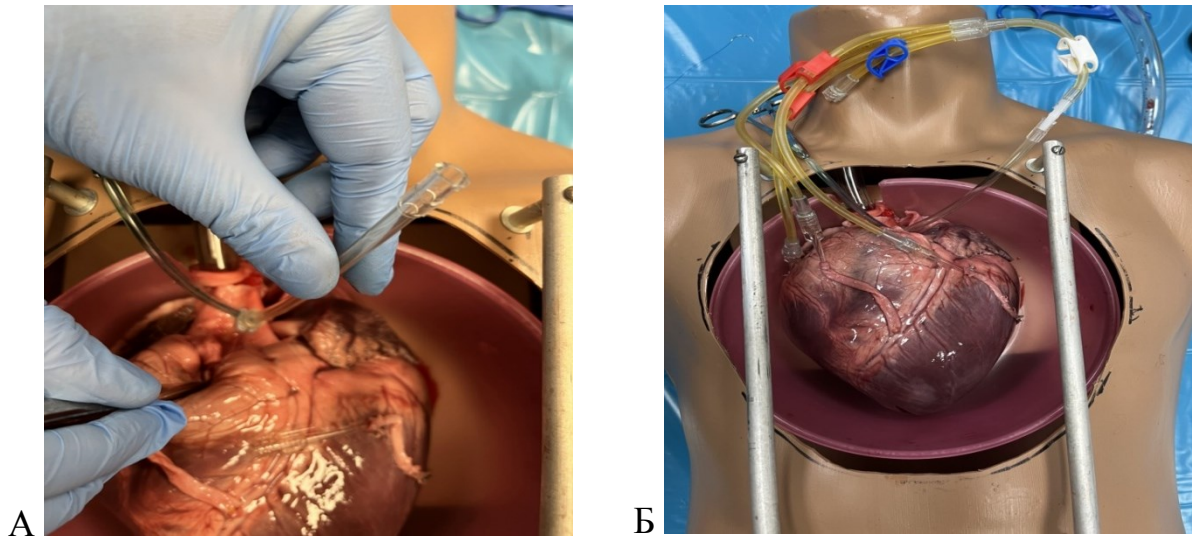


Рисунок 5.2 – Послідовність виконання методики:

А - конекція одноканальної канюлі типу «Ромашка» з аортою та послідоюча її конекція з багатоканальним сетом; **Б** - Конекція венозних графтів до багатоканального перфузійного сету

Цей метод дає змогу насамперед формувати дистальні анастомози, без їх попереднього підшивання до аорти – «off-pump», що надалі зменшує технічні труднощі при втручаннях на аортальному клапані. При послідовному формуванні шунтів, КА забезпечуються перфузією крові, що забезпечує додаткове насичення міокарда киснем та сприяє підтримці гемодинамічної стабільності до запуску апарата штучного кровообігу (АШК).

Після охолодження пацієнта та накладання затискача на аорту, можна застосовувати метод одночасного доставлення кардіоплегічного розчину в гирло КА та потім в усі шунти одномоментно, що допоможе покращити ефективність антеградного введення кардіоплегічного розчину, враховуючи мозаїчні ураження КА.

Адекватність проходження фізіологічного розчину через перфузійний сет оцінювали за параметрами швидкості проходження фізіологічного розчину по коронарному руслу за допомогою флоуметрії (рис. 5.3).

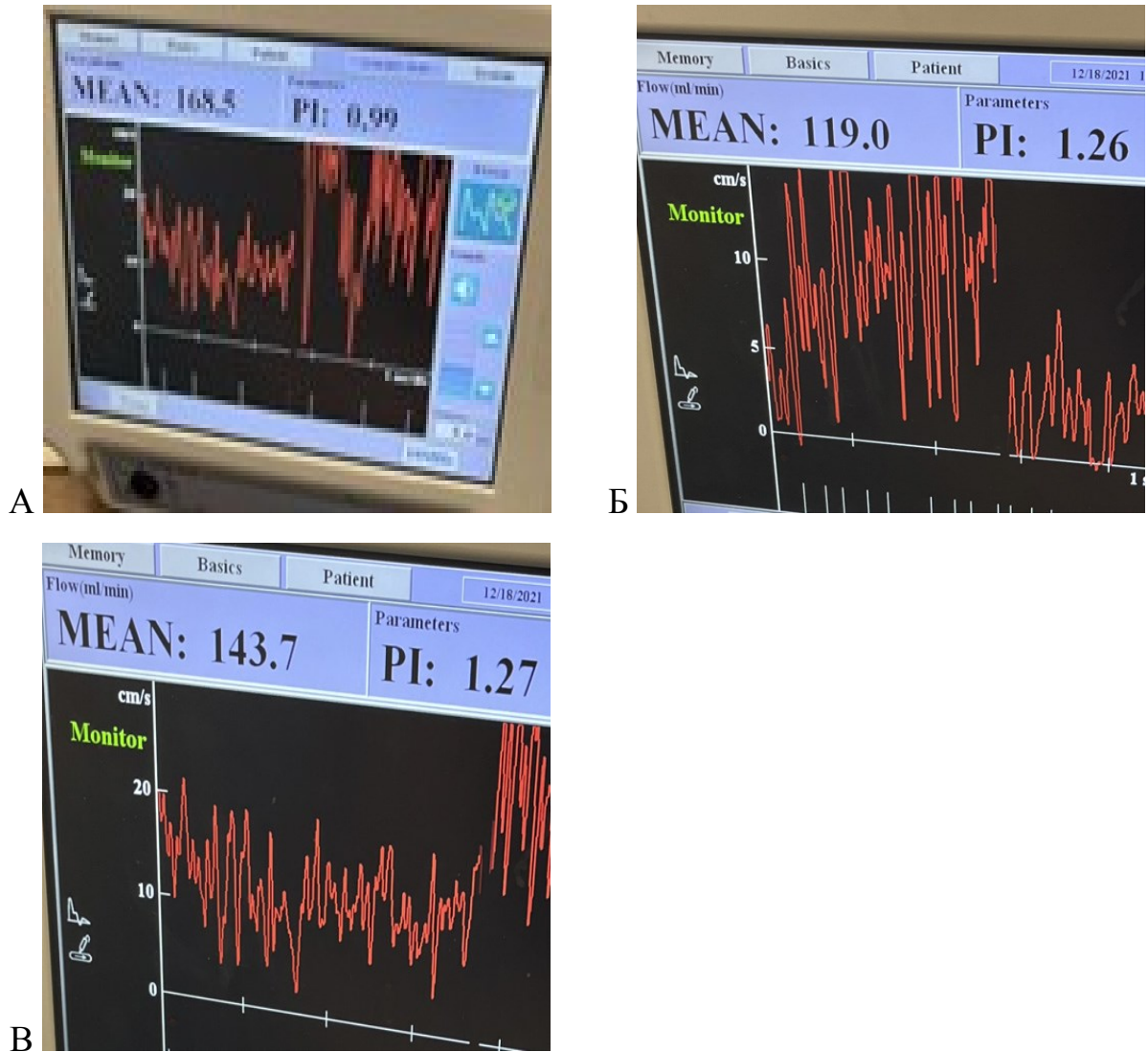


Рисунок 5.3 – Швидкість проходження кардіоплегічного розчину по КА:

А – ПМШГ; **Б** – шунт в ОГ-1; **В** – шунт в ПКА

Як видно із представлених рисунків, показники флоуметрії склали: для ПМШГ – 168,5 мл/хв, опір (PI) – 0,99; ОГ-1 – 143,7 мл/хв, опір – 1,27; ПКА – 150,8 мл/хв, опір – 1,34. Це дозволяє нам зробити висновок, що дана методика забезпечує адекватну перфузію кардіоплегічного розчину по КА.

По завершенні корекції клапанних вад, зняття затискача з аорти, профілактики повітряної емболії та відновлення серцевої діяльності, формуються проксимальні анастомози венозних шунтів з аортою.

5.2 Модифікована методика шунтування КА на працюючому серці в умовах операційної

Запропонована нами методика була застосована у 6 пацієнтів. Модифікація цієї методики дозволила уникнути етапу підшивання проксимальних кінців аутовенозних анастомозів до аорти. Саме така послідовність дозволить надалі запобігти технічним незручностям при маніпуляціях на аортальному клапані.

Як було описано раніше в експерименті, ми дотримувалися тактичної послідовності етапів хірургічних маніпуляцій, а саме:

I етап - підшивання дистальних аутовенозних шунтів на працюючому серці за допомогою системи стабілізації серця Octorus та багатоканального перфузійного сету, до якого під'єднували аутовенозні шунти.

Спочатку накладали кисетний шов (prolen 3.0) на висхідну аорту та здійснювали конекцію антеградної одно- або двоканальної канюлі типу «Ромашка», до якої під'єднували багатоканальний перфузійний сет. Систему заповнювали кров'ю та розпочинали накладати дистальні анастомози, які поетапно з'єднували з багатоканальним сетом. Перфузія крові з аорти до аутовенозних шунтів здійснювалася через багатоканальний перфузійний сет, що дозволяло втримати стабільну гемодинамічну ситуацію. В усіх випадках (n=6) вдалося провести АКШ на працюючому серці без конверсії на штучний кровообіг. Адекватність перфузії крові через перфузійний сет до КА оцінювали за допомогою флоуметрії. По завершенні даного етапу, за стандартною методикою було підключено та запущено апарат штучного кровообігу (АШК).

II етап - одномоментне введення кардіоплегічного розчину в усі підшиті шунти одночасно.

Після накладання затискача на аорту, здійснювали аортотомію та антеградне доставлення кардіоплегічного розчину в гирла КА. Специфіка даної методики дозволяє нам доповнити антеградне введення КП розчину через багатоканальний перфузійний сет в усі накладені раніше шунти

одномоментно, що є неможливим при використанні традиційної методики. Дане модифіковане антеградне введення КП через шунти на даному етапі забезпечує краще проходження розчину через мозаїчні ураження КА та, на нашу думку, забезпечує кращий захист міокарда на антеградному етапі проведення кардіоплегії. Кардіоплегічний розчин подавали через систему доставлення з тиском 110 мм рт.ст. Адекватність проходження розчину ми також оцінювали за допомогою флоуметрії.

III етап - корекція клапанних вад.

IV етап - після відновлення серцевої діяльності здійснюється реперфузія КА через контур в АШК, та виконується накладання проксимальних анастомозів аутовенозних шунтів із аортою.

По завершенні основного етапу, після герметизації камер серця та зняття затискача з аорти розпочинався етап відновлення серцевої діяльності. В середньому цей етап з моменту зняття затискача з аорти до моменту підшивання проксимальних кінців венозних шунтів до аорти займає 20 хв. Оскільки через антеградну канюлю типу «Ромашка» здійснюється профілактика повітряної емболії, то конекція венозних шунтів до неї через багатоканальний сет буде недоречною. А враховуючи особливості уражень КА, міокард залишається ішемізованим до етапу поки не будуть підшиті проксимальні шунти до аорти. Для профілактики та зменшення часу ішемії міокарда на етапі відновлення серцевої діяльності, нами запропонована методика реперфузії міокарда через контур з АШК (рис. 5.1 А). Кров з оксигенатора подається через контур для доставлення кров'яної кардіоплегії, який є у кожному АШК, через багатоканальний перфузійний сет у венозні шунти (рис. 5.4).

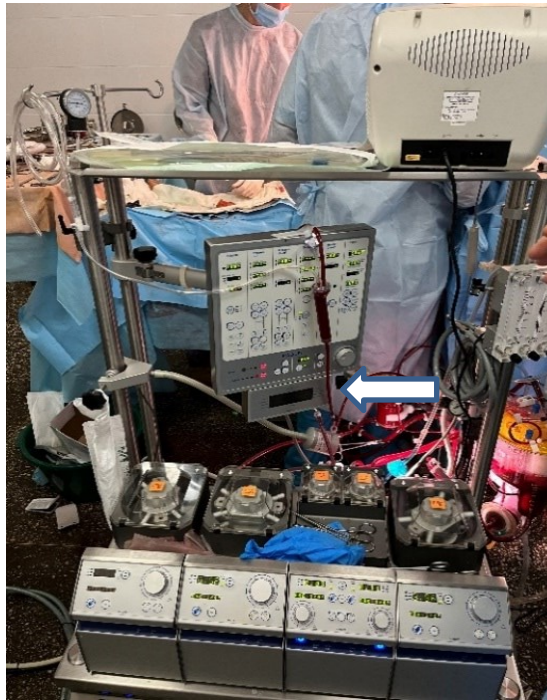
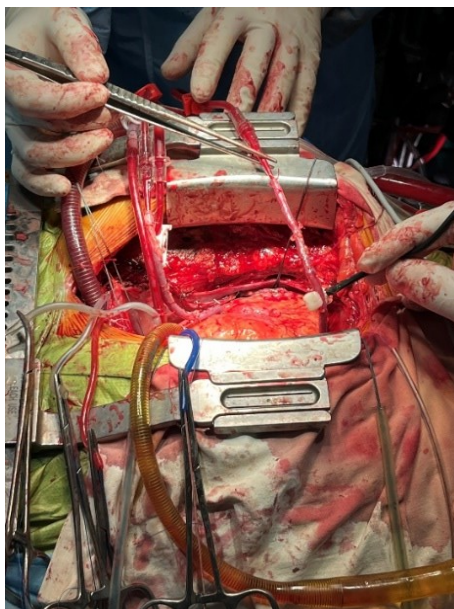
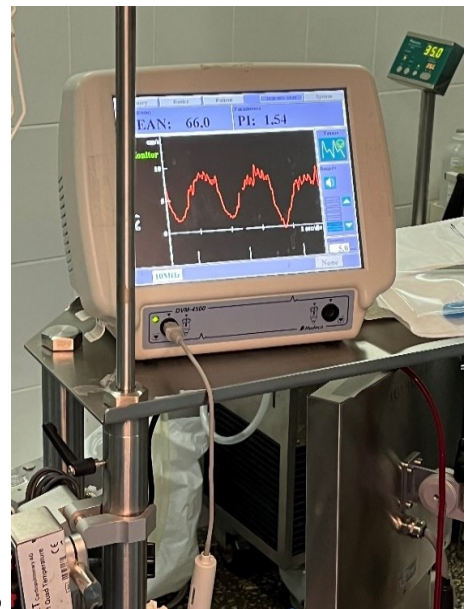


Рисунок 5.4 – Контур для доставлення оксигенованої крові з АШК

З метою запобігання травматизації інтими КА, кров з оксигенатора подавалася безпосередньо в коронарні шунти з тиском 40 мм рт.ст. Швидкість кровотоку ми також оцінювали за допомогою флоуметрії (рис. 5.5).



А



Б

Рисунок 5.5 - Оцінка адекватності реперфузії серця через контур АШК:
 А – Встановлення датчика флоуметрії; Б – Реєстрація швидкості реперфузії
 по венозних шунтах

Коли починали підшивання шунтів до аорти, наприклад розпочинали з шунта лівого басейну, накладаючи на нього затискач типу «бульдог», то перфузія правого басейну через шунт продовжувала здійснюватися через контур з АШК.

В усіх випадках (n=6) відзначали самостійне відновлення серцевої діяльності без проведення дефібриляції на відміну від пацієнтів, у яких методика застосування багатоканального сету не використовувалась.

Характерні ознаки зниженої скоротливої здатності міокарда спостерігалися у пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді, що було зумовлено тривалим періодом основного етапу операції та тривалим ішемічним часом. У частини хворих були зареєстровані ознаки гострої серцевої недостатності.

Практично всі пацієнти після завершення основного етапу операції потребували інотропної підтримки. В групі спостереження була характерна реєстрація мінімальних доз у 40% осіб, що свідчило про відновлення транзиторних порушень функції міокарда. Дози симпатоміметиків на другу добу знизились до 28% від похідного рівня. Клінічні спостереження ураження міокарда, що характеризують необхідність використання інотропної підтримки були підтверджені лабораторно динамікою маркерів пошкодження міокарда в ранньому післяопераційному періоді.

В групі спостереження не було жодного випадку інфаркту міокарда після операції, що підтверджено клінічним перебігом та динамікою рівня біохімічних маркерів. Також не було необхідності жодного разу застосовувати внутрішньоаортальну балонну контрпульсацію.

Отже, можемо зробити висновок, що запропонована методика захисту міокарда була ефективною. Дана методика потребує більшого часу для виконання та є складнішою технічно, але дозволяє значно зменшити ішемічний час міокарда, що своєю чергою дозволить знизити вірогідність виникнення серцевої недостатності та частоту післяопераційних ускладнень.

Застосування запропонованої техніки з використанням багатоканального сету для забезпечення захисту міокарда та запобігання гіпоксії міокарда під час аортокоронарного шунтування продемонструвало суттєві переваги, що проявилось уникненням необхідності конверсії на паралельний штучний кровообіг та самостійне відновлення роботи серця в усіх 6 пацієнтів, на відміну від випадків використання традиційної методики.

Висновки до розділу5

Узагальнюючи отримані результати можна зробити висновки:

1. Використання методики превентивного відновлення коронарного кровотоку шунтуванням коронарної артерії на працюючому серці до перетискання аорти показало її переваги за тривалістю штучного кровообігу та ішемічного часу серця, а також ступеня ушкодження міокарда.

2. Застосування запропонованої в експерименті методики має суттєві переваги в порівнянні з методикою класичного шунтування на працюючому серці, а саме: втримання гемодинамічної ситуації, зменшення тривалості штучного кровообігу та ішемічного часу серця, реперфузія міокарда на етапі відновлення серцевої діяльності, що позитивно впливає на показники його роботи.

3. Отримані результати спонукають до подальших нових досліджень різних методик введення кардіоплегічних розчинів, які дозволяють адекватно захистити міокард та скоротити час ішемії міокарда під час тривалого штучного кровообігу.

Основні положення цього розділу опубліковані в статті:

Семенів П.М. Модифікована методика зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2023;1-2(38-39):88-94. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2023.1-2.8894>.

РОЗДІЛ 6

УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Особливе місце серед серцево-судинних захворювань належить поєднаній патології клапанів серця та коронарних судин. Вихідна важкість пацієнтів із поєднаною патологією клапанів та коронарних артерій зумовлює значно збільшений ризик операції у зв'язку зі складністю хірургічного втручання, збільшенням тривалості ШК та періоду ішемії міокарда, що є основною проблемою при таких операціях. На сьогодні однією з найважливіших задач в серцево-судинній хірургії є забезпечення адекватного інтраопераційного захисту міокарда з можливим зменшенням часу роботи на зупиненому серці.

Важливим аспектом інтраопераційного захисту міокарда є спосіб доставлення кардіоплегічного розчину до коронарного русла. Незважаючи на розробку та існування великої кількості методів та способів інтраопераційного захисту міокарда від ішемічного пошкодження, ця проблема досі не вирішена повністю. Але на сьогодні відсутні загальновизнані клінічні протоколи або алгоритми прийняття рішення щодо вибору оптимального методу доставлення кардіоплегії до вінцевого русла при проведенні хірургічної корекції клапанних вад серця в поєднанні із коронарною патологією.

Різноманітність підходів до вибору проведення інтраопераційної кардіоплегії для категорії пацієнтів з клапанними вадами в поєднанні з ІХС вказує на відсутність оптимальної універсальної методики, доводить необхідність подальшого вивчення даного питання. На основі варіантів введення кардіоплегічного розчину, що існують необхідно вибрати найбільш оптимальний спосіб захисту міокарда. Є необхідність в розробленні рекомендацій (алгоритму прийняття рішень) щодо вибору оптимального методу захисту міокарда при проведенні хірургічної корекції клапанних вад серця в поєднанні з коронарною патологією.

Робота ґрунтується на аналізі результатів одномоментної багатоклапанної корекції в поєднанні із шунтуванням коронарних артерій у 93 пацієнтів, що була виконана в НІССХ ім. М.М. Амосова за період з 2014 по 2022 роки. Стан більшості пацієнтів при госпіталізації був важкий. Понад половина з них (57 з 93) потребувала шунтування двох та більше коронарних артерій. Всі пацієнти належали до III-IV ФК за NYHA, 59 хворих з 93 перебували в II-IV ФК стенокардії. Для даної категорії хворих, за даними ЕхоКГ, було характерно зниження функціональної здатності міокарда (ФВ $39,6 \pm 7,6\%$). При розрахунку прогнозованої операційної летальності за допомогою індексу EuroSCORE II 61 з 93 пацієнтів мали високий (бал EuroSCORE >5) та середній (бал EuroSCORE 3-5) ступінь операційного ризику.

Залежно від обраної тактики захисту міокарда пацієнти були розподілені на 3 групи спостереження: I група - «Пацієнти, яким першим етапом виконувалась корекція клапанів серця, а потім шунтування коронарних артерій в умовах кардіopleгії», II група - «Спочатку виконувалось шунтування КА, потім корекція клапанів в умовах кардіopleгії», та III група - «Першим етапом виконувалось шунтування коронарних артерій на працюючому серці, потім корекція клапанів серця». Групи були близькими за демографічними та клінічними характеристиками та не мали між собою статистично значущих відмінностей за стадією та ступенем ураження серцево-судинної системи, характером ураження міокарда та коронарних судин.

В процесі роботи була сформована дослідницька база даних. При її аналізі статистична обробка проводилась з використанням методів варіаційної та описової статистики, статистичного аналізу. Обрані методи математичної обробки даних є загальновизнаними при виконанні аналогічних завдань. Здійснювали розрахунок середнього арифметичного значення вибірки, розрахунок стандартного відхилення у виборці. Для перевірки гіпотези рівності середніх величин для двох вибірок з різних

генеральних сукупностей використовували двовибірковий t-тест Ст'юдента. Для порівняння двох сукупностей за якісними ознаками використовували критерій Пірсона.

В процесі дослідження встановлено, що загальний стан пацієнтів на вихідному етапі був важкий. Це було обумовлено комбінацією ураження клапанів серця та стенотичних уражень КА.

Основними скаргами пацієнтів, які траплялися найчастіше, були: задишка, набряки нижніх кінцівок, стенокардія, швидка втомлюваність, накопичення рідини в плевральній порожнині та у рідкісних випадках - асцит. Пацієнти були віднесені до III-IV ФК за NYHA. Частина пацієнтів перенесли один або декілька інфарктів міокарда та належали до старшої вікової групи.

Характер стенотичних уражень КА вимагав хірургічної корекції – шунтування двох та більше КА. Серед клапанних вад серця переважали аортальні вади (100%), які вимагали хірургічної корекції. Тому саме аортальна вада у нашому дослідженні постає як самостійна патологія, а мітральна вада як мітралізація при аортальному стенозі, або як мітральна недостатність ішемічного генезу. Тристулкова недостатність, яка вимагала хірургічної корекції відзначалась у 70% всієї досліджуваної групи.

Серед основних супутніх захворювань в усій досліджуваній групі були гіпертонічна хвороба (83,8%) та цукровий діабет (19%). Серед супутньої кардіальної патології часто траплялися порушення ритму серця (38,6%). Також, згідно з анамнестичними даними у деяких пацієнтів мали місце порушення мозкового кровообігу (13,9%).

Таким чином, важкість вихідного стану пацієнтів була обумовлена особливістю основної патології та наявністю супутньої кардіальної або іншої патології, які безпосередньо впливають на результати хірургічного лікування цих пацієнтів. Групи не мали статистичних розбіжностей між собою за віковими, гендерними ознаками та похідною патологією.

Усім пацієнтам (n=93) були виконані наступні варіанти оперативних втручань: протезування аортального клапана (n=87), декальцифікація (n=2), вальвулотомія аортального клапана (n=1), протезування мітрального клапана (n=47), пластика мітрального клапана опорним кільцем (n=34), шовна пластика МК (n=12), пластика тристулкового клапана (n=30). В одному випадку було проведено протезування аортального, мітрального та тристулкового клапанів при інфекційному ендокардиті (1,7%). Всі операції проводились в комбінації з коронарним шунтуванням. Також проводились додаткові хірургічні маніпуляції, такі як усунення субаортального стенозу (операція Morrow) (n=2), внутрішня шовна пластика лівого передсердя (n=7), прошивання та перев'язування вушка лівого передсердя, видалення тромбів з лівого передсердя (n=2).

Усі пацієнти досліджуваної групи потребували прямої реваскуляризації міокарда шляхом шунтування КА. Індекс реваскуляризації міокарда склав 2,3. Найчастіше шунтованою КА була ПМШГ. Більшість пацієнтів досліджуваної групи потребували шунтування двох та більше КА (57 з 93). Односудинне шунтування було виконано 36 пацієнтам.

Початкові етапи операції проводили за стандартною методикою. Середина стернотомія з паралельною підготовкою графтів для КШ, а саме виділення великої підшкірної вени та виділення ЛВГА. Тактика послідовності виконання хірургічних маніпуляцій відіграла ключову роль у розподілі пацієнтів на групи.

Показники тривалості штучного кровообігу для I групи склали $279,8 \pm 69,8$ хв, а час перетискання аорти $190,3 \pm 47,5$ хв. Час загальної тривалості операції для даної групи склав $440,2 \pm 240,2$ хв.

В II досліджуваній групі загальний час тривалості операції ($436,3 \pm 94,6$), тривалість ШК ($268 \pm 64,2$) та перетискання аорти ($183,4 \pm 44,6$) суттєво не відрізнявся від аналогічних показників I групи.

В III групі спостереження (n=15), коли реваскуляризацію міокарда проводили повністю без ШК (n=13), або на паралельній перфузії (n=2),

загальний час операції становив $476,4 \pm 121,3$ хв, що було дещо вище ніж в I та II групах. Проте використання даної тактики дозволило суттєво знизити тривалість етапу штучного кровообігу ($179,2 \pm 38,9$ хв), що було статистично значуще в порівнянні з I ($p=0,001$) та II ($p=0,001$) групами. Важливою перевагою хірургічної тактики, обраній в групі III, була можливість знизити ішемічний час ($132,2 \pm 22,4$ хв). Отримані показники статистично значуще відрізнялись від аналогічних характеристик I ($p=0,001$) та II ($p=0,001$) груп.

Значна тривалість була зумовлена об'ємом хірургічного втручання та технічними складнощами. В усіх трьох групах ішемічний час серця значно перевищував критичний час, що за даними літератури складає 120 хв [25].

Практично всі пацієнти після завершення основного етапу операції потребували інотропної підтримки. Найчастіша реєстрація великих (> 6 мкг/кг/хв) доз міметиків спостерігалася в I та II групах дослідження ($n=14$) (33,4%) та ($n=12$) (33,3%) відповідно, та найменш часта реєстрація мінімальних (< 3 мкг/кг/хв) доз – у групі III ($n=6$) (40%). На другу добу післяопераційного періоду було встановлено зниження доз інотропної підтримки в усіх групах спостереження, що свідчило про відновлення транзиторних порушень функції міокарда. Найбільш позитивна динаміка була зареєстрована в III групі, де середні дози міметиків на другу добу становили 28% від похідного рівня, в порівнянні з 21% зниження в II групі та 16% в I групі.

Клінічні спостереження ураження міокарда, що характеризують необхідність використання інотропної підтримки були підтвержені лабораторно динамікою маркерів пошкодження міокарда в ранньому післяопераційному періоді. Рівень АЛТ, АСТ, ЛДГ у переважної більшості пацієнтів перебували у межах референтних значень. Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей по кожному окремому маркеру пошкодження між групами спостереження, підвищення рівня ферментів було більш виражене в I та II групах.

Інтегральним показником, що характеризував клінічний стан пацієнтів, був час, протягом якого пацієнт потребував штучної вентиляції легень. В III групі час штучної вентиляції легень тривав $14,3 \pm 9,1$ год, що майже вдвічі менше в порівнянні з I групою ($29,7 \pm 12,3$ год), та менше, ніж в II групі ($22,7 \pm 11,4$ год). За критерієм Ст'юдента p між групами I та II – 0,012, групами I та III – 0,001, групами II та III – 0,015.

Серед порушень з боку серцевої системи особливе місце посідає порушення ритму серця. Найвища частота реєстрації порушень ритму серця була зареєстрована в I досліджуваній групі ($n=33$). III група характеризувалася найменшою частотою виникнення порушень ритму серця в післяопераційному періоді ($n=8$).

Серед 93 пацієнтів, що були включені в загальну групу дослідження було зареєстровано 6 летальних випадків. В 4 випадках провідною причиною була гостра серцева недостатність, що виникла одразу після завершення основного етапу операції, в тому числі у 3 пацієнтів I групи і у 1 - групи II. У всіх випадках був зареєстрований тривалий ішемічний час та загальна тривалість штучного кровообігу. У двох пацієнтів, що були оперовані на тлі інфекційного ендокардиту, головною причиною смерті стали гнійно-септичні ускладнення. Два пацієнти померли внаслідок вираженої дихальної та поліорганної недостатності.

Середні показники тривалості перебування у ВРІТ не мали статистично значущих відмінностей між I та II групами ($p=0,457$). III група за цим показником значно відрізнялась від пацієнтів I та II груп ($p<0,05$).

В ранньому післяопераційному періоді для пацієнтів були характерні ознаки зниженої скоротливої здатності міокарда. Це було зумовлено тривалим періодом основного етапу операції та тривалим ішемічним часом. Найчастіше високі та середні дози кардіотонічних препаратів застосовувались в групах I та II для підтримки гемодинаміки на задовільному рівні на етапах зупинки ШК та закінчення операції. Зареєстровані ознаки зниження скоротливої здатності міокарда зберігались у низки пацієнтів в

ранньому післяопераційному періоді. Частота реєстрації СН II-III була вище в I (n=35) (83,3%) та II (n=29) (80,5%) групах в порівнянні з III групою. Треба зазначити, що випадки летальної СН та післяопераційних інфарктів (використання ВАБК) були зареєстровані в групах I та II.

Значущою за кількістю була група ускладнень, що характеризувалась ушкодженням міокарда й могла свідчити про адекватність інтраопераційного захисту. Найбільша кількість та частота кардіальних ускладнень спостерігалась в I досліджуваній групі. Гостра серцева недостатність, як головна причина летальності спостерігалась виключно в I та II групах, коли КШ виконували в умовах кардіopleгічної зупинки. В разі використання методики шунтування на працюючому серці жодного випадку летальної СН зареєстровано не було.

Отже, на підставі аналізу перебігу післяопераційного періоду встановлено, що методика запропонована в III досліджуваній групі була ефективнішою за методики, що використовувались в I та II групах. Вона потребує більшого часу для виконання та є складнішою технічно, але дозволяє значно зменшити ішемічний час міокарда, що своєю чергою дозволяє знизити рівень СН та рівень післяопераційних ускладнень.

При морфометричному дослідженні міокарда пацієнтів з поєднаною багатоклапанною патологією та ІХС встановлено, що середній діаметр гіпертрофованих КМЦ в стадії компенсації становить $24,8 \pm 3,4$ мкм, у стадії декомпенсації – $34,1 \pm 4,7$ мкм. Гіпертрофія міокарда при перевантаженні його тиском супроводжується дифузним інтерстиціальним та периваскулярним фіброзом. У нашому дослідженні у пацієнтів з ІХС до цього приєднується дрібновогнищевий коронарогенний замісний фіброз і грубі постінфарктні рубці (у 3 осіб). Дуже важливу роль у процесі гіпертрофічного ремоделювання міокарда відіграють судини МЦР. Проведене дослідження показало, що при перевантаженні міокарда тиском посилюється ангиогенез, що сприяє адаптації КМЦ до патологічних викликів. Водночас у 2005 р. була висловлена точка зору, що тільки фізіологічна гіпертрофія супроводжується

посиленням ангиогенезу, тоді як при патологічній гіпертрофії коронарний ангиогенез відстає від збільшення розмірів КМЦ, чим автори пояснюють розвиток ознак декомпенсації гіпертрофованого ремоделювання міокарда. У 2015 р. за допомогою імуногістологічних технологій був підтверджений факт значного зниження щільності мікросудин у міокарді хворих із серцевою недостатністю.

У нашому ультраструктурному дослідженні в міокарді із систолічною гіпертрофією були виявлені мікросудини з ознаками різних морфофункціональних станів. Траплялись юні, новоутворені капіляри, в яких домінували прояви активного білкового синтезу. У більшості зрілих мікросудин відзначалося підвищення кількості мікропіноцитозних везикул, що свідчить про активний трансендотеліальний транспорт метаболітів, який забезпечує гіпертрофію КМЦ. Але нерідкими знахідками були також дегенерування мікросудин. Примітно, що альтерація резидентних клітин міокарда (КМЦ, ендотеліоцити, фібробласти) викликало оперативну реакцію нерезидентних елементів – макрофагів, мастоцитів з їх судинорозширюючими можливостями, лейкоцитів. Останні, можливо, були відповіддю на гіпоксичне ураження міокарда в зв'язку з ІХС. Але інші із зазначених клітин реагували швидше на ураження, зумовлене саме патологічною гіпертрофією КМЦ і фіброзом, який часто ніби замурував та сплющував капіляри.

Ці дані свідчать про динамічність стану МЦР міокарда у досліджуваного контингенту хворих: у відповідь на гіпертрофію КМЦ, що наростає, мікросудини підвищують свою функціональну активність, однак фіброз інтерстицію та високий трансмуральний тиск призводить до їх ушкодження. Разом з тим зрідка трапляються також свідчення неангіогенезу. Мабуть, баланс цих трьох процесів залежить від тяжкості та тривалості захворювання.

На введення в коронарне русло кардіopleгічного розчину мікросудини міокарда відповідали класмоцитозом. Фізіологічний сенс цього явища,

очевидно, зводиться до збільшення за потреби площі гемоендотеліального контакту. Кардіоплегічний розчин, що заповнює коронарне русло при ШК, значно відрізняється за складом від крові, тому в цьому випадку клазмоцитоз мікросудин можна розглядати як компенсаторно-приспосувальну реакцію.

Просвіт мікросудин на початку перфузії їх кардіоплегічним розчином виглядав електронно-прозорим, але через 60 хв після початку кардіоплегії вміст мікросудин при електронній мікроскопії ставав видимим завдяки дуже світлим хмароподібним включенням, найімовірніше білкової природи. Ці зміни могли бути пов'язані з накопиченням продуктів життєдіяльності мікросудин у стоячому кардіоплегічному розчині, а також з активним трансендотеліальним виходом рідини з капілярів в інтерстицій. Про це свідчить велика кількість мікропіноцитозних везикул в ендотеліоцитах капілярів, деяке набухання їх базальних мембран і значний міжклітинний набряк. У набряковій рідині спостерігались утворення, які зазвичай кваліфікуються як клітинний детрит. Однак іноді в ньому диференціювалися малі замкнуті структури, які швидше за все є екзосомами, що заповнені метаболітами різних клітин. Нині в літературі активно обговорюється питання значущості екзосом у механізмах міжклітинної передачі інформації, зокрема і в кооперації з телоцитами.

Надалі у міру подовження строку кардіоплегії зміни мікросудин розвивались у бік скорочення транспортної функції ендотелію та поступового стоншення й ущільнення судинних стінок. Поступово наростали ознаки набряку міжклітинного матриксу й гіпоксичного ураження КМЦ.

Найбільш страждали ділянки міокарда у басейні коронарних артерій, ушкоджених атеросклерозом, де частина капілярів заповнилася кардіоплегічним розчином повністю (імовірно, завдяки добре розвинутим колатераліям), в інших судинах збереглися еритроцити. КМЦ у басейні неперфузованих капілярів насамперед страждали від гіпоксії, а самі капіляри до 180 хв перфузії зазнавали незворотних змін.

Отже, у пацієнтів, які страждають на вади мітрального та аортального клапанів, що поєднуються з ІХС, у міокарді розвиваються зміни всіх його структур (КМЦ, мікросудини, міжклітинний матрикс). Це значно підвищує ризик операцій на відкритому серці, і ступінь цього ризику посилюється у міру подовження часу перфузії.

- У хворих із комбінованими вадами аортального та мітрального клапанів, що поєднуються з ІХС (секційний матеріал 5 хворих, померлих на передопераційному етапі), у міокарді лівого шлуночка та передсердь спостерігалася виражена гіпертрофія КМЦ, фіброз ендо- і перимізію, дрібновогнищевий замісний фіброз, а також грубі постінфарктні рубці у 3 хворих.

- Ультраструктурне дослідження екземплярів міокарда, отриманих до перфузії коронарних артерій кардіopleгічним розчином, показало, що більшість капілярів на цих препаратах демонстрували ознаки активації трансендотеліального транспорту, про що свідчить велика кількість мікропіноцитозних везикул. Проте у деяких судинах відзначався набряк ендотеліоцитів та інші патологічні зміни. Поряд із цим траплялися поодинокі юні новоутворені капіляри. Тобто вади клапанів та ІХС приводили до розвитку як альтернативних процесів, так і компенсаторно-приспосувальних реакцій у судинах МЦР міокарда.

- Введення в коронарне русло кардіopleгічного розчину в перші хвилини викликало в мікросудинах явище клазмоцитозу, що збільшувало площу дотику ендотеліоцитів і вмісту просвіту. Після 60 хв перфузії в ендотеліоцитах капілярів зберігалася велика кількість мікропіноцитозних везикул та зникали ознаки клазмоцитозу, але спостерігався значний набряк інтерстицію з включеннями клітинного детриту. Надалі зміни мікросудин розвивались у бік стоншення та ущільнення їх стінок із втратою життєво важливих органел (185 хв перфузії).

- На усіх термінах спостереження в препаратах траплялись мікросудини, що містили еритроцити, не вимиті з їх просвіту кардіopleгічним розчином.

Через 60 хв перфузії в басейні таких судин КМЦ піддавалися гіпоксичному ушкодженню (смуга контрактурної дегенерації). Через 3 години перфузії зміни в таких судинах МЦР досягали ступеня незворотності.

На підставі проведених досліджень з метою підвищення безпеки проведення операцій, було розроблено **оригінальну методику** виконання коронарного шунтування, доставлення кардіopleгічного розчину та реперфузії серця у хворих із поєднаною багатоклапанною патологією та ураженням вінцевих артерій. Для проведення даної методики ми використовували багатоканальний перфузійний сет та антеградну канюлю типу «ромашка».

Під час проведення експерименту розроблено алгоритм послідовності виконання хірургічних маніпуляцій. Спершу під'єднання антеградної канюлі типу «ромашка» до аорти та наступне приєднання до неї багатоканального перфузійного сету. До перфузійного сету під'єднували венозні графти. На дистальні кінці останніх накладали кліпси або затискачі типу «бульдог». Після чого починали накладання дистальних анастомозів венозних шунтів із коронарними артеріями. Якщо, під час позиціювання серця гемодинамічна ситуація не є стабільною, переходили на допоміжний штучний кровообіг і завершували етап шунтування на паралельній перфузії. По завершенні етапу шунтування, виведення штучного кровообігу на повну продуктивність, та системного охолодження пацієнта до 28° С, розпочинали корекцію клапанів серця.

Початок ішемічного часу серця починається з моменту накладання затискача на аорту. Саме після цього відбувається проведення фармакохолодової кардіopleгії. Важливим моментом є доставлення кардіopleгічного розчину.

При оклюзії просвіту коронарних артерій, здійснити рівномірну перфузію міокарда не завжди можливо, особливо при багатосудинному ураженні КА через відсутність анатомічних умов рівномірного доставлення холодного КП розчину. Враховуючи мозаїчні атеросклеротичні ураження

КА, ефективність рівномірного розподілу КП розчину по всіх ділянках міокарда є сумнівна. Тому виконується додаткове ретроградне введення КП розчину в коронарний синус.

Запропонована методика дає можливість доповнити етап антеградного доставлення КП розчину. Через багатоканальний перфузійний сет КП розчин вводиться одночасно в усі накладені шунти. Це підвищить якість та ефективність розподілу КП на антеградному етапі проведення захисту міокарда. Виключенням стають ті випадки коли для шунтування використовували артеріальні графти внутрішніх грудних артерій (ВГА). У випадках, коли на працюючому серці був накладений мамарокоронарний шунт (МКШ), на час перетискання аорти його теж перетискають. Якщо просвіт ПМШГ в проксимальному відділі субоклюзований або оклюзований і планується тривале перетискання аорти, необхідно ПМШГ шунтувати венозним графтом, щоб повноцінно захистити міокард лівого шлуночка та міжшлуночкову перегородку, інакше це може призвести до фатальних ускладнень. Після шунтування КА виконують хірургічну корекцію клапанної патології серця. Додаткове введення КП розчину залежить від часу перетискання аорти.

По завершенні хірургічної корекції клапанних вад серця та герметизації камер серця завершується ішемічний час серця – моментом зняття затискача з аорти. З цього моменту розпочинається реперфузія міокарда.

Наша методика дозволяє скоротити час ішемії на цьому етапі та покращити реперфузію міокарда. Одразу після зняття затискача з аорти можна здійснювати перфузію КА через багатоканальний перфузійний сет. Оксигенована кров подається через контур з АШК до венозних шунтів. Подачу крові здійснювали зі швидкістю 40 мл/хв та тиском 40 мм рт.ст.

Після зняття затискача з аорти повноцінна реваскуляризація сприяла більш швидкому відновленню гемодинаміки при мінімальному ступені використання інотропної підтримки. У всіх випадках, де застосовували дану методику, серцева діяльність відновлювалася самостійно, без проведення

дефібриляції. Також відзначали зменшення часу ШВЛ та мінімізацію післяопераційних ускладнень та загострення супутніх захворювань.

Отже, застосування даної методики дає можливість значно скоротити ішемічний час серця, покращити якість доставлення КП розчину на антеградному етапі та покращити ефективність реперфузії міокарда на етапі відновлення серцевої діяльності. Тому ми можемо рекомендувати застосування цієї методики до практичного використання у пацієнтів з комбінованим ураженням клапанів серця в поєднанні із коронарною патологією.

ВИСНОВКИ

1. Доведено, що у хворих із поєднанням клапанної та коронарної патології ішемічний час при кардіоплегічній зупинці міокарда перевищує оптимальне значення (120 хв), що впливає на частоту розвитку специфічних ускладнень – гострої серцевої недостатності, порушень ритму серця.

2. Методика, запропонована в досліджуваній групі, де етап шунтування КА виконувався на працюючому серці, в порівнянні із загальноприйнятою методикою, де шунтування виконувалося в умовах кардіоплегічної зупинки серця, була ефективнішою. Ця методика потребує більшого часу для її виконання та є складнішою технічно, але дозволяє значно зменшити ішемічний час міокарда (I група – $190,3 \pm 47,5$ хв, II група – $183,4 \pm 44,6$ хв, III група – $132,2 \pm 22,4$ хв), а також час штучного кровообігу (I група – $279,3 \pm 69,8$ хв, II група – $268,4 \pm 64,2$ хв, III група – $179,2 \pm 38,2$ хв), що знижує частоту серцевої недостатності та рівень післяопераційних ускладнень.

3. З'ясовано, що всі пацієнти після завершення основного етапу операції потребували інотропної підтримки. Найчастіша реєстрація великих (>6 мкг/кг/хв) доз міметиків спостерігалася в I та II групах дослідження ($n=14$) (33,4%) та ($n=12$) (33,3%) відповідно, та найменш часта реєстрація мінімальних (<3 мкг/кг/хв) доз – у групі III ($n=6$) (40%). На другу добу післяопераційного періоду було встановлено зниження доз інотропної підтримки в усіх групах спостереження, що свідчило про відновлення транзиторних порушень функції міокарда. Найбільш позитивна динаміка була зареєстрована в III групі, де значення середніх доз міметиків на другу добу становило 28% від похідного рівня, в порівнянні з 21% зниження в II групі та 16% - в групі I.

4. Клінічні спостереження уражень міокарда, що потребують використання інотропної підтримки, були підтверджені лабораторно динамікою кардіоспецифічних маркерів пошкодження міокарда (КФК та МВ-КФК) в ранньому післяопераційному періоді. Рівень АЛАТ, АСАТ, ЛДГ у переважної більшості пацієнтів перебували у межах референтних значень.

Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей по кожному окремому маркеру пошкодження між групами спостереження, підвищення рівня ферментів було більш виражено в I та II групах.

5. Згідно з морфологічними даними, вади аортального й мітрального клапанів серця в поєднанні з ІХС супроводжуються змінами як кардіоміоцитів, так і судин мікроциркуляторного русла. В міокарді компенсаторно-приспосувальна гіпертрофія кардіоміоцитів, що обумовлена клапанною патологією, при зриві компенсації переходить в інтерстиціальний фіброз міокарда. ІХС супроводжується вогнищевим та дифузним фіброзом міокарда, а також ремоделюванням судин мікроциркуляторного русла.

6. Через 30-60 хв ішемії в басейні КА кардіоміоцити піддавалися гіпоксичному ушкодженню (смуга контрактурної дегенерації), через 180 хв в КМЦ спостерігався виражений набряк та дистрофічні зміни багатьох органел. В судинах мікроциркуляторного русла зі збільшенням ішемічного часу компенсаторно-приспосувальні реакції змінювалися дегенеративними процесами, аж до необоротних змін у деяких капілярах. Найбільша втрата життєво важливих органел у дрібних судинах спостерігається через 185 хв після введення кардіоплегічного розчину.

7. Застосування запропонованої в експерименті методики зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій (багатоклапанна корекція в поєднанні із коронарним шунтуванням) має суттєві технічні переваги порівняно з методикою класичного шунтування на працюючому серці, а саме: втримання гемодинамічної ситуації, зменшення тривалості штучного кровообігу та ішемічного часу серця, реперфузія міокарда на етапі відновлення серцевої діяльності, що позитивно впливає на показники його роботи.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Шунтування коронарних артерій рекомендовано проводити на працюючому серці або на паралельній перфузії до перетискання аорти.
2. Рекомендовано антеградне введення кардіоплегічного розчину в усі попередньо накладені шунти з використанням багатоканального перфузійного сету.
3. Рекомендовано проведення реперфузії міокарда через підшиті шунти артеріальною кров'ю з контуру апарата штучного кровообігу за допомогою багатоканального перфузійного сету.
4. У випадках, коли планується тривале перетискання аорти, рекомендуємо при виборі графта надавати перевагу використанню великої підшкірної вени перед використанням ЛВГА з метою забезпечення можливості проведення додаткового антеградного введення кардіоплегічного розчину для додаткового захисту міокарда.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Урсуленко ВИ, Купчинский АВ, Наумова ЛР, Стародуб ЮС, Семенив ПМ, Галюк ВМ, Федорова ЛС. Варианты и способы защиты миокарда при хирургическом лечении клапанных пороков сердца в сочетании с коронарной патологией. *Серце і судини*. 2017;2:61-8.
2. Fukui T, Bando K, Tanaka S, Uchimuro T, Tabata M, Takanashi S. Early and mid-term outcomes of combined aortic valve replacement and coronary artery bypass grafting in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Feb;45(2):335-40. doi: 10.1093/ejcts/ezt242.
3. Ватутин НТ, Тарадин ГГ, Тараторина АА, Ещенко ЕВ, Колесников ВС. Повреждение миокарда в условиях кардиopleгии и искусственного кровообращения. *Кардіохірургія та інтвенційна кардіологія*. 2016;2:41-9.
4. Hoyer A, Kiefer P, Borger M. Cardioplegia and myocardial protection: time for a reassessment? *J Thorac Dis*. 2019 May;11(5):E76-E78. doi: 10.21037/jtd.2019.05.08.
5. Джошибаев С, Болатбеков БА, Исакова АБ. Кардиopleгия как метод защиты миокарда: история, виды и ее будущее. Обзор литературы. *Вестник хирургии Казахстана*. 2012;1:49-52.
6. Hearse DJ, Braimbridge M, Jynge P. Protection of the ischemic myocardium: cardioplegia. New York: Raven Press; 1981.
7. Pinaud F, Corbeau JJ, Baufreton C, Binuani JP, De Brux JL, Fouquet O, et al. Remote ischemic preconditioning in aortic valve surgery: Results of a randomized controlled study. *J Cardiol*. 2016 Jan;67(1):36-41. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.06.007.
8. Liu NB, Wu M, Chen C, Fujino M, Huang JS, Zhu P, et al. Novel Molecular Targets Participating in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Cardioprotection. *Cardiol Res Pract*. 2019 May 28;2019:6935147. doi: 10.1155/2019/6935147.
9. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, Fernandez FG, Paone G, Wormuth DW, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database:

- 2018 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg.* 2018 Jan;105(1):15-23. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.10.035.
10. Khan A, Abbas Sh, Khan Attaullah, Iqbal M. Effect of route of cardioplegia delivery on myocardial protection. *J Cardiovasc Dis.* 2015;13(1):10-4.
 11. Essandoh M. Myocardial Protection During Minimally Invasive Mitral Valve Surgery: Is Retrograde Cardioplegia Alone Enough? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Aug;33(8):2362. doi: 10.1053/j.jvca.2019.01.065.
 12. Kamassai JD, Lowery DR. Retrograde Cardioplegia. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538289/>.
 13. Flameng WJ, Herijgers P, Dewilde S, Lesaffre E. Continuous retrograde blood cardioplegia is associated with lower hospital mortality after heart valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Jan;125(1):121-5. doi: 10.1067/mtc.2003.77.
 14. Tian G, Xiang B, Dai G, Sun J, Lindsay WG, Deslauriers R. Simultaneous antegrade/retrograde cardioplegia protects myocardium distal to a coronary occlusion: a study in isolated pig hearts. *Magn Reson Med.* 2001 Oct;46(4):773-80. doi: 10.1002/mrm.1256.
 15. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol.* 2016 Dec 6;7(1):113-70. doi: 10.1002/cphy.c160006.
 16. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD, Sherman MP, Ignarro LJ, Young HH. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: with aortic clamping. XIII. Interaction between oxygen tension and cardioplegic composition in limiting nitric oxide production and oxidant damage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Oct;110(4 Pt 2):1274-86. doi: 10.1016/s0022-5223(95)70014-5.
 17. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, Bøtker HE, Heusch G, Ibáñez B, et al. Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jan 8;73(1):89-99. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.086.

18. Engelman RM, Levitsky S, Wyndham CR. Optimal conditions for reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1977 Sep;56(3 Suppl):II148-56. PMID: 884820.
19. Buckberg GD. Substrate enriched warm blood cardioplegia reperfusion: an alternate view. *Ann Thorac Surg*. 2000 Feb;69(2):334-5. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01514-3. .
20. El Sabbagh A, Nishimura RA. Clinical Conundrum of Coronary Artery Disease and Aortic Valve Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2017 Feb 20;6(2):e005593. doi: 10.1161/JAHA.117.005593.
21. Pierce B, Bole I, Patel V, Brown DL. Clinical Outcomes of Remote Ischemic Preconditioning Prior to Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2017 Feb 20;6(2):e004666. doi: 10.1161/JAHA.116.004666.
22. Trenkwalder T, Nelson CP, Musameh MD, Mordi IR, Kessler T, Pellegrini C, et al. Effects of the coronary artery disease associated LPA and 9p21 loci on risk of aortic valve stenosis. *Int J Cardiol*. 2019 Feb 1;276:212-217. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.094.
23. Karsner HT, Koletsky S. *Calcific Disease of the Aortic Valve*. JP Lippincott, Philadelphia; 1947.
24. Hultgren HN. Calcific disease of the aortic valve. *Arch Pathol (Chic)*. 1948 Jun;45(6):694-706. PMID: 18099646.
25. Loop FD, Higgins TL, Panda R, Pearce G, Estafanous FG. Myocardial protection during cardiac operations. Decreased morbidity and lower cost with blood cardioplegia and coronary sinus perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104(3):608-18. PMID: 1513150.
26. Rostagno C. Heart valve disease in elderly. *World J Cardiol*. 2019 Feb 26;11(2):71-83. doi: 10.4330/wjc.v11.i2.71.
27. Thoenes M, Bramlage P, Zamorano P, Messika-Zeitoun D, Wendt D, Kasel M, et al. Patient screening for early detection of aortic stenosis (AS)-review of

- current practice and future perspectives. *J Thorac Dis.* 2018 Sep;10(9):5584-5594. doi: 10.21037/jtd.2018.09.02.
28. Robicsek F, Thubrikar MJ, Fokin AA. Cause of degenerative disease of the trileaflet aortic valve: review of subject and presentation of a new theory. *Ann Thorac Surg.* 2002 Apr;73(4):1346-54. doi: 10.1016/s0003-4975(01)03001-6.
29. González-Mansilla A, Martínez-Legazpi P, Prieto A, Gomá E, Haurigot P, Pérez Del Villar C, et al. Valve area and the risk of overestimating aortic stenosis. *Heart.* 2019 Jun;105(12):911-9. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314482.
30. Côté N, Simard L, Zenses AS, Tastet L, Shen M, Clisson M, et al. Impact of Vascular Hemodynamics on Aortic Stenosis Evaluation: New Insights Into the Pathophysiology of Normal Flow-Small Aortic Valve Area-Low Gradient Pattern. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jul 7;6(7):e006276. doi: 10.1161/JAHA.117.006276.
31. Урсуленко ВИ, Слабченко АИ, Крикунов АА, и др. Хирургическое лечение пороков клапанов сердца в сочетании с множественным поражением коронарных артерий. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 1993;6:21-4.
32. Yamak B, Ulus AT, Katircioğlu SF, et al. Surgery for Combined Rheumatic Valve and Coronary Artery Disease. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals.* 1999;7(1):33-36. doi:10.1177/021849239900700109.
33. Ahmad Y, Gotberg M, Malik IS, Mikhail G,W, Howard JP, Demir OM, et al. Coronary haemodynamics in patients with severe aortic stenosis and coronary artery disease undergoing TAVI: implications for clinical indices of coronary stenosis severity, *Europ Heart J.* 2018;39(1):Suppl. 1:564.229. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy564.229>.
34. Zakkar M, Bruno VD Mr, Visan AC, Curtis S, Angelini G, Lansac E, et al. Surgery for Young Adults With Aortic Valve Disease not Amenable to Repair. *Front Surg.* 2018 Mar 2;5:18. doi: 10.3389/fsurg.2018.00018.
35. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, et al. Sudden Death in Patients With Severe Aortic Stenosis: Observations From the CURRENT AS Registry. *J Am Heart Assoc.* 2018 May 18;7(11):e008397. doi: 10.1161/JAHA.117.008397.

36. Yang LT, Michelena HI, Scott CG, Enriquez-Sarano M, Pislaru SV, et al. Outcomes in Chronic Hemodynamically Significant Aortic Regurgitation and Limitations of Current Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 16;73(14):1741-1752. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.024.
37. Wang SS, O'Brien TX, Appelbaum EC, Balentine J, Brown DFM, Compton SJ, et al. Aortic Regurgitation Differential Diagnoses [Internet]. Medscape. 2018 Nov 19. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/150490-differential>
38. Marques L, Moreno N, Pereira A, Santos R, Guedes H, Seabra D, et al. A sub-aortic valve mass in a rheumatoid arthritis patient: an unconventional mechanism of aortic regurgitation. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2016;17(suppl 2):ii12–ii13. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew234>.
39. Lind L, Sundström J, Ärnlöv J, Lampa E. Impact of Aging on the Strength of Cardiovascular Risk Factors: A Longitudinal Study Over 40 Years. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jan 6;7(1):e007061. doi: 10.1161/JAHA.117.007061.
40. Kim BJ, Kim YS, Kim HJ, Ju MH, Kim JB, Jung SH, et al. Concomitant mitral valve surgery in patients with moderate ischemic mitral regurgitation undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Dis*. 2018 Jun;10(6):3632-3642. doi: 10.21037/jtd.2018.05.148.
41. Hancock EW. Aortic stenosis, angina pectoris, and coronary artery disease. *Am Heart J*. 1977 Mar;93(3):382-93. doi: 10.1016/s0002-8703(77)80259-7.
42. Wang X, Zhang B, Zhang J, Ying Y, Zhu C, Chen B. Repair or replacement for severe ischemic mitral regurgitation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(31):e11546. doi: 10.1097/MD.00000000000011546.
43. Delicce AV, Makaryus AN. Physiology, Frank Starling Law. 2023 Jan 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262149/>.
44. Kim J, Alakbarli J, Yum B, Tehrani NH, Pollie MP, Abouzeid C, et al. Tissue-based markers of right ventricular dysfunction in ischemic mitral regurgitation assessed via stress cardiac magnetic resonance and three-dimensional

- echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Apr;35(4):683-693. doi: 10.1007/s10554-018-1500-4.
45. Unger P, Clavel MA, Lindman BR, Mathieu P, Pibarot P. Pathophysiology and management of multivalvular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jul;13(7):429-40. doi: 10.1038/nrcardio.2016.57.
46. Stähli BE, Reinthaler M, Leistner DM, Landmesser U, Lauten A. Transcatheter Aortic Valve Replacement and Concomitant Mitral Regurgitation. *Front Cardiovasc Med*. 2018 Jun 19;5:74. doi: 10.3389/fcvm.2018.00074.
47. Altarabsheh SE, Deo SV, Rababa'h A, Obeidat YM, Haddad O. Chronic ischemic mitral valve regurgitation and surgical perspectives. *World J Cardiol*. 2018 Oct 26;10(10):141-144. doi: 10.4330/wjc.v10.i10.141.
48. Maeder MT, Weber L, Buser M, Gerhard M, Haager PK, Maisano F, et al. Pulmonary Hypertension in Aortic and Mitral Valve Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2018 May 23;5:40. doi: 10.3389/fcvm.2018.00040.
49. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
50. Izquierdo-Gómez MM, Marí-López B, Lacalzada-Almeida J. Ischaemic mitral valve regurgitation [Internet]. European Society of Cardiology. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2018 30 May;16(12). Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/Ischaemic-mitral-valve-regurgitation>.
51. Grocott HP, Stafford-Smith M, Mora-Mangano CT. Chapter 25 - Cardiopulmonary Bypass Management and Organ Protection [Internet]. Ed. Kaplan JA. In: *Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia (Second Edition)*. Elsevier, 2018. P. 608-63. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-49798-5.00025-5>.
52. Bhola R. Hibernating and Stunned Myocardium Imaging [Internet]. The Heart.org. Medscape. 2018 Jun 29. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/352588-overview>.

53. Shavelle DM. Pathophysiology of stunned or hibernating myocardium [Internet]. Up To Date. 2019 Aug [updated: 2022 Apr 25]. Available from: <https://medilib.ir/uptodate/show/1516>.
54. Kim SJ, Kudej RK, Yatani A, Kim YK, Takagi G, Honda R, et al. A novel mechanism for myocardial stunning involving impaired Ca(2+) handling. *Circ Res*. 2001 Oct 26;89(9):831-7. doi: 10.1161/hh2101.098547.
55. Duncker DJ, Schulz R, Ferrari R, Garcia-Dorado D, Guarnieri C, Heusch G, et al. "Myocardial stunning" remaining questions. *Cardiovasc Res*. 1998 Jun;38(3):549-58. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00061-3.
56. Toller WG, Gross ER, Kersten JR, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate- dependent potassium channels: mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology*. 2000 Jun;92(6):1731-9. doi: 10.1097/0000542-200006000-00033.
57. Ojha N, Dhamoon AS. Myocardial Infarction. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537076/>.
58. Sezer M, van Royen N, Umman B, Bugra Z, Bulluck H, Hausenloy DJ, et al. Coronary Microvascular Injury in Reperfused Acute Myocardial Infarction: A View From an Integrative Perspective. *J Am Heart Assoc*. 2018 Nov 6;7(21):e009949. doi: 10.1161/JAHA.118.009949.
59. Sciuto KJ, Deng SW, Venable PW, Warren M, Warren JS, Zaitsev AV. Cyclosporine-insensitive mode of cell death after prolonged myocardial ischemia: Evidence for sarcolemmal permeabilization as the pivotal step. *PLoS One*. 2018 Jul 5;13(7):e0200301. doi: 10.1371/journal.pone.0200301.
60. Premer C, Kanelidis AJ, Hare JM, Schulman IH. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 Feb 26;3(1):1-13. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006.
61. Cotton JM, Kearney MT, MacCarthy PA, Grocott-Mason RM, McClean DR, Heymes C, et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on Basal function

- and the force-frequency relationship in the normal and failing human heart in vivo. *Circulation*. 2001 Nov 6;104(19):2318-23. doi: 10.1161/hc4401.098515.
62. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Oct 19;15:130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.
63. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002 Nov 29;91(11):988-98. doi: 10.1161/01.res.0000043825.01705.1b.
64. Liguori GR, Kanas AF, Moreira LF. Managing the inflammatory response after cardiopulmonary bypass: review of the studies in animal models. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014 Jan-Mar;29(1):93-102. doi: 10.5935/1678-9741.20140017.
65. Opie LH. Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease. Academic Press; 2014. P. 23-36. doi: <https://doi.org/10.1016/C2012-0-02409-X>.
66. Moreno JB, Margraf S, Schuller AM, Simon A, Moritz A, Scholz M. Inhibition of neutrophil activity in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a novel strategy with the leukocyte inhibition module. *Perfusion*. 2004 Jan;19(1):11-6. doi: 10.1191/0267659104pf709oa.
67. Zucoloto AZ, Jenne CN. Platelet-Neutrophil Interplay: Insights Into Neutrophil Extracellular Trap (NET)-Driven Coagulation in Infection. *Front Cardiovasc Med*. 2019 Jun 20;6:85. doi: 10.3389/fcvm.2019.00085.
68. Adwas AA, Elsayed ASI, Azab AE, et al. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J Appl Biotechnol Bioeng*. 2019;6(1):43-47. doi: 10.15406/jabb.2019.06.00173.
69. Chen YF, Tsai WC, Lin CC, Tsai LY, Lee CS, Huang CH, et al. Effect of leukocyte depletion on endothelial cell activation and transendothelial migration of leukocytes during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2004 Aug;78(2):634-42; discussion 642-3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.091.
70. Cheng B, Zhong JP, Wu FX, Li GL, Ruan QX, Luo G, Jiang H. Ebselen protects rat hearts against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Exp Ther Med*. 2019 Feb;17(2):1412-1419. doi: 10.3892/etm.2018.7089.

71. Zweier JL, Talukder MA. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2006 May 1;70(2):181-90. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.02.025.
72. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J.* 2016 Jul 25;15(1):71. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5.
73. Kohlhaas M, Liu T, Knopp A, Zeller T, Ong MF, Böhm M, et al. Elevated cytosolic Na⁺ increases mitochondrial formation of reactive oxygen species in failing cardiac myocytes. *Circulation.* 2010 Apr 13;121(14):1606-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914911.
74. Tatarkova Z, Kolisek M, Pilchova I, Racay P, Kaplan P. Interplay Between Mitochondrial Proteins and Age-Associated Risk of Cardiovascular Diseases [Internet]. *Mitochondrial Diseases.* InTech; 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71789>.
75. Wildhirt SM, Weis M, Schulze C, Conrad N, Pehlivanli S, Rieder G, et al. Expression of endomyocardial nitric oxide synthase and coronary endothelial function in human cardiac allografts. *Circulation.* 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I336-43. doi: 10.1161/hc37t1.094598.
76. Kadric N, Osmanovic E. Rhythm Disturbance After Myocardial Revascularization. *Med Arch.* 2017 Dec;71(6):400-403. doi: 10.5455/medarh.2017.71.400-403.
77. Ye G, Metreveli NS, Donthi RV, Xia S, Xu M, Carlson EC, et al. Catalase protects cardiomyocyte function in models of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004 May;53(5):1336-43. doi: 10.2337/diabetes.53.5.1336.
78. Griendling KK, Touyz RM, Zweier JL, Dikalov S, Chilian W, Chen YR, et al. Measurement of Reactive Oxygen Species, Reactive Nitrogen Species, and Redox-Dependent Signaling in the Cardiovascular System: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Res.* 2016 Aug 19;119(5):e39-75. doi: 10.1161/RES.0000000000000110.

79. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438. doi: 10.1155/2014/360438.
80. Romano R, Cristescu SM, Risby TH, Marczin N. Lipid peroxidation in cardiac surgery: towards consensus on biomonitoring, diagnostic tools and therapeutic implementation. *J Breath Res*. 2018 Feb 6;12(2):027109. doi: 10.1088/1752-7163/aa9856.
81. Bouleti C, Mewton N, Germain S. The no-reflow phenomenon: State of the art. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2015 Dec;108(12):661-674. doi: 10.1016/j.acvd.2015.09.006.
82. Pertiwi KR, Hillman RM, Scott CA, Chilton EL. Ischemia Reperfusion Injury Produces, and Ischemic Preconditioning Prevents, Rat Cardiac Fibroblast Differentiation: Role of K_{ATP} Channels. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019 Jun 4;6(2):22. doi: 10.3390/jcdd6020022.
83. Marek-Iannucci S, Thomas A, Hou J, Crupi A, Sin J, Taylor DJ, et al. Myocardial hypothermia increases autophagic flux, mitochondrial mass and myocardial function after ischemia-reperfusion injury. *Sci Rep*. 2019 Jul 10;9(1):10001. doi: 10.1038/s41598-019-46452-w.
84. Boyette LC, Manna B. Physiology, Myocardial Oxygen Demand. 2022 Jul 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499897/>.
85. Gupta P, Harky A, Jahangeer S, Adams B, Bashir M. Varying Evidence on Deep Hypothermic Circulatory Arrest in Thoracic Aortic Aneurysm Surgery. *Tex Heart Inst J*. 2018 Apr 7;45(2):70-75. doi: 10.14503/THIJ-17-6364.
86. Elassal A, Debis R, Faden M, Alqari A, Abdulaziz M, Al Radi O. Outcomes of deep hypothermic circulatory arrest in pediatric cardiac surgery: A single center experience. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;24(3):228-31. doi: 10.1016/j.jescts.2016.08.007.
87. Ullah H. Deep hypothermic circulatory arrest - anesthetic considerations [Internet]. *Anaesth Pain Intens Care*. 2016;20 Suppl 1:S115-8. Available from:

<http://www.apicareonline.com/deep-hypothermic-circulatory-arrest-anesthetic-considerations/>.

88. Caputo M, Pike K, Baos S, Sheehan K, Selway K, Ellis L, et al. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass in low-risk paediatric heart surgery: a randomised controlled trial. *Heart*. 2019 Mar;105(6):455-464. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313567.
89. Kohlhauer M, Pell VR, Burger N, Spiroski AM, Gruszczuk A, Mulvey JF, et al. Protection against cardiac ischemia-reperfusion injury by hypothermia and by inhibition of succinate accumulation and oxidation is additive. *Basic Res Cardiol*. 2019 Mar 15;114(3):18. doi: 10.1007/s00395-019-0727-0.
90. Nardi P, Pisano C, Bertoldo F, Vacirca SR, Saitto G, Costantino A, et al. Warm blood cardioplegia versus cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass grafting surgery. *Cell Death Discov*. 2018 Feb 14;4:23. doi: 10.1038/s41420-018-0031-z.
91. Gasparetto N, Cacciavillani L, Scarpa D, Tona F, Perazzolo Marra M, et al. Effects of Therapeutic Hypothermia on Myocardial Oxygen Demand and Coronary Flow Velocity. *Circulation*. 2012;126(Suppl_21):A313. doi: 10.1161/circ.126.suppl_21.A313.
92. Marek-Iannucci S, Thomas A, Hou J, Crupi A, Sin J, Taylor DJ, et al. Myocardial hypothermia increases autophagic flux, mitochondrial mass and myocardial function after ischemia-reperfusion injury. *Sci Rep*. 2019 Jul 10;9(1):10001. doi: 10.1038/s41598-019-46452-w.
93. Nikas DJ, Ramadan FM, Eleftheriades JA. Topical hypothermia: ineffective and deleterious as adjunct to cardioplegia for myocardial protection. *Ann Thorac Surg*. 1998 Jan;65(1):28-31. doi: 10.1016/s0003-4975(97)01261-7.
94. Speicher CE, Ferrigan L, Wolfson SK Jr, Yalav EH, Rawson AJ. Cold injury of myocardium and pericardium in cardiac hypothermia. *Surg Gynecol Obstet*. 1962 Jun;114:659-65. PMID: 13915615.
95. Follette DM, Steed DL, Foglia R, Fey K, Buckberg GD. Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged

- hypothermic aortic clamping. *Circulation*. 1978 Sep;58(3 Pt 2):I200-9. PMID: 14740703.
96. Cheung AT, Stafford-Smith M., Heath M. Management of cardiopulmonary bypass [Internet]. UpToDate [updated: Jul 23, 2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cardiopulmonary-bypass-management>.
97. Clark RE, Ferguson TB, West PN, Shuchleib RC, Henry PD. Pharmacological preservation of the ischemic heart. *Ann Thorac Surg*. 1977 Oct;24(4):307-14. doi: 10.1016/s0003-4975(10)63405-4.
98. Balderman SC, Chan AK, Gage AA. Verapamil cardioplegia: improved myocardial preservation during global ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984 Jul;88(1):57-66. PMID: 6738103.
99. Hoffmeister C, Preuss R, Weise R, Burchert W, Lindner O. The effect of beta blocker withdrawal on adenosine myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2014 Dec;21(6):1223-9. doi: 10.1007/s12350-014-9952-y.
100. Buys-Gonçalves GF, Abreu LAS, Gregorio BM, Sampaio FJB, Pereira-Sampaio MA, de Souza DB. Antioxidants as Renoprotective Agents for Ischemia during Partial Nephrectomy. *Biomed Res Int*. 2019 Feb 7;2019:8575398. doi: 10.1155/2019/8575398.
101. Furnica C, Chistol RO, Leon Constantin MM, Cobzaru RG, Ripa CV, Bulgaru Iliescu D, et al. Chemical Composition of Cardioplegic Solutions and Myocardial Protection. A systematic review and meta-analysis. *Revista de Chimie (Bucharest)*. 2016;67(7):1271-5.
102. Trasyolol Generic Name: aprotinin bovine Dosage Form: injection Medically reviewed by Drugs.com [Internet]. 2019. Available from: <https://www.drugs.com/pro/trasyolol.html>.
103. Binder A, Ali A, Chawla R, Aziz HA, Abbate A, Jovin IS. Myocardial protection from ischemia-reperfusion injury post coronary revascularization. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(9):1045-57. doi: 10.1586/14779072.2015.1070669.

104. Kim KH, Kerndt CC, Adnan G, et al. Nitroglycerin. [Updated 2022 Sep 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482382/>.
105. Hollas MA, Ben Aissa M, Lee SH, Gordon-Blake JM, Thatcher GRJ. Pharmacological manipulation of cGMP and NO/cGMP in CNS drug discovery. *Nitric Oxide*. 2019 Jan 1;82:59-74. doi: 10.1016/j.niox.2018.10.006.
106. Gaddi AV, Galuppo P, Yang J. Creatine Phosphate Administration in Cell Energy Impairment Conditions: A Summary of Past and Present Research. *Heart Lung Circ*. 2017 Oct;26(10):1026-35. doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.
107. Xi H, Zhang A, Han G, Li C, Lv L. Pharmacokinetics and hemorheology of phosphocreatine and creatine in rabbits: A directly comparative study between parent drug and active metabolite. *Eur J Pharm Sci*. 2019 Oct 1;138:105033. doi: 10.1016/j.ejps.2019.105033.
108. Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov VV, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Oct;23(4):637-46. doi: 10.1093/icvts/ivw171.
109. Costa FDAD, Colatusso DFF, Martin GLDS, Parra KCS, Botta MC, Balbi Filho EM, et al. Long-Term Results of Mitral Valve Repair. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018 Jan-Feb;33(1):23-31. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0145.
110. Drury NE, Yim I, Patel AJ, Oswald NK, Chong CR, Stickley J, et al. Cardioplegia in paediatric cardiac surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Jan 1;28(1):144-50. doi: 10.1093/icvts/ivy199.
111. Crowley M, Nussmeier NA. What's new in anesthesiology [Internet]. UpToDate. [Updated Jul 17, 2023]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/whats-new-in-anesthesiology>.
112. Drury NE, Yim I, Patel AJ, Oswald NK, Chong CR, Stickley J, et al. Cardioplegia in paediatric cardiac surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Jan 1;28(1):144-50. doi: 10.1093/icvts/ivy199.

113. Salerno TA, Ricci M. Myocardial protection. Blackwell Publishing; 2004. 338 p.
114. Bretschneider HJ. Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1980 Oct;28(5):295-302. doi: 10.1055/s-2007-1022099.
115. Kaliyev R, Lesbekov T, Bekbossynov S, Bekbossynova M, Nurmykhametova Z, Novikova S, et al. Comparison of Custodiol vs warm blood cardioplegia and conditioning of donor hearts during transportation with the organ care system. *J Card Surg*. 2019 Oct;34(10):969-975. doi: 10.1111/jocs.14162.
116. Singh N, Gimpel D, Chan B, McCormack DJ, El-Gamel A. Is Custodiol Cardioplegia Superior to Blood Cardioplegia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung and Circulation*. 2019;28(suppl 3):S114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.02.139>.
117. Gatti G, Rauber E, Forti G, Benussi B, Gabrielli M, Gripari C, et al. Safe cross-clamp time using Custodiol®-histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia in the adult. *Perfusion*. 2019 Oct;34(7):568-77. doi: 10.1177/0267659119837824.
118. Ali JM, Miles LF, Abu-Omar Y, Galhardo C, Falter F. Global Cardioplegia Practices: Results from the Global Cardiopulmonary Bypass Survey. *J Extra Corpor Technol*. 2018 Jun;50(2):83-93. PMID: 29921986.
119. Picichè M. Noncoronary Collateral Myocardial Blood Flow: The Human Heart's Forgotten Blood Supply. *Open Cardiovasc Med J*. 2015 Dec 21;9:105-13. doi: 10.2174/1874192401509010105.
120. Xie A, Forrest P, Loforte A. Left ventricular decompression in veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019 Jan;8(1):9-18. doi: 10.21037/acs.2018.11.07.
121. Russo JJ, Aleksova N, Pitcher I, Couture E, Parlow S, Faraz M, et al. Left Ventricular Unloading During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 19;73(6):654-662. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.085.

122. Batist G, Mersereau W, Malashenko BA, Chiu RC. Response to ischemia-reperfusion injury in hypertrophic heart. Role of free-radical metabolic pathways. *Circulation*. 1989 Nov;80(5 Pt 2):III10-3. PMID: 2530007.
123. Vaidya Y, Cavanaugh SM, Dhamoon AS. Myocardial Stunning and Hibernation. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537026/>.
124. Fariás JG, Molina VM, Carrasco RA, Zepeda AB, Figueroa E, Letelier P, et al. Antioxidant Therapeutic Strategies for Cardiovascular Conditions Associated with Oxidative Stress. *Nutrients*. 2017 Sep 1;9(9):966. doi: 10.3390/nu9090966.
125. Trummer G, Benk C, Beyersdorf F. Controlled automated reperfusion of the whole body after cardiac arrest. *J Thorac Dis*. 2019 Jun;11(Suppl 10):S1464-S1470. doi: 10.21037/jtd.2019.04.05.
126. Radovanovich N. New approach to cardioprotection - twelve years of experience in over 11500 open heart procedures (lecture). International Symposium on Cardiovascular Diseases, June 7-8 1996. Novi Sad, Yugoslavia, 1996; T. 11:161-4.
127. Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Verra C, Kakouris G, Chounti M, Hountis P, et al. Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery. *Ann Card Anaesth*. 2015 Oct-Dec;18(4):555-64. doi: 10.4103/0971-9784.166465.
128. Eladawy M. Ischemia, reperfusion, and myocardial protection: readdressed. *Egypt J Cardiothorac Anesth*. 2012;6:27-34. doi: 10.7123/01.EJCA.0000421909.69491.6a.
129. Buckberg GD. When is cardiac muscle damaged irreversibly? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986 Sep;92(3 Pt 2):483-7. PMID: 3747576.
130. Вітовський РМ, Семенів ПМ, Купчинський ОВ, Оніщенко ВФ, Клименко ЛА. Шляхи покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів при багатоклапанній корекції в поєднанні з коронарною

- патологією. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2019;4(37):17-22. doi: <https://doi.org/10.30702/ujcvvs/19.3712/072017-022>.
131. Семенів ПМ. Вплив тривалості операції та ішемічного часу штучного кровообігу на структуру післяопераційних ускладнень у пацієнтів після хірургічного лікування багатоклапанних вад у поєднанні із коронарною патологією. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(1):15-20. doi: [https://doi.org/10.30702/ujcvvs/22.30\(01\)/S008-1520](https://doi.org/10.30702/ujcvvs/22.30(01)/S008-1520).
132. Захарова ВП, Крикунов ОА, Семенів ПМ, Балабай АА, Гуліч АА. Реакція мікросудин міокарда на кристалоїдну кардіоплегію різної тривалості у хворих з багатоклапанною патологією та ішемічною хворобою серця. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(4):39-46. doi: [https://doi.org/10.30702/ujcvvs/22.30\(04\)/ZK065-3946](https://doi.org/10.30702/ujcvvs/22.30(04)/ZK065-3946).
133. Semeniv PM. The results of surgical treatment of patients with many valve defects in combination with coronary pathology. Family medicine. European practices / Сімейна медицина. Європейські практики. 2023;2(104):40-4. doi: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2023.282492>.
134. Семенів ПМ. Модифікована методика зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2023;1-2:88-94. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2023.1-2.8894>.
135. Семенів ПМ. Профілактика ішемічного пошкодження міокарда при хірургічному лікуванні двоклапанних вад серця у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» «YOUNG SCIENCE», Київ, 16-17 травня 2019. Київ, 2019. С. 64-5.
136. Семенів ПМ. Шляхи зменшення тривалості ішемічного часу при операціях одномоментної багато клапанної (двоклапанної) корекції в

поєднанні з коронарним шунтуванням. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі), Київ, 26 березня 2021. Київ, 2021. С. 117-8.

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ (сканкопії)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
ДУ «Національний інститут серцево-судинної
хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»



Сіромаха С.О.
« 13 » 09 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження* – модифікована методика зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням.
2. *Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів:*
3. ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», відділення хірургічного лікування патології серця з поліорганною недостатністю, 03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова 6. Семенів Петро Михайлович.
4. *Джерело інформації:* Семенів П.М. Модифікована методика зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2023;1-2(38-39):88-94. <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2023.1-2.8894>
5. *Місце впровадження:* відділення хірургічного лікування інфекційного ендокартиту ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України».
6. *Строки впровадження:* з 12.09.2023р. по 12.09. 2024р.
7. *Загальна кількість спостережень:* 6
8. *Ефективність впровадження, згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації:* Застосування запропонованої в експерименті методики зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням має суттєві технічні переваги порівняно з методикою класичного шунтування на серці, що працює, а саме: втримання гемодинамічної ситуації, зменшення тривалості штучного кровообігу та ішемічного часу серця, реперфузія міокарда на етапі відновлення серцевої діяльності, що позитивно впливає на показники його роботи.
9. *Зауваження, пропозиції* _____

« 13 » 09 2023 р.

Заступник головного лікаря з медичних питань
К.мед.н.

О.А.Береговий

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
ДУ «Національний інститут серцево-судинної
хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»



Сіромаха С.О.
« 13 » 09 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження* – модифікована методика зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням.
2. *Установа-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів:*
3. ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», відділення хірургічного лікування патології серця з поліорганною недостатністю, 03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова 6. Семенів Петро Михайлович.
4. *Джерело інформації:* Семенів П.М. Модифікована методика зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2023;1-2(38-39):88-94. <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2023.1-2.8894>
5. *Місце впровадження:* відділення хірургічного лікування аорти та набутих вад серця ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України».
6. *Строки впровадження:* з 12.09.2023р. по 12.09. 2024р.
7. *Загальна кількість спостережень:* 6
8. *Ефективність впровадження, згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації*
Застосування запропонованої в експерименті методики зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням має суттєві технічні переваги порівняно з методикою класичного шунтування на серці, що працює, а саме: втримання гемодинамічної ситуації, зменшення тривалості штучного кровообігу та ішемічного часу серця, реперфузія міокарда на етапі відновлення серцевої діяльності, що позитивно впливає на показники його роботи
9. *Зауваження, пропозиції* _____

« 13 » 09 2023 р.

Заступник головного лікаря з медичних питань
К.мед.н.

О.А.Береговий

ДОДАТОК Б
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ВІДОМОСТІ
ПРО АПРОБАЦІЮ

Статті у виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України:

1. Вітовський РМ, Семенів ПМ, Купчинський ОВ, Оніщенко ВФ, Клименко ЛА. Шляхи покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів при багатоклапанній корекції в поєднанні з коронарною патологією. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2019;4(37):17-22. doi: <https://doi.org/10.30702/ujcvs/19.3712/072017-022>. **Scopus**.
2. Семенів ПМ. Вплив тривалості операції та ішемічного часу штучного кровообігу на структуру післяопераційних ускладнень у пацієнтів після хірургічного лікування багатоклапанних вад у поєднанні із коронарною патологією. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(1):15-20. doi: [https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30\(01\)/S008-1520](https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(01)/S008-1520). **Scopus**.
3. Захарова ВП, Крикунов ОА, Семенів ПМ, Балабай АА, Гуліч АА. Реакція мікросудин міокарда на кристалоїдну кардіоплегію різної тривалості у хворих з багатоклапанною патологією та ішемічною хворобою серця. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(4):39-46. doi: [https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30\(04\)/ZK065-3946](https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(04)/ZK065-3946). **Scopus**.
4. Semeniv PM. The results of surgical treatment of patients with many valve defects in combination with coronary pathology. Family medicine. European practices / Сімейна медицина. Європейські практики. 2023;2(104):40-4. doi: <https://doi.org/10.30841/2786-720X.2.2023.282492>.
5. Семенів ПМ. Модифікована методика зменшення тривалості ішемії серця та реперфузії міокарда під час комбінованих операцій багатоклапанної корекції в поєднанні з коронарним шунтуванням. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2023;1-2(38-39):88-94. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2023.1-2.8894>.

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (тези доповідей):

6. Семенів ПМ. Профілактика ішемічного пошкодження міокарда при хірургічному лікуванні двоклапанних вад серця у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» «YOUNG SCIENCE», Київ, 16-17 травня 2019. Київ, 2019. С. 64-5.

7. Семенів ПМ. Ways to reduce the duration of ischemic time in operations of one-step multi-valve (two-valve) correction in combination with coronary artery bypass grafting. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі). Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» 26 березня 2021 року. С.117-8.

8. Semeniv PM, Klymov AV. The results of surgical treatment of patients with many valve defects in combination with coronary pathology. Збірник тез науково-практичної конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4. 0» 30 травня 2022 року. (В онлайн режимі), Київ, 26 березня 2021. Київ, 2021. С. 54-59.

Відомості про апробацію результатів дисертації

- Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених (присвячена Дню науки), 16-17 травня 2019 року, Київ; публікація тез, усна доповідь.
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» 26 березня 2021 року, Київ; публікація тез.
- Науково-практична конференція молодих вчених «Сучасні тенденції та новітні технології в медицині: погляд молодого вченого», 26 листопада 2021 року, Київ; усна доповідь.

- Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4. 0» 30 травня 2022 року, Київ, публікація тез, усна доповідь.