

В.И. Горбачев, З.З. Надирадзе, А.В. Михайлов

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ И МЕТОДЫ ЗАЩИТЫ

*Иркутский государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)
Областная клиническая больница (Иркутск)*

В обзоре освещены основные механизмы повреждения миокарда при кардиохирургических операциях и методики защиты, применяемые в современной кардиоанестезиологии.

Ключевые слова: повреждение миокарда, искусственное кровообращение, оксид азота

MECHANISMS OF MYOCARDIAL INJURY AT OPEN HEART SURGERIES AND METHODS OF PROTECTION

V.I. Gorbachiov, Z.Z. Nadiradze, A.V. Mikhailov

*Irkutsk State Institute of Physicians' Training, Irkutsk
Regional Clinical Hospital, Irkutsk*

The article analyzes main mechanisms of myocardial injury in cardiosurgical operations and contemporary methods of myocardial protection.

Key words: myocardial injury, by-pass circulation, nitric oxide

За последние 20 лет значительно возросло количество оперативных вмешательств на сердце в условиях искусственного кровообращения. Особенно актуальной является ишемическая болезнь сердца (ИБС), ввиду высокого уровня заболеваемости и смертности среди людей трудоспособного возраста. ИБС это не только медицинская, но и социальная проблема, поскольку значительно ухудшается качество жизни человека. В этом свете, особенно актуальными являются операции реваскуляризации миокарда. Для обеспечения высокого качества реваскуляризации миокарда хирургу необходимо идеальное операционное поле. Данному требованию удовлетворяет условие искусственного кровообращения, которое достигается путем временного пережатия аорты и прекращением коронарного кровотока. Данная возможность реализуется потому, что сердце обладает энергетическими ресурсами и способно некоторый период времени находиться в условиях анаэробного метаболизма, после чего, при условии восстановления адекватного коронарного кровотока, может восстанавливать свои функции [5]. Вместе с тем, клетки миокарда, ввиду значительной функциональной нагрузки, очень чувствительны к кислородному голоданию.

Приоритетной задачей, наряду с удовлетворительной перфузией других органов и тканей организма, при проведении искусственного кровообращения (ИК), является адекватная защита миокарда. Несмотря на развитие медицинских технологий, интраоперационная защита миокарда является одной из важнейших проблем, ввиду сохраняющегося высокого уровня смертности от сердечной недостаточности (порядка 29 % по дан-

ном Kirklin J.W.), вследствие неадекватной защиты миокарда [40].

Кроме того, небезынтересным представляется тот факт, что основой нарушения инотропной функции сердца в постокклюзионном периоде являются некротические повреждения миокарда, возникшие вследствие ишемии и реперфузии [6].

В этой связи, анализ литературы будет уместно начать с выявления основных механизмов повреждения миокарда в условиях гипоксии и обзор основных методик защиты миокарда.

Клеточный гомеостаз миокарда в физиологических условиях обеспечивается аэробным метаболизмом: главным энергетическим субстратом являются жирные кислоты, обеспечивающие потребность в энергии на 40 – 60 %. На долю углеводов приходится 35 – 45 %. Наконец, аминокислоты перекрывают энергозатраты миокарда лишь на 5 – 7 % [18]. При этом существует взаимосвязь между работой сердца и потреблением кислорода миокардом [5].

Ишемия миокарда быстро приводит к угнетению дыхания в митохондриях кардиомиоцитов, что влечет за собой такие изменения метаболизма, как сдвиг рН в кислую сторону, снижение гликолиза. Все это делает невозможным выработку энергии в миокарде путем аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования, а значит, происходит образование дефицита АТФ. Метаболизм миокарда перестраивается на анаэробный путь, удовлетворяя потребности основного обмена лишь на треть [5, 10]. Метаболические сдвиги создают предпосылки для нарушения проницаемости клеточных мембран и увеличения поступления кальция в кардиомиоциты с развитием контрактуры миофибрилл [8].

M. Schneider (1958) выделяет три стадии ишемических изменений в миокарде:

1-я стадия — «ожидания», возникающая сразу после наложения зажима на аорту. Миокардиальная функция не страдает, но стремительно уменьшаются интрамиокардиальные запасы кислорода.

2-я стадия — «выживания», которая наступает при снижении уровня интрамиокардиального $O_2 < 5$ мм рт. ст. Происходит выключение дыхательной цепи митохондрий и, как следствие, торможение цикла трикарбоновых кислот и нарастание дефицита макроэргических фосфатов, которые необходимы для поддержания миокардиальных структур. Как следствие, в данную стадию происходит накопление недоокисленных продуктов анаэробного метаболизма, ведущих к развитию клеточного ацидоза и дисфункции органелл кардиомиоцитов. Одним из основных биохимических механизмов развития второй стадии считают нарушения транспорта электролитов, прежде всего Na^+ , H^+ и Ca^{2+} через мембрану кардиомиоцита, что является одним из ключевых механизмов развития ишемических и реперфузионных повреждений клетки [22, 25]. Клинически вторая стадия характеризуется обратимой депрессией сократительной функции миокарда [9].

3-я стадия — «повреждения и восстановления» наступает через 10–20 минут коронарной окклюзии. Ведущим патогенетическим механизмом на данной стадии является развитие участков некроза сердечной мышцы, обусловленных избытком Ca^{2+} в саркоплазме с последующими необратимыми изменениями ультраструктуры миокарда в виде индуцированной контрактуры миофибрилл, активации протеаз и митохондриальных фосфолипаз [14]. На этом этапе еще возможно постишемическое метаболическое, функциональное и структурное восстановление миокарда при условии, что уровень АТФ будет более 4 ммоль/г [5]. По H.G. Bretschneider et al. (1975), в противном случае, развивается аутолиз клеток с выходом их содержимого в интерстиций, формируются некрозы миокарда и участки жировой дистрофии.

Важнейшим механизмом, приводящим к повреждению миокардиальных клеток при дефиците кислорода, является запуск процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Главным стоит вопрос о наличии достаточного содержания кислорода (O_2) в условиях ишемии, поскольку для активации каскада ПОЛ, необходимо наличие избыточного количества O_2 . В то же время имеются данные, указывающие, что свободные радикалы, являющиеся субстратом ПОЛ, могут образовываться и при уменьшенном тканевом напряжении O_2 [56]. Немаловажная роль в образовании реакций ПОЛ может принадлежать и коллатеральному кровотоку, который составляет около 10 % от исходного, поскольку коллатерали обеспечивают достаточное количество кислорода для образования свободных радикалов.

Восстановление кровотока в ишемизированной зоне миокарда, на этапе обратимых изменений, приводит к образованию в митохондриях цитотоксических метаболитов кислорода, кислородных радикалов (супероксидный анион — радикал, гидроксильный радикал, синглетный кислород), следствием чего будет активация процессов перекисного окисления мембранных липидов, с последующим повышением проницаемости мембран. Одновременно нарушается транспорт K^+ , Na^+ , воды, а особенно, кальция в саркоплазматическом ретикулуме и транспортная функция митохондрий [1]. Развивается так называемый «кальциевый парадокс», описанный A. Zimmerman и W. Hulsman (1966). Степень повреждения миокарда пропорциональна содержанию Ca^{2+} в митохондриях [5], а значит, накопление Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме и митохондриях является конечной стадией гибели клеток [31]. Гистологически это проявляется в сокращении миофибрилл, накоплении кристаллов фосфата кальция в матриксе митохондрий и уменьшении способности миокарда к расслаблению. D.A. Cooley et al. (1972) считают, что крайней степенью является контрактура — так называемое «каменное сердце».

Менее выраженные ишемические повреждения миокарда приводят к развитию синдрома низкого сердечного выброса [12], несмотря на сохранность резерва макроэргических соединений в кардиомиоцитах. Еще одним следствием реперфузионного синдрома становятся аритмии, особенно тяжелые в виде желудочковой тахикардии или фибрилляции [46].

Как при чистой ишемии, так и в условиях кардиоплегии, существует тесная корреляция между энергетическим состоянием сердца, степенью структурных изменений и обратимостью его функций [5].

Тем не менее, четко дифференцировать временной интервал между окончанием второго и началом третьего периода повреждения миокарда невозможно. Наиболее оптимальным критерием для разграничения периодов повреждения миокарда служат морфологические и биохимические критерии: адекватное состояние митохондрий кардиомиоцита является маркером обратимости ишемических и реперфузионных повреждений миокарда [7]. В то же время, тяжесть повреждения кардиомиоцитов связана с концентрацией тропонина — Т и креатинфосфокиназой МВ — фракцией (СКМВ), которые служат органоселективными маркерами повреждения миокарда [16].

Кроме всего вышесказанного, при восстановлении коронарного кровотока после кардиоплегии находящееся в условиях гипотермии сердце имеет сниженную емкость резервной коронарной вазодилатации, что носит название «феномен неполного восстановления кровотока» (no — reflow). Механизм образования этого феномена реализуется путем вазоспастического изменения тонуса стенки мелких сосудов. [35, 51]. Важная роль в развитии вазоспазма принадлежит клеткам эндотелия

и нейтрофилам, выделяющим цитокины и другие медиаторы воспаления [20]. Поэтому в раннем реперфузионном периоде коронарное русло не в состоянии гибко регулировать величину кровотока и обеспечить адекватный миокардиальный O_2 баланс. Описанные процессы приводят к тяжелым нарушениям функций миокарда, ритма сердца и ухудшают восстановление сердечной деятельности при возобновлении кровотока [25, 44].

При проведении операций на открытом сердце, в настоящее время, наибольшее распространение получила технология интраоперационной локальной защиты миокарда — метод перфузионной кардиopleгии [5, 55].

Данный метод позволяет обеспечить идеальное операционное поле, которое достигается путем временного пережатия восходящей аорты и прекращением коронарного кровотока.

Впервые принцип фармакохолодовой кардиopleгии был описан в середине 50-х годов Т. Melgose. Автор предложил использование высоких концентраций цитрата калия с целью получения диастолической остановки сердца и создания таким образом, неподвижного операционного поля. С. R. Lam et al. (1959) данный метод обратимой остановки сердца был модифицирован в виде сочетания остановки сердца с гипотермией и назван авторами «кардиopleгией». В последствии, работы по кардиopleгической защите миокарда были продолжены G. F. Tyers, G. J. Todd, I. M. Niebauer et al. [55] в 70-х годах. Тогда же использование для защиты миокарда кристаллоидной и кровяной кардиopleгии повсеместно стало рутинным.

Возможность применения данного метода основана на том, что сердце, обладая энергетическими ресурсами, некоторый период времени толерантно к кислородному голоданию и способно восстанавливать свою деятельность при восстановлении коронарного кровотока.

Несколько позже D. Hearse (1963) были сформулированы основные принципы фармакохолодовой кардиopleгии, остающиеся актуальными и на сегодняшний день. Им же были сформулированы «несовпадающие требования» кардиохирурга и кардиомиоцита. С одной стороны это:

1. Быстрое развитие остановки сердечной деятельности, которая должна быть обратимой и достаточно легко поддерживаемой во времени.
2. Полное расслабление миокарда.
3. «Сухое» операционное поле на протяжении выполнения основного этапа операции.
4. Время, достаточное для выполнения качественной коррекции патологических изменений сердца независимо от степени их сложности.

С другой стороны — «требования кардиомиоцита»:

1. Поддержание метаболических и энергетических резервов клетки.
2. Исключение или обратимость тканевого повреждения.
3. Быстрейшее восстановление нормального метаболизма в реперфузионном периоде.

Е. Б. Мищенко с соавт. (1991) классифицировала способы защиты миокарда следующим образом.

I. По механизму воздействия на миокард:

- ишемическая — достигается окклюзией аорты в условиях гипотермии, в основном применяется при реваскуляризации миокарда [24];

- электрическая (искусственная фибрилляция) — не применяется ввиду быстрого истощения энергетических запасов миокарда и развития ишемических повреждений [7];

- холодовая — является наиболее часто применяемой; заключается в локальной гипотермии миокарда, путем охлаждения миокарда «ледяной крошкой» или путем непрерывной подачи охлажденного раствора в полость перикарда. Находит применение в комплексе с фармакологической кардиopleгией (КП) и перфузионными методами [41];

- фармакологическая — индукция асистолии достигается путем введения в коронарное сосудистое русло препаратов K^+ или Mg^{2+} . В чистом виде оставлена в виду аритмогенного эффекта [48] и используется в комплексе с холодовой перфузией миокарда [14].

II. По способу применения раствора для кардиopleгии (КП):

- наружная — воздействие кардиopleгического раствора на поверхность миокарда; охарактеризована в разделе холодовой КП, в настоящее время оставлена как основной метод в связи с низкой эффективностью [47];

- перфузионная — введение кардиopleгических сред в коронарное сосудистое русло.

III. По основному составу раствора для КП:

- кристаллоидная (бескровная) — представлена двумя типами растворов. Растворы внеклеточного типа, близки по электролитному составу к внеклеточной жидкости, содержат высокие концентрации K^+ , способствуют быстрой электрохимической остановке сердца, сохраняют ионное равновесие с миокардиальной тканью и позволяют сравнительно легко восстановить сердечную деятельность. Применение растворов внутриклеточного типа также обеспечивает хороший протекторный эффект, не сопровождается избытком K^+ в миокарде, эффективно при однократном введении и обеспечивает надежную кардиопротекцию на 2 — 3 часа. Недостатком является опасность возникновения ионного дисбаланса (при попадании раствора в контур аппарата искусственного кровообращения) с развитием «кальциевого парадокса» [13];

- кровяная — наиболее распространена в последние годы. Высокая кислородная емкость среды для КП, обеспечивает аэробный метаболизм миокарда. Кроме того, обеспечивается высокая буферная емкость эритроцитов, эффективно предотвращающая развитие тканевого ацидоза в условиях гипотермии. Адекватное коллоидно-осмотическое давление предотвращает развитие клеточного отека в миокарде. Также обеспечивается снижение общей гемодилюции при длительных сроках пережатия аорты [17]. Данный метод КП

способствует ограничению воспалительной реакции в ишемизированном миокарде, что оптимизирует восстановительный период [37], уменьшает частоту аритмий на этапе реперфузии [33].

IV. По месту нагнетания кардиоплегического раствора:

- антеградная — способ введения раствора для КП в корень пережатой аорты, либо селективно — в устье коронарных артерий [54]. Как показали результаты клинических исследований, у больных ИБС скорость охлаждения зоны миокарда, расположенной ниже уровня поражения коронарной артерии, более медленная, и при стенозе более 70 % от исходного диаметра достичь оптимального охлаждения миокарда при антеградном введении кардиоплегического раствора (КПР) невозможно;

- ретроградная — подача кардиоплегического раствора через коронарный синус или через правое предсердие, при условии затянутых турникетов на полых венах и окклюзированной легочной артерии. Целесообразность применения этого метода определяется атеросклеротическим поражением коронарных артерий, выраженностью гипертрофии миокарда, а также наличием обширных рубцовых полей, что приводит к неадекватности КП в антеградном варианте [39]. Данный метод КП увеличивает эффективность распределения КПР в миокарде от эндокарда к эпикарду [11].

Преимущества ретроградной кардиоплегии заключаются в следующем:

- обеспечение равномерного распределения кардиоплегического раствора, даже при наличии выраженных стенотических и окклюзионных поражений коронарных артерий, которые могут изменять распределение кардиоплегического раствора при антеградном пути введения;

- эффективна при наличии аортальной недостаточности;

- при повторных операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ), когда антеградная кардиоплегия связана с высоким риском атероматозной эмболии, ретроградная кардиоплегия вымывает дистальные эмболы из артериальной системы;

- может быть эффективным методом профилактики и лечения воздушной коронарной эмболии;

- может проводиться без остановки хирургических манипуляций и, следовательно, сокращает время окклюзии аорты и период ишемии миокарда.

Недостатком способа следует считать более медленное прекращение электрической активности сердца [15], возможность баротравмы и разрыва коронарного синуса, шунтирование КПР через тибезиевы вены [4]. Кроме того, эффективность и безопасность использования только ретроградной КП, в особенности, для защиты правого желудочка остается спорной ввиду анатомии венозной системы сердца [2]. Многочисленные сообщения показывают, что оптимальным является сочетание методов, когда первичная остановка сердца достигается с помощью антеградной КП, а в дальнейшем ЗМ осуществляют посредством ретроградного введения КПР [26].

V. По содержанию O_2 в кардиоплегическом растворе:

- с оксигенацией — способ поддержания аэробного метаболизма в миокарде на этапе глобальной ишемии, который в настоящее время привлекает всеобщее внимание; применяется для КПР на основе крови [50] и кристаллоидных [57];

- без оксигенации.

VI. По температурному режиму:

- холодовая (гипотермическая) — реализует один из основных принципов защиты миокарда — снижение активности метаболических процессов. Между тем, холодовая КП не лишена негативных эффектов, а именно: нарушение стабильности клеточных мембран и утилизации глюкозы, снижение утилизации кислорода, отрицательный энергетический баланс кардиомиоцитов [3]. В условиях гипотермии сохраняется трансмембранный Na^+ / K^+ обмен, что обуславливает в дальнейшем реперфузионные повреждения [3];

- нормотермическая (тепловая) — по мнению некоторых авторов, нивелирует недостатки предыдущего способа [19], особенно у пациентов с выраженной дисфункцией миокарда [43]. В последние годы отмечается тенденция к более частому применению тепловой КП на основе крови [29].

VII. По содержанию биологически активных веществ:

- с использованием биологически активных веществ. Смыслом их применения является фармакологическое воздействие на механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Так, в состав КПР включают препараты — антагонисты кальция (дилтиазем) [23], β -адреноблокаторы (эсмолол) [45], эстрогены [49], антиоксиданты, инактивирующие свободные радикалы [38]. Применение лекарственных препаратов и биологически активных веществ с антиоксидантным и антигипоксикантным эффектами рассматривают, как перспективное направление оптимизации защиты миокарда [10] без использования биологически активных веществ.

VIII. По времени проведения:

- периодическая (прерывистая) — инфузия порций КПР в коронарное русло с определенными временными интервалами, длительность которых зависит от выбранных температурных режимов перфузии. Находит широкое распространение при фармакохолодовой КП [28]. Также, описана техника применения при тепловой кровяной КП [30];

- непрерывная — подача КПР на всем протяжении этапа глобальной ишемии миокарда; используется как при вмешательствах на клапанном аппарате сердца, так и при реваскуляризации миокарда [36].

G.D. Buckberg в 1987 г. впервые сформулировал концепцию управляемой реперфузии при восстановлении сердечной деятельности после КП с помощью инфузии теплого раствора, содержащего ряд компонентов (в том числе кровь, аспарат, глутамат и др.). Такой раствор позволяет быстро

восстановить метаболическое равновесие в миокарде и способствует нормализации адекватной насосной функции сердца. Модифицированная управляемая реперфузия миокарда особенно показана больным при длительной (свыше 120 минут) ишемии миокарда, при исходно сниженной фракции выброса (ФВ) и наличии факторов, затрудняющих проведение КП.

Критериями эффективности защиты миокарда от ишемии и реперфузионных повреждений служат [32]:

- характер восстановления электрической активности сердца (спонтанное, или через дефибрилляцию);
- производительность сердечно-сосудистой системы (показатели центральной гемодинамики) и необходимость применения инотропной поддержки;
- отсутствие ишемических повреждений на ЭКГ;
- отсутствие нарушений сердечного ритма.

Учитывая стремительное развитие кардиохирургии в нашей стране, актуальным является вопрос адекватной защиты миокарда при операциях в условиях искусственного кровообращения. Кроме того, перспективными видятся методики, снижающие количество жизнеугрожающих аритмий, а как следствие, облегчающие проведение запуска сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биленко М.В. / Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) / М.В. Биленко. — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
2. Влияние различных видов фармакоологической кардиоopleгии на возникновение нарушений ритма сердца и проводимости в раннем послеоперационном периоде у больных ишемической болезнью сердца / Л.А. Бокерия, В.П. Керцман, Л.М. Поплавская и др. // Грудн. и серд.-сосуд. хир. — 1992. — № 5. — С. 22—26.
3. Бокерия Л.А. / Актуальные вопросы интраоперационной защиты миокарда (кардиоopleгия) / Л.А. Бокерия, Р.Р. Мовсесян, Р.А. Мусина // Грудн. и серд.-сосуд. хир. — 1998. — № 5. — С. 63—71.
4. Ретроградная кардиоopleгия (анатомо-гемодинамическое обоснование метода и наш первый опыт) / Л.А. Бокерия, Р.М. Муратов, Р.Р. Мовсесян, Д.Н. Положий // Грудн. и серд.-сосуд. хир. — 2003. — № 5. — С. 11—15.
5. Бунятян А.А. / Руководство по кардиоанестезиологии / А.А. Бунятян, Н.А. Трекова / Изд-во медицинского информационного агентства. — М., 2005. — С. 88.
6. Бураковский В.И. / Основные итоги изучения острых расстройств кровообращения и дальнейшие шаги в исследовании сердечной недостаточности / В.И. Бураковский, В.А. Лищук, В.П. Керцман // Грудн. и серд.-сосуд. хир. — 1991. — № 7. — С. 3—12.
7. Гебхард М.М. / Принципы и проблемы кардиоopleгии / М.М. Гебхард, Х.Ю. Бретшнейдер,

К.Ю. Прюссе // Физиология и патофизиология сердца. — М., 1990. — С. 292—307.

8. Гебхард М.М. Физиология и патофизиология сердца / М.М. Гебхард, Х.Ю. Бретшнейдер, К.Ю. Прюссе — М., 1990. — С. 292.

7. Константинов Б.А. / Физиологические и клинические основы хирургической кардиологии / Б.А. Константинов. — Л.: Наука, 1981. — 262 с.

9. Меерсон Ф.З. / Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.

10. Мищенко Е.Б. / Защита миокарда при операциях с искусственным кровообращением / Е.Б. Мищенко, Г.О. Лурье, В.П. Осипов / Грудн. и серд.-сосуд. хир. — № 12. — С. 52—55.

11. Науменко К.С. / Особенности восстановления сердечной деятельности у больных ишемической болезнью сердца при операциях коронарного шунтирования / К.С. Науменко, С.Е. Науменко, С.Ф. Ким // Грудн. и серд.-сосуд. хир. — 2004. — № 6. — С. 10—14.

12. Никифоров Ю.В. / Фармакологическая коррекция синдрома низкого сердечного выброса при проведении гемофильтрации / Ю.В. Никифоров, Р.Н. Лебедева // Анестезиология и реаниматология. — 1997. — № 3. — С. 87—89.

13. Островский Ю.П. / Защита миокарда в хирургии сердца / Ю.П. Островский, Л.Г. Шестакова. — Минск: Белорусс. издат. товарищество «Хата», 1999. — 170 с.

14. Савченко А.Н. / Ультроструктурный анализ состояния миокарда в условиях кардиоopleгической защиты при протезировании клапанов сердца / А.Н. Савченко, С.М. Артимович, Я.Т. Володько // Грудн. и серд.-сосуд. хир. — 1992. — № 6. — С. 30—35.

15. Соколов В.В. / Ретроградная кардиоopleгия: преимущества и недостатки / В.В. Соколов, Е.В. Ковалева // Грудн. и серд.-сосуд. хир. — 1990. — № 5. — С. 63—67.

16. Биохимическая оценка повреждения миокарда после операций аортокоронарного шунтирования / Г.А. Цветовская, Л.Г. Князькова, А.М. Чернявский и др. // Патология кровообращения. — № 4. — 2001. — С. 37—41.

17. Реваскуляризация миокарда в условиях постоянной тепловой кровяной кардиоopleгии и нормотермической перфузии / Б.В. Шабалкин, В.Е. Вольгушев, Г.О. Лурье и др. // Грудн. и серд.-сосуд. хир. — 1996. — № 1. — С. 16.

18. Шевченко Ю.Л. / Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Ю.Л. Шевченко. — СПб.: ООО «ЭЛБИ—СПб», 2000. — 384 с.

19. Теплая кровяная кардиоopleгия как метод защиты миокарда при коронарном шунтировании / Ю.А. Шнейдер, В.В. Толкачев, С.П. Жорин и др. // IV Всерос. съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тез. докл. и сообщ., Москва, 8—11 дек. 1998 г. — М., 1998. — С. 224.

20. Endogenous cytokine antagonists during myocardial ischemia and thrombolytic therapy /

L. Airaghi, M. Lettino, M.G. Manfredi et al. // *Amer. Heart J.* — 1995. — Vol. 130, N 2. — P. 204–211.

21. Pathogenesis and protection of ischemia and reperfusion injury in myocardium / G. Asano, E. Takashi, T. Ishiwata et al. // *J. Nippon med. Sci.* — 2003. — Vol. 70, N 5. — P. 384–392.

22. Avkiran M. / Reperfusion-induced arrhythmias. A role for washout of extracellular protons / M. Avkiran, C. Ibuki // *Circulat. Res.* — 1992. — Vol. 71. — P. 1429–1440.

23. Bessho R. Myocardial protection: the efficacy of an ultra-short-acting beta-blocker, esmolol, as a cardioplegic agent / R. Bessho, D.J. Chambers // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2001. — Vol. 122, N 5. — P. 993–1003.

24. Bjork V. Induced cardiac arrest / V. Bjork, B. Fors // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1961. — Vol. 41. — P. 387–392.

25. Bolli R. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning / R. Bolli, E. Marbón // *Physiol. Rev.* — 1999. — Vol. 79, N 2. — P. 609–634.

26. Buckberg G.D. Integrated myocardial management / G.D. Buckberg, F. Beyersdorf, B.S. Allen, J.M. Robertson // *J. Cardiovasc. Surg.* — 1995. — Vol. 10, N 1. — P. 68–89.

27. Buckberg G.D. Update on current techniques of myocardial protection / G.D. Buckberg // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — Vol. 60, N 3. — P. 805–814.

28. Carrier M. Does retrograde administration of blood cardioplegia improve myocardial protection during first operation for coronary artery bypass grafting? / M. Carrier, L.C. Pelletier, N.R. Searle // *Ann. Thorac. Surg.* — 1997. — Vol. 64, N 5. — P. 1256–1261.

29. Chambers D.J. Polarization and myocardial protection / D.J. Chambers // *Curr. Opin. Cardiol.* — 1999. — Vol. 14, N 6. — P. 495–500.

30. Intermittent warm blood cardioplegia preserves myocardial beta-adrenergic receptor function / M. Chello, P. Mastroberto, V. De Amicis et al. // *Ann. Thorac. Surg.* — 1997. — Vol. 63, N 3. — P. 683–688.

31. Das D.K., Engelman R.M., Rousou J.A. et al. // *Ann. Chirung. et naecol.* — 1987. — Vol. 76. — P. 68–76.

32. Ebert P.A. Aspects of myocardial protection / P.A. Ebert // *Ann. Thorac. Surg.* — 1978. — Vol. 26, N 6. — P. 495–496.

33. Antegrade crystalloid cardioplegia vs antegrade/retrograde cold and tepid blood cardioplegia in CABG / A.M. Elwatidy, M.A. Fadal, E.A. Bukhari et al. // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 68, N 2. — P. 447–453.

34. Engelman R.M. A textbook of clinical cardioplegia / R.M. Engelman, J. Rousou. — Mount Kisco, 1982. — P. 81–88.

35. He G.W. Myocardial protection during cardiac surgery from the viewpoint of coronary endothelial function / G.W. He // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1999. — Vol. 26, N 10. — P. 810–814.

36. Right ventricle is protected better by warm continuous than by cold intermittent retrograde blood

cardioplegia in patients with obstructed right coronary artery / E.L. Honkonen, L. Kaukinen, E.J. Pehkonen et al. // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1997. — Vol. 45, N 4. — P. 182–189.

37. A clinical comparative study between crystalloid and blood-based St. Thomas' hospital cardioplegic solution / M.F. Ibrahim, G.E. Venn, C.P. Young et al. // *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* — 1999. — Vol. 15, N 1. — P. 75–83.

38. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium / I.N. Jamali, J.R. Kersten, P.S. Pagel et al. // *Anesth. Analg.* — 1997. — Vol. 85, N 1. — P. 23–29.

39. Comparison of retrograde versus antegrade cold blood cardioplegia: randomized trial in elective coronary artery bypass patients / M. Jasinski, Z. Kadzio, R. Bachowski et al. // *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* — 1997. — Vol. 12, N 4. — P. 620–626.

40. Kirklin J.W., Blackston E.H. // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1986. — Vol. 34, N 4. — P. 211–214.

41. Hypothermia and the trauma patient / A.W. Kirkpatrick, R. Chun, R. Brown, R.K. Simons // *Canad. J. Surg.* — 1999. — Vol. 42, N 5. — P. 333–343.

42. Assessment of continuous cold blood cardioplegia in coronary artery bypass grafting / Y.A. Louagie, E. Gonzalez, J. Jamart et al. // *Ann. Thorac. Surg.* — 1997. — Vol. 63, N 3. — P. 689–696.

43. Tepid systemic perfusion and intermittent isothermic blood cardioplegia in coronary surgery / N. Luciani, L. Martinelli, M. Gaudino et al. // *J. Cardiovasc. Surg.* — 1998. — Vol. 39, N 5. — P. 599–607.

44. Expression of calcium regulatory proteins in short-term hibernation and stunning in the in situ porcine heart / H. Lüss, P. Bokník, G. Heusch et al. // *Cardiovasc. Res.* — 1998. — Vol. 37, N 3. — P. 606–617.

45. McHugh N.A. Estrogen diminishes post-ischemic hydroxyl radical production / N.A. McHugh, G.F. Merrill, S.R. Powell // *Amer. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274, N 6, Pt. 2. — P. H1950–H1954.

46. Nair S.S. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action / S.S. Nair, J.W. Leitch, J. Falconer // *Progr. Cardiovasc. Dis.* — 1997. — Vol. 38, N 5. — P. 377–416.

47. Transient hypocalcemia during the initial phase of reperfusion extends myocardial necrosis after 2 hours of coronary occlusion / K. Nakanishi, D.J. Lefer, W.E. Jonston, J. Vinten-Johansen // *Cor. At. Dis.* — 1991. — N 2. — P. 1009–1021.

48. Nikas D.J. Topical hypothermia: ineffective and deleterious as adjunct to cardioplegia for myocardial protection / D.J. Nikas, F.M. Ramadan, J.A. Eleftheriades // *Ann. Thorac. Surg.* — 1998. — Vol. 65, N 1. — P. 28–31.

49. Nissinen E. Antioxidant properties of nitecapone are potentiated by glutathione / E. Nissinen, I.B. Linden, P. Pohto // *Biochem. Molec. Biol. Int.* — 1995. — Vol. 35. — P. 387–395.

50. Effect of oxygenation and consequent pH changes on the efficacy of St. Thomas' Hospital

cardioplegic solution / U. Ovon Ooppel, L.M. King, E.F. Du Toit et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1991. — Vol. 102. — P. 673—682.

51. Semb A.G. Granulocyte and eicosanoid gradients across the coronary circulation during myocardial reperfusion in cardiac surgery / A.G. Semb, K. Forsdahl, J. Vaage // Europ. J. Cardiothorac. Surg. — 1990. — Vol. 4. — P. 543—548.

52. Altered regulation of cardiac muscle contraction by troponin T mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy / D. Szczesna, R. Zhang, J. Zhao et al. // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275, N 1. — P. 624—630.

53. Ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in the isolated rat heart: prevention by melatonin / D.X. Tan, L.C. Manchester, R.J. Reiter et al. // J. Pineal. Res. — 1998. — Vol. 25, N 3. — P. 184—191.

54. Can retrograde cardioplegia alone provide adequate protection for cardiac valve surgery? / N.G. Talwalkar, G.M. Lawrie, N. Earle, M.E. DeBakey // Chest. — 1999. — Vol. 15, N 1. — P. 135—139.

55. The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia / G.F. Tyers, G.J. Todd, I.M. Niebauer et al. // Surgery. — 1975. — Vol. 78, N 1. — P. 45—53.

56. Veitch K. Global ischaemia induces a biphasic response of the mitochondrial respiratory chain. Anoxic pre-perfusion protects against ischemic damage / K. Veitch, A. Hombroeck, D. Caucheteux // Bihev. J. — 1992. — Vol. 1, N 281 (p. 3). — P. 709—715.

57. The contribution of Na^+/H^+ exchange to ischemia-reperfusion injury after hypothermic cardioplegic arrest / T. Yamauchi, H. Ichikawa, Y. Sawa et al. // Ann. Thorac. Surg. — 1997. — Vol. 63. — P. 1107—1112.