

тические мероприятия для детей из детских домов и длительно болеющих детей.

Применение маточного молочка и меда при дефиците железа безопасно. Ни в одном

случае мы не наблюдали каких-либо аллергических реакций, побочных эффектов, дети с удовольствием принимали натуральные продукты пчеловодства.

Сведения об авторах статьи:

Ялалетдинова Ляйсан Равилевна – очный аспирант кафедры педиатрии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: Laisan.ylr@mail.ru

Муталов Айрат Гайнетдинович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. E-mail: agmut@mail.ru

Ишемгулов Амир Миннихметович – д.б.н., профессор, зав. кафедрой биологии, пчеловодства и охотоведения ФГБОУ ВПО БГАУ, генеральный директор ГБУ «БНИЦ по пчеловодству и апитерапии». Адрес: 450059 г. Уфа, ул. Зорге, 9/3. Тел. (347)223-03-33; E-mail: apis.ufa@mail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Алопина, Н.О. Продукты пчеловодства-мед и маточное молочко - в практике детского врача / Н.О. Алопина, Н.В. Хайруллин, К.Е. Миннихметова // Роль стационарозамещающих технологий в охране здоровья детей и подростков: материалы науч.-практич. конф., посвящ. 70-летию БГМУ. - Уфа: БГМУ, 2002. - С. 5-8.
2. Ахлямова, А.А. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и надпочечников при железодефицитной анемии у детей подросткового возраста: автореф. дис.... канд. мед. наук. – Уфа, 2007. - 17 с.
3. Баймурзина, Ю.Л. Влияние продуктов пчеловодства на процессы свободнорадикального окисления в норме и в экстремальных условиях: автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Уфа, 2002. - 30 с.
4. Биохимический состав пчелиного яда и его применение в апитерапии / Р.Г. Хисматуллин [и др.]. - Пермь, 2000. - 133 с.
5. Дубцова, Ю.М. Клинико-экспериментальное обоснование применения продуктов пчеловодства в комплексной терапии некоторых заболеваний органов пищеварения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2009. - 40 с.
6. Железодефицитная анемия у детей подросткового возраста: метод. рекомендации / Л.Ф. Латыпова [и др.]. – Уфа, 2004. - 49 с.
7. Захарова, И.Н. Современные аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей / И.Н. Захарова, Н.А. Корovina, Н.Е. Малова // Вопросы современной педиатрии. - 2002. - № 1. - С. 60-62.
8. Иващенко, М.Н. Гомеостатические функции крови в условиях воздействия пчелиного маточного молочка и прополиса на организм: автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Н. Новгород, 2002. - 20 с.
9. Лавренов, В.М. Лечение маточным молочком / В.М. Лавренов, Ю.В. Лавренов. - М.: ООО «Издательство АСТ», 2004. - 3 с.
10. Макарова, В.Г. Применение «апицитотонуса» при анемиях у детей раннего возраста / В.Г. Макарова, Н.А. Черноватская, Д.Г. Узекова // Интермед-2001: материалы 2-й международной научно-практической конференции. - Рыбное, 2001. - С. 173-175.
11. Хисматуллина, Н.З. Апитерапия / Н.З. Хисматуллина. – Пермь, 2005. - 296 с.

УДК 616.12-009.72-07-085

© В.В. Плечев, В.М. Юнусов, Р.И. Ижбульдин, С.С. Остахов, А.Н. Кислицин, 2012

В.В. Плечев¹, В.М. Юнусов², Р.И. Ижбульдин², С.С. Остахов³, А.Н.Кислицин² ВОЗМОЖНОСТЬ ИНТРАКОРОНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАРИНА ПРИ ПРОЦЕДУРЕ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ ИЗ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздравсоцразвития России, г. Уфа

²ГБУЗ Республиканский кардиологический диспансер, г. Уфа

³ФГБУН Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа

Установлена способность гепарина сорбироваться дезэндотелизированной поверхностью артерии, что позволило обосновать возможность его интракоронарного применения при процедуре эндартерэктомии из венечных артерий для профилактики тромботических осложнений зоны артериальной реконструкции. Для определения сорбции гепарина артериальной стенкой применен метод фотолюминесценции. С его помощью определено, что механизмом взаимосвязи гепарина с дезэндотелизированной поверхностью артериальной стенки является донорно-акцепторное взаимодействие с аминокислотами.

Основную клиническую исследование пациентов, перенесших коронарное шунтирование с процедурой эндартерэктомии. Основную группу составили пациенты, которым проводили обработку дезэндотелизированной поверхности венечных артерий раствором гепарина. Проведена сравнительная клиническая оценка частоты развития периоперационных осложнений с группой контроля. Показано преимущество интракоронарного введения гепарина при таких вмешательствах.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, коронарная эндартерэктомия, искусственное кровообращение, гепарин.

V.V. Plechev, V.M. Yunusov, R.I. Izhbuldin, S.S. Ostakhov, A.N. Kislicin POSSIBILITY OF HEPARIN INTRACORONARY USE DURING CORONARY ARTERY ENDARTERECTOMY

It was stated that heparin can be sorbed by de-endothelized surface of an artery. This enables to prove the possibility of its intracoronary use during coronary artery endarterectomy in order to prevent thrombosis of the arterial reconstruction area. To determine the sorption of heparin by arterial wall the method of photoluminescence was used. It was proved that the mechanism of relationship of heparin and de-endothelized surface of the arterial wall is the donor-acceptor interaction with amino acids. The clinical study included patients who had undergone coronary artery bypass grafting procedure with endarterectomy. The main group comprised patients who underwent processing of the de-endothelized surface of the coronary arteries with heparin. A comparative clinical evaluation of the incidence of perioperative complications in the main and the test groups of patients has been carried out. The advantage of the intracoronary administration of heparin during these interventions has been shown.

Key words: coronary heart disease, coronary artery bypass surgery, coronary endarterectomy, assisted circulation, heparin.

В структуре заболеваемости и смертности во многих странах ИБС занимает одно из первых мест [4,7]. Диффузное стенотически-окклюзионное поражение дистального коронарного русла исключает возможность шунтирования зоны ишемизированного миокарда. В этих случаях эндартерэктомия – единственный способ восстановить проходимость коронарных артерий и провести полноценную реваскуляризацию миокарда. Отношение к процедуре эндартерэктомии из коронарных артерий у различных авторов неоднозначное, о чем свидетельствуют данные доступной литературы [1,2,3,8,9,10,11,17]. Это связано с тем фактом, что риск периперационного инфаркта миокарда и летальности, связанных с тромбозом зоны коронарной эндартерэктомии, в два раза выше, чем при коронарном шунтировании без нее [1,2,12,13,14]. Поэтому в настоящее время основным показанием к проведению данной процедуры является неадекватное дистальное коронарное русло и отсутствие условий для наложения анастомоза с магистральной артерией [3,5,15,16,17]. Некоторыми авторами при выполнении этой процедуры отмечается осторожное назначение прямых антикоагулянтов в раннем послеоперационном периоде, когда темп поступления раневого отделяемого по дренажам снижается [1,2,3,5].

Гепарин – природный гексозаминогликан – является антикоагулянтом прямого действия. Он широко применяется в клинической практике, а также для предотвращения свертывания крови на контактирующих с ней поверхностях. Вследствие наличия отрицательно заряженных сульфатных и карбоксильных групп гепарин склонен к образованию комплексов со многими белковыми соединениями поликатионной природы [6]. Изучение механизма взаимодействия гепарина с деэндотелизированной поверхностью артерии позволило бы расширить границы клинического применения гепарина в сердечно-сосудистой хирургии.

Целью исследования явилось изучение возможности интракоронарного использования гепарина при процедуре коронарной эндартерэктомии.

Материал и методы

Для выявления способности взаимодействия гепарина с деэндотелизированной поверхностью артерии мы применили метод фотолюминесценции. Из всех аминокислот, входящих в состав белков биологических тканей, способны люминесцировать только три ароматические аминокислоты: триптофан,

тирозин и фенилаланин. Предлагаемый фотолюминесцентный метод изучения сорбции гепарина в биологической ткани основан на дезактивации молекулами гепарина возбужденных состояний ароматических аминокислот, входящих в состав белков артериальной стенки по мере диффузии во внутренние части ткани, что приводит к уменьшению интенсивности их собственной люминесценции. Практическая безинерционность метода позволяет производить кинетическую регистрацию этих изменений. Измерения проводили на образцах ткани аорты без эндотелия как в статических условиях, так и при интенсивном перемешивании, имитирующем циркуляцию крови. Образец помещали в раствор гепарина в кварцевой кювете и наблюдали собственную фотолюминесценцию ткани аорты под углом 45°. Изменения интенсивности фотолюминесценции ткани аорты от времени, обусловленные сорбцией гепарина, регистрировали в максимуме излучения триптофана ($\lambda_{изл.}$) при 340 нм.

В клиническом исследовании участвовало 202 пациента с ИБС, которым была выполнена операция коронарного шунтирования (КШ), и вследствие диффузного стенотически-окклюзионного поражения того или иного коронарного бассейна была проведена процедура коронарной эндартерэктомии. В зависимости от проводимой методики эндартерэктомии эти больные были разделены на две группы. У 126 пациентов (1-я группа) процедура коронарной эндартерэктомии была дополнена интракоронарным введением гепарина (50 мг) в бассейн каждой эндартерэктомизированной артерии. У 76 больных (2-я группа) коронарная эндартерэктомия была выполнена традиционным способом.

Обе группы больных были сопоставимы по исходным клиническим показателям и морфофункциональным параметрам сердечной деятельности (табл. 1).

Большинство операций (197) были проведены в условиях искусственного кровообращения. При сравнительном анализе операционные показатели в обеих группах достоверно не различались (табл. 2). В 1-й группе больных после выполненной процедуры коронарной эндартерэктомии мы проводили интракоронарное введение раствора гепарина натрия (50 мг в разведении со стерильным изотоническим раствором хлорида натрия 0,9% в пропорции 1:1).

Обработку данных проводили с использованием методов статистических пакетов STATISTICA 8.0 (Statsoft, 2007).

Таблица 1

Показатели	Характеристика клинических групп		Значение p
	1-я (n=126)	2-я (n=76)	
Пол (м/ж)	117(92,9%) / 9(7,1%)	70(92,1%) / 6 (7,9%)	0,8435 (по методу χ^2)
Возраст, лет	57,46±7,66	56,26±8,06	0,4338 (по методу Манна-Уитни)
ФК стенокардии	2,98±0,20	2,99±0,26	0,9025(по методу Манна-Уитни)
ПРИС в анамнезе	104 (82,5%)	67 (88,2%)	0,2832 (по методу χ^2)
КДР ЛЖ, см	5,28±0,59	5,26±0,49	0,9502(по методу Манна-Уитни)
КСР ЛЖ, см	3,75±0,70	3,63±0,65	0,3383(по методу Манна-Уитни)
ЛП, см	3,97±0,49	3,95±0,54	0,6704(по методу Манна-Уитни)
УО, мл	77,81±13,81	76,45±17,35	0,6754(по методу Манна-Уитни)
ФВ, %	57,09±8,28	58,18±10,54	0,2325(по методу Манна-Уитни)
Митральная регургитация (+, ++ узкой струей)	15 (11,9%)	9 (11,8%)	0,9894(по методу χ^2)
СДПЖ, мм рт.ст.	25,22±4,93	24,88±4,98	0,5726(по методу Манна-Уитни)
Стеноз сонных артерий более 70%.	14 (11,1%)	13 (17,1%)	0,2252(по методу χ^2)

Таблица 2

Показатели	Характеристика операционных условий		Значение p
	1-я (n=126)	2-я (n=76)	
Операции под ИК	125 (99,2%)	72 (94,7%)	0,1302 (по методу χ^2)
Операции "off pump"	1 (0,8%)	4 (5,3%)	0,1302 (по методу χ^2)
Индекс шунтирования	2,94±0,44	3,08±0,63	0,1226 (по методу Манна-Уитни)
Время окклюзии Ао, мин	61,56±16,20	62,91±26,26	0,4488 (по методу Манна-Уитни)
Время ИК, мин	88,05±21,44	94±36,73	0,1398 (по методу Манна-Уитни)
Эндартерэктомия из ПМЖА и ее ветвей	22 (17,5%)	14 (18,4%)	0,8628 (по методу χ^2)
Эндартерэктомия из ОА и ее ветвей	12 (9,5%)	4 (5,3%)	0,2774 (по методу χ^2)
Эндартерэктомия из ПКА и ее ветвей	100 (79,4%)	61 (80,3%)	0,8778 (по методу χ^2)
Интраоперационное использование ВАБК	5 (4,0%)	10 (13,2%)	0,0158 (по методу χ^2)
Симультанные операции (на каротидном бассейне)	3 (2,4%)	6 (7,9%)	0,0658 (по методу χ^2)

Результаты и обсуждение

Полученные спектры фотолюминесценции ткани аорты в физиологическом растворе и гепарине в различные моменты времени представлены на рисунке. При сравнении спектров наглядно видно, что перевод образца из физиологического раствора (спектр 1) в раствор гепарина (спектр 2) приводит к резкому гашению фотолюминесценции ткани аорты. Полученные результаты однозначно свидетельствуют о наличии сорбции гепарина тканью артериальной стенки. Следует отметить, что, несмотря на индивидуальность данных, полученных на различных образцах ткани, основные тенденции сорбции гепарина тканью аорты с учетом статистического разброса сохраняются.

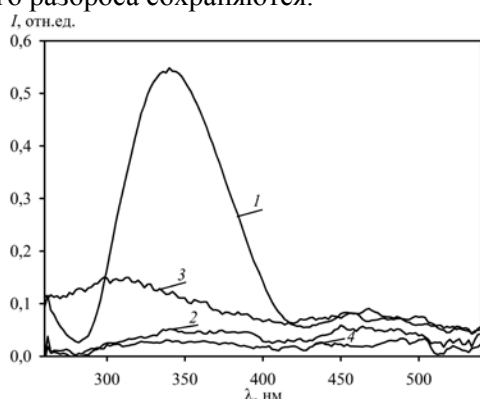


Рис. Изменение фотолюминесценции ткани аорты при взаимодействии гепарина с деэнтотелизированной стенкой артерии

Выявленная способность гепарина сорбироваться деэнтотелизированной поверхностью артерии позволяет обосновать возможность его интракоронарного применения при процедуре эндартерэктомии из венечных артерий для профилактики тромботических осложнений зоны артериальной реконструкции.

Анализ клинических результатов проведенных операционных методик показал, что имеются достоверные различия по количеству периоперационных осложнений в сравниваемых группах. Ввиду развившихся явлений острой сердечно-сосудистой недостаточности в интраоперационном периоде потребовалась установка внутриаортального баллонного контрпульсатора (ВАБК) в 1-й группе у 5 больных (4,0%), во 2-й — у 10 больных (13,2%). Интраоперационный инфаркт миокарда отмечен у 9 пациентов (7,1%) 1-й группы и у 14 пациентов (18,4%) 2-й группы (у пятерых больных с летальным исходом — 6,6%). В 1-й группе оперированных больных летальных случаев не отмечено.

Обращает на себя внимание тот факт, что в раннем послеоперационном периоде в клинических группах не наблюдалось достоверных различий значений активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ). Объем дренажных кровопотерь также достоверно не различался (табл. 3).

Характеристика особенностей послеоперационного периода

Показатели	Клинические группы		Значение p
	1-я (n=126)	2-я (n=76)	
Количество дней в отделение реанимации	2,38±0,88	2,71±2,52	0,2558 (по методу Манна-Уитни)
Инотропная поддержка	33 (26,2%)	29 (38,2%)	0,0740 (по методу χ^2)
Интраоперационный инфаркт миокарда	9 (7,1%)	14 (18,4%)	0,0145 (по методу χ^2)
Острое нарушение мозгового кровообращения	–	–	–
Фибрилляция предсердий	37 (29,4%)	23 (30,3%)	0,8924 (по методу χ^2)
Дренажные потери, мл.	647,43±295,76	617,54±271,79	0,5475 (по методу Манна-Уитни)
АЧТВ в первые 3 часа послеоперационного периода, с	45,64±18,24	46,18±13,43	0,1154 (по методу Манна-Уитни)
Раневые осложнения	3 (2,4%)	9 (11,8%)	0,0143 (по методу χ^2)
Летальность	–	5 (6,6%)	0,00360,0143 (по методу χ^2)

Выводы

1. Процедура коронарной эндартерэктомии связана с высоким риском развития периоперационного инфаркта миокарда.

2. Обработка дезнотелизированной поверхности коронарных сосудов гепарином позволяет осуществлять профилактику ранних коронарных тромбозов, что характеризуется достоверно меньшим количеством периоперационного инфаркта миокарда и связанных с ним осложнений.

3. Интракоронарное использование гепарина при коронарном шунтировании в сочетании с процедурой эндартерэктомии из ве-

нечных артерий не приводит к развитию геморрагического синдрома.

4. Интракоронарное введение гепарина на дезнотелизированную поверхность не влияет на системные показатели свертываемости крови.

5. Метод определения собственной фотолуминесценции белка при изучении взаимодействия гепарина с субстратом на границе раздела белок–растворитель перспективен для дальнейшего исследования взаимодействия лекарственных веществ с белковыми структурами.

Сведения об авторах статьи:

Плечев Владимир Вячеславович – д.м.н. профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО БГМУ Минздравоохранения России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3.

Юнусов Вали Маратович – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГБУЗ РКД, доцент кафедры госпитальной хирургии БГМУ. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. Тел.8(347)2553957. E-mail: vyunusov@yandex.ru.

Ижбульдин Рамиль Ильдусович – д.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии ГБУЗ РКД, профессор кафедры госпитальной хирургии БГМУ. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3. Тел. 8(347)2553957.

Остахов Сергей Станиславович – к.х.н., ст. научный сотрудник лаборатории химической физики ФГБУН Институт органической химии УНЦ РАН. Адрес: г. Уфа, просп. Октября, 71. E-mail: ostahov@anrb.ru

Кислицын Алексей Николаевич – врач-хирург отделения сосудистой хирургии ГБУЗ РКД. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувыкина, 96. Тел. 8(347)2553957. E-mail: rkd@ufacom.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Оценка эффективности эндартерэктомии из коронарных артерий при выполнении операций прямой реваскуляризации миокарда / Акчурун Р.С. [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 12. – С. 21.
2. Акчурун, Р.С. Актуальные вопросы коронарной хирургии/ Р.С. Акчурун, А.А. Ширяев. – М.: Гэотар-Мед, 2004. – 86с.
3. Реваскуляризация зоны постинфарктного кардиосклероза, ее результаты / Акчурун Р.С. [и др.] // Материалы 6-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – М., 2000. – С. 56.
4. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2009. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения/ Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2008. – 162 с.
5. Бранд, Я.Б. Результаты выполнения пластики коронарных артерий после открытой и комбинированной эндартерэктомии у пациентов с тяжелыми формами ишемической болезни сердца /Я.Б. Бранд, И.М. Долгов, М.Х. Мазанов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 12-15.
6. Крылов, В.Б. Синтез низкомолекулярных углеводных миметиков гепарина / В.Б. Крылов, Н.Е. Устюжанина, Н.Э. Нифантьев // Биоорганическая химия. – 2011. – Т. 17. – С. 745-779.
7. Сидоренко, Б.А. Хроническая ишемическая болезнь сердца / под ред. Е.И.Чазова // Болезни сердца и сосудов: руководство для врачей: В 4 т. – М.: Медицина, 1992. – Т. 2. – С. 5-52.
8. Варианты реконструкций венечных артерий сердца после эндартерэктомии / Шнейдер Ю.А. [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – № 5. – С.17-20.
9. Шнейдер, Ю.А. Место эндартерэктомии в коронарной хирургии / Ю.А. Шнейдер, Т.Д. Лесбеков, К.В. Кузнецов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – № 4. – С.105-108.
10. Bailey, C.P. Survival after coronary endarterectomy in man / C.P.Bailey, A. May, W.M. Lemmon //JAMA.–1957.–Vol. 164. –P.641-646.
11. Early and late results of combined endarterectomy and coronary bypass grafting for diffuse coronary disease / Halim M. [et al] // Am. J. Cardiol. – 1982. – Vol. 49, №. 24. – P. 743.
12. Coronary endarterectomy – angiographic and clinical results/Ivert T.[et al] //Scand.J.Thorac.Cardiovasc.Surg.–1989.–Vol.23.– P.95-102.
13. Coronary endarterectomy: an adjunct to coronary artery bypass grafting / Keon W. [et al.] // Surgery. – 1979. – Vol. 86, №. 5. – P. 859.
14. Early and late results of coronary endarterectomy. Analysis of 3,369 patients / Livesay J.J. [et al.] // J.Thorac.Cardiovasc. Surg. – 1986. – Vol. 92. – P. 649-660.
15. Controversial aspects of coronary endarterectomy / Minale C. [et al.] // Ann.Thorac. Surg. – 1989. – Vol. 48. – P.235-241.
16. Coronary Endarterectomy: Impact on morbidity and mortality when combined with coronary artery bypass surgery / Ravindranath Tiruvoipati [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79. – P. 1999-2003.
17. Singhal, A.K., Sundt T.M. III. Coronary endarterectomy: the choice of tactics is dictated by the lay of land (letter) / A.K. Singhal, T.M. Sundt // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 81. – Vol. 3. – P. 1178-1179.