УДК 616.12 – 008.4

ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ. РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Шкорик Е.В.[1], Маркелова Е.В.[1], Силаев А.А.[2]

[1]ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Владивосток, e-mail: shkorikev@mail.ru;
[2]ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Иркутск, e-mail: silaevaa@mail.ru

Большинство реваскуляризаций миокарда у кардиохирургических больных производят в условиях искусственного кровообращения (ИК). По мнению авторов, ИК подавляет гуморальный, клеточный иммунитет и активирует факторы врожденного иммунитета. При этом происходит повышение в плазме крови уровней как провоспалительных, так и противовоспалительных медиаторов. Несмотря на преимущества аортокоронарного шунтирования (АКШ), острый инфаркт миокарда, возникает с частотой от 3 % до 8 % в год после шунтирования, на инфаркт головного мозга приходится от 21 % до 37 % всех случаев. Повышенные уровни ИЛ-6 и ФНО-α являются предикторами летального исхода у больных ИБС с прогрессирующей ХСН. Нами было показано отсутствие единого мнения о направленности, степени изменений про- и противовоспалительных цитокинов и системы металлопротеиназ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после АКШ, что предопределяет необходимость дальнейших научных исследований.

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, искусственное кровообращение, цитокины.

TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE, MODERN REPRESENTATIONS. THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF COMPLICATIONS AFTER MYOCARDIUM REVASCULARIZATION

Shkorik E.V.[1], Markelova E.V.[1], Silaev A.A.[2]

[1]FGBOU VO "Vladivostok State Medical University Ministries of Health of the Russian Federation", Vladivostok, e-mail: shkorikev@mail.ru;
[2]FGBOU VO "Irkutsk State Medical University Ministries of Health of the Russian Federation", Irkutsk, e-mail: silaevaa@mail.ru

The majority of revascularizations of a myocardium at cardiac patients make in the conditions of the artificial circulation (AC). According to authors, IK is suppressed by humoral, cellular immunity and activates factors of congenital immunity. At the same time there is a rising in a blood plasma of levels of both pro-inflammatory, and anti-inflammatory mediators. Despite advantages of aortocoronary shunting (AKSh), an acute myocardial infarction, arises with a frequency from 3 % to 8 % a year after shunting, it is the share of an infarct of a brain from 21 % to 37 % of all cases. The increased SILT-6 levels and ФНО-α are predictors of a lethal outcome at ischemic heart disease patients from the progressing HSN. We showed lack of a consensus about an orientation, to extent of changes about – and anti-inflammatory cytokines and system of metalproteinases at patients with the coronary heart disease (CHD) before and after AKSh that predetermines need of further scientific research.

Keywords: myocardial revascularization, cardiopulmonary bypass, cytokines.

Хирургическое лечение ишемической болезни сердца (ИБС) получило большое распространение в современной кардиологической клинике [10, 19]. Количество летальных случаев от ИБС снизилось, в значительной степени, благодаря развитию медицины в целом, в частности, благодаря широкому применению хирургического и эндоваскулярного вмешательств [29]. По сравнению с консервативной медикаментозной терапией хирургическая реваскуляризация миокарда позволяет эффективнее восстановить трудоспособность и улучшить качество жизни пациента [1, 28, 21, 10]. Успешно проведенное

восстановление коронарного кровотока уменьшает клинические проявления ИБС и позволяет вернуться к прежней профессиональной деятельности [30]. Хирургические вмешательства на открытом сердце являются одним из величайших достижений медицины XX века. Каждый день в мире проводится до 2000 таких операций [31].

A. Lamy (2012) и коллеги показали, что общая смертность между кардиохирургическими больными, оперированными без использования ИК и с его применением не отличается [40].

Европейским обществом кардиологов отмечено, что хирургическое вмешательство на венечных сосудах при стабильной стенокардии достоверно влияет на снижение сердечно-сосудистой смертности, но не предупреждает развитие инфаркта миокарда [27]. Независимыми предикторами всех случаев сердечно-сосудистых осложнений (как фатальных, так и нефатальных) оказались: возраст больных 70 лет и старше, фракция выброса менее 40 %, эндартерэктомия в процессе коронарного шунтирования, длительность ИК более 100 мин, поражение артерий брахиоцефальной зоны, ранее перенесенный инсульт [26]. Однако, несмотря на объективное улучшение клинического состояния большинства оперированных пациентов (снижение редукции явлений стенокардии, улучшение функций сердца), часть больных не возвращаются к профессиональной деятельности [4].

Краеугольным камнем стало применение сердечно-легочного обхода при помощи искусственного кровообращения (ИК). Этот метод позволил хирургам освободить сердце от крови, остановить его, если это необходимо, открыть любую его камеру и безопасно завершить операцию. В то же время часто целый комплекс физиологических нарушений, связанных с ИК, ведет к острому нарушению функции внутренних органов [5, 31].

По мнению многих исследователей, несмотря на то, что за последние годы наметилась тенденция к осуществлению реваскуляризации миокарда без применения ИК, значительную часть операций у кардиохирургических больных производят все-таки в условиях ИК [5,13], и многие кардиохирургические операции требуют применения ИК [13].

Начало процедуры ИК приводит к выраженному увеличению концентрации в крови гормонов стресса – катехоламинов, кортизола, антидиуретического гормона и ангиотензина [10]. Активируются многие гуморальные системы, включая системы комплемента, свертывания, фибринолиза и калликреина. Контакт крови с внутренней поверхностью контура аппарата ИК активирует комплемент по альтернативному (фактор С3) или классическому (фактор Хагемана или XII) путям. Фактор Хагемана, в свою очередь, активирует каскад свертывания, тромбоциты, плазминоген и калликреин [49, 33]. O. J. Warren (2009) утверждает, что ИК вызывает системное воспаление, которое связано с увеличением концентрации в крови маркеров воспаления и активации иммунных клеток [47].

Однако, по мнению других авторов, ИК подавляет как гуморальный, так и клеточный иммунитет [23] и активирует факторы врожденного иммунитета [7].

По мнению многих исследователей (Бунатян А.А., 2015; Понасенко А.В., 2013), сложные, обширные оперативные вмешательства, особенно кардиохирургические операции с ИК сопровождаются системным воспалительным ответом организма (СВОО), который может привести к развитию ряда осложнений в послеоперационном периоде [5, 19]. Дж. Эдварда Морган-мл. (2008) утверждает, что в патогенезе воздействия ИК на организм большое значение играют выделяемые травмированными элементами крови и клетками эндотелия ФНО-α, ИЛ-6, 8, ИЛ-1β, эластазы и металлопротеиназы, свободные радикалы кислорода [10, 47]. Также, И.В. Пономаренко (2013) и А.А. Бунатян (2015) считают, что современная концепция патофизиологии ИК заключается в системной активации под влиянием ИК компонентов крови и эндотелия сосудов, приводящей к возникновению воспалительной реакции всего организма [5, 19]. По данным публикации ряда авторов, факторами, способствующими возникновению СВОО при операциях с ИК, являются контакт крови с инородной поверхностью магистралей, оксигенатора, гипотермия, массивная хирургическая травма тканей и сосудов [5, 42], а также ишемическое и реперфузионное повреждение, эндотоксинемия, непульсирующий кровоток и предсуществующая левожелудочковая дисфункция [15].

Еще J. Kirklin (1980) дал определение системной воспалительной реакции (СВР), назвав ее «a whole body in flammatory response». Системная воспалительная реакция, по мнению исследователя, связана с увеличением проницаемости капилляров, развитием отека тканей и проявляется органной дисфункцией, переходящей в полиорганную недостаточность [39]. Впервые СВР при операциях на сердце описана в 1996 г [46]. А.А. Бунатян (2015) полагает, что системный воспалительный ответ организма (СВОО) – это защитный механизм на клеточном и гормональном уровне против потенциально повреждающих воздействий [5]. ССВО опосредован регуляторными молекулами – цитокинами, включающими каскад активации и синтеза острофазных белков и медиаторов воспаления, молекул адгезии, стимуляторов клеточной пролиферации и дифференцировки. А цитокины определяют степень выраженности воспалительного процесса [14, 25].

Клиническим критерием СВО организма является наличие хотя бы двух из следующих признаков: температура тела выше 38 °С или ниже 36 °С, частота сердечных сокращений более 90 в 1 мин, частота дыхания более 20 в 1 минуту, количество лейкоцитов в периферической крови более 12×10^9/л или менее 4×10^9/л (или не менее 10 % незрелых клеток) [2]. Термин СВОО и его критерии были повсеместно признаны, однако в процессе обсуждения в медицинских кругах высказывались мнения, что критерии СВОО

малоспецифичны и недостаточно полно характеризуют это клиническое состояние. Степень проявления СВОО варьирует, но вне зависимости от этого потенциально опасна для пациента [18].

ССВО может стать причиной сердечной, легочной, почечной и неврологической дисфункций в раннем послеоперационном периоде [20]. Во время операции с ИК, по мнению И.В. Пономаренко (2010), активированные клетки продуцируют и высвобождают во внеклеточное окружение широкий спектр вазоактивных и цитотоксических субстанций, циркуляция которых опосредует многие проявления ССВО, характерные для клинической кардиохирургии. Некоторые сообщения в литературе свидетельствуют о корреляции между повышенным выделением провоспалительных цитокинов и дисфункцией сердца, легких, почек и других органов в периоперационном периоде [20, 48, 8].

А.А. Бунатян (2015) считает, что в патогенезе СВОО участвуют как про- , так и противовоспалительные медиаторы. Высказалось предположение об основных медиаторах, поражающих кардиомиоциты при кардиохирургических операциях: цитокины ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, вазокострикторы, выделяемые эндотелиальными клетками, эндотелин-1 и тромбоксан, тромбоцит-активирующий фактор [5, 3]. Баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, возможно, может говорить о степени активации СВОО [20].

По результатам исследования R.J. Petrus (2012), сердечная хирургия приводит к активации иммунной системы. R.J. Petrus и W.L. Alvin (2012) утверждают, что моноциты являются основными источниками про- и противовоспалительных цитокинов и являются важными игроками в системном воспалении. При этом происходит повышение в плазме крови уровней провоспалительных (ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8) и противовоспалительных медиаторов (ИЛ-10 и ТФР-β). Также в их исследовании обнаружено увеличение вышеуказанных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов спустя 4 часа после операции. Противовоспалительная фаза системного воспаления связана с уменьшением ответной реакции моноцитов. ИЛ-6 имеет широкий спектр гуморальных и клеточных иммунных свойств, связанных с воспалением, и может являться одним из важных медиаторов воспалительной реакции [42]. Кроме того, G.H. Zheng (2012) считает, что ИЛ-6 является важным посредником для освобождения других цитокинов, таких как ФНО-α и ИЛ-1β, которые впоследствии усиливают воспалительную реакцию [50]. По данным C.N. Jenne (2011) и И.В. Пономаренко (2013), ИЛ-10 как противовоспалительный цитокин играет защитную роль в ремоделировании левого желудочка [37] и оказывает ингибирующий эффект на воспаление [20]. По результатам исследования можно предположить, что ИК

ведет к временной активации иммунной системы с одновременной активацией как про-, так и противовоспалительных механизмов.

Представлены данные [11, 17, 22], что гиперактивация клеток иммунной системы в процессе воспаления, сопровождающаяся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, влечет за собой каскад индуцированных ими медиаторов воспаления.

Однако, по мнению одних авторов, результатом хирургической травмы, напротив, является формирование состояния временного иммунодефицита, что в условиях ИК, в свою очередь, может способствовать развитию инфекционных осложнений [42]. А.И. Субботовская (2011) считает, что кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК сопровождается формированием временного иммунодефицита и преимущественно затрагивает Т-клеточное звено. Снижение Т-хелперов после окончания ИК восстанавливается до исходных значений только к 10-м суткам послеоперационного периода. Степень временного иммунодефицитного состояния Т-хелперного звена связана с длительностью ИК [23].

Интерлейкины, выделяемые активированными нейтрофилами в результате контакта крови с инородной поверхностью контура аппарата системы ИК, нарушают проницаемость капилляров [10]. По данным исследования T. Eckle и K. Hartmann (2012), использование ИК во время операции на сердце приводит к активации лейкоцитов. Механизмы, посредством которых ИК изменяет лейкоциты, по их мнению, остаются неизвестными [34]. В свою очередь, повышение капиллярной проницаемости и увеличение эндотелиальной дисфункции вследствие развития системной воспалительной реакции во время ИК являются причинами накопления жидкости в интерстициальном пространстве, что, по мнению других исследователей, способствует возникновению осложнений в послеоперационном периоде [12].

И.В. Пономаренко с соавт. (2013) утверждают, что дыхательная недостаточность вплоть до респираторного дистресс-синдрома обусловлена ССВО и отмечается у 5–15 % кардиохирургических пациентов [20]. Но И.И. Дементьева (2008) придерживается несколько иного мнения – повреждение легких при ИК происходит за счет микротромбов, тканевых медиаторов, окислительного стресса, нарушения свертывающей системы и реологических свойств крови [9].

Целый комплекс патофизиологических нарушений, связанных с ИК, также ведет к острому нарушению функции других внутренних органов. Ю.В. Копылова (2010) высказала гипотезу о том, что системная активация медиаторов воспаления в послеоперационном периоде может запускать механизм повреждения почек [15]. А частота острого повреждения почек (ОПП) зависит от вида кардиохирургического вмешательства. Для типичного АКШ

характерна самая низкая частота ОПП [15]. К более дискуссионным факторам риска относят показатели, связанные непосредственно с процедурой ИК, такие как продолжительность пережатия аорты, длительность ИК (особенно превышающая 70 минут), характер кровотока – пульсирующий или непульсирующий [43], температурный режим (нормотермический вариант ИК или гипотермический) и выполнение АКШ на работающем сердце без применения ИК [15]. Частота возникновения ОПП при операциях с ИК, в среднем, составляет 30 % [16]. Во время операций с применением ИК, по мнению Ю.В. Копыловой (2010), множество факторов могут вызывать ОПП. В частности, это гемодинамические нарушения и активация иммунной системы [15].

По данным А.Н. Корниенко (2011), потребность в применении методов заместительной почечной терапии составляет 1–8 % от общего числа оперированных пациентов [16]. Несмотря на применение заместительной почечной терапии, летальность данного контингента больных остается высокой – не менее 50 %. [44]. В настоящее время не отдано абсолютного предпочтения ни одному из ранних биомаркеров ОПП [24].

Также, одним из основных осложнений, снижающих продолжительность жизни больных после операции АКШ, является кардиоэмболический инсульт. На долю их долю, по мнению K. L. Furie (2011), приходится от 21 % до 37 % всех случаев инфаркта головного мозга [35]. Считается, что прогноз при кардиоэмболическом инсульте хуже, чем при других подтипах ишемических инсультов [44], а летальность в первый месяц достигает 24 % [38].

Несмотря на бесспорные преимущества операции АКШ в снижении заболеваемости и смертности, острый инфаркт миокарда, возникает с частотой от 3 % до 8 % в год после шунтирования [32]. Активированные тромбоциты могут быть найдены на поверхности воспаленной без разрыва бляшки и участвовать в образовании тромба после разрыва бляшки, ведущие к инфаркту миокарда или инсульту [36]. В исследовании С.Ю. Волкова (2008), повышенные уровни ИЛ-6 и ФНО-α рассматриваются как предикторы летального исхода у больных ИБС с прогрессирующей ХСН. Результаты этого исследования показывают, что прогностическое значение плазменных уровней ФНО-α и ИЛ-6 сопоставимо с ролью ряда традиционно определяемых эхокардиографических и клинических предикторов в отношении риска сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС. Повышенная концентрация ФНО-α у больных с застойной сердечной недостаточностью может являться фактором, способствующим стимуляции иммунной системы [6]. Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) рассматривается в качестве основных действующих ферментов системы протеолиза, участвующих в процессах развития воспаления, сердечно-сосудистых, инфекционных, аутоиммунных заболеваний. Некоторые авторы предполагают, что ММП-1 может играть ключевую роль в разрыве уязвимой бляшки. А ММП-8, по мнению авторов,

связан с прогрессированием роста атеросклеротических бляшек, с ССЗ и его осложнениями, обеспечивая потенциальный маркер для выявления пациентов с повышенным риском. ММП-9 играет важную роль в возникновении и прогнозе развития инфаркта миокарда [41].

Успехи в фундаментальной иммунологии, особенно ее ветви клинической иммунологии, в последние десятилетия определили пристальное внимание специалистов к изучению патогенеза и диагностики различных болезней человека. Постоянно обновляющийся поток знаний и представлений об иммунных механизмах, формирующих патологический процесс, свидетельствует о необходимости глубокого изучения процессов в любой области медицины.

Лучшее понимание молекулярных путей, вызывающих системное воспаление, и факторов регуляции у пациентов после аортокоронарного шунтирования может стать ценным для улучшения клинического ведения пациентов сердечной хирургии.

Список литературы

1. Андреев Д.Б., Хелимский А.А., Павлов А.В., Хлудеева Е.А., Новиков А.Ю., Силаев А.А. Двухлетний опыт операций на работающем сердце во Владивостоке // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 4. – С. 61.
2. Белогоров С.Б. Особенности синдрома системного воспалительного ответа при перитоните // Новая наука: Теоретический и практический взгляд. – 2016. – № 2-3 (63). – С. 34-37.
3. Бокерия Л.А. Вищипанов С.А., Коваленко О.А., Вишипанов А.С., Орлов И.Н., Крымов К.В., Дорофеев А.В., Жакиев Т.Б. Женский пол как фактор операционного риска коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца // Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 46-53.
4. Ботнарь Ю.М. Клинико-экономические и организационные основы оказания кардиохирургической помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 2009. – 48 с.
5. Бунатян А.А., Трекова Н.А., Еременко А.А. Руководство по кардиоанестезиологии и интенсивной терапии. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2015. – 693 с.
6. Волкова С.Ю., Шуплецова В.А., Меженов Е.М., Пушникова М.А., Шалаев С.В. Значение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида и ряда провоспалительных цитокинов для прогноза сердечно-сосудистой смерти у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2008. – № 9(49). – С. 20-24.

7. Выхристенко К.С., Смирнова О.В. Активация факторов врожденного иммунитета при искусственном кровообращении у кардиохирургических пациентов // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 1. – С. 8-14.

8. Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Головкин А.С. Персистирующая полиорганная недостаточность // Патология кровообращения и кардиохирургия 3. – 2014. – С. 82-86.

9. Дементьева И.И. и соавт. Материалы VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. – М., 2008. – С. 7-8.

10. Дж. Эдвард Морган-мл., Мэгид С. Михаил. Клиническая анестезиология: книга 2-я. Пер. с англ. – М.: Изд-во БИНОМ, 2008. – 360 с.

11. Иванис В.А., Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф., Симакова А.И. Значение цитокинового статуса в изучении иммунопатогенеза инфекционных болезней // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2004. – № 2. – С. 36-39.

12. Калиниченко А.П., Ломиворотов В.В., Корнилов И.А., Князькова Л.Г., Ефремов С.М. Влияние метилпреднизолона на эндотелиальную функцию при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 1. – С. 30-34.

13. Кецкало М.В., Кузнецов И.В., Шахмаева С.В. Искусственное кровообращение и кардиоплегическая защита миокарда. – Тверь: Триада, 2009. – С. 33–54.

14. Козлов В.К. Сепсис: методология и алгоритм диагностики по критериям дисфункции иммунной системы // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. – 2009. – № 6-7(26). – С.26.

15. Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г., Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г. Острое повреждение почек при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением и трансплантации сердца // Вестник Трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 100-110.

16. Корниенко А.Н., Добрушина О.Р., Зинина Е.П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций // Общая реаниматология. – 2011. – № 7 (5). – С. 57–66.

17. Маркелова Е.В., Турмова Е.П., Силаев А.А. и др. Роль цитокинов в развитии пневмонии после аортокоронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 35-37.

18. Подойницына М.Г., Цепелев В.Л., Степанов А.В. Применение физических методов при лечении ожогов кожи // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5; URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22156.

19. Понасенко А.В., Манько Ю.С., Головкин А.С. Взаимосвязь вариабельности генов регуляторных молекул воспаления с осложнениями раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – № 7-5. – С. 48-49.

20. Пономаренко И.В., Шипулин В.М., Огуркова О.Н., Суслова Т.Е.. Эффекты применения биосовместимого покрытия экстракорпорального контура «Bioline» у кардиохирургических пациентов // Патология кровообращения и кардиохирургия 2. – 2013. – С. 51-56.

21. Рубаненко О.А. Влияние коронарного шунтирования на факторы воспаления и миокардиального повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – Т. 140, № 1. – С. 18-22.

22. Система цитокинов и болезни органов дыхания / под ред. Б.И. Гельцера и Е.В. Просековой. – Владивосток: Дальнаука, 2005.

23. СубботовскаяА.И. , Козырева В.С., Князькова Л.Г., Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Сергеевичев Д.С., Субботовский А.П., Сидельников С.Г. Субпопуляционный состав лимфоцитов после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения // Патология кровообращения и кардиохирургия 3. – 2011. – С. 47-50.

24. Табакьян Е.А., Партигулов С.А., Лепилин М.Г., Бурмистрова И.В., Водясов В.Д., Коткина Т.И., Титов В.Н.. Ранняя диагностика острого повреждения почек при открытом сердце с искусственным кровообращением // Общая реаниматология. – 2013. – Т. 9. – С. 51-57.

25. Хидирова Л.Д. Проявления воспалительного характера у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 1. – С. 33.

26. Шалаев С.В., Арутюнян Л.А. Предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда (по данным многолетнего наблюдения). – 2010. – № 1. – С. 75-79.

27. Шафранская К.С., Казачек Я.В., Кашталап В.В. Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом различной степени выраженности, подвергшихся коронарному шунтированию // Медицина в Кузбассе. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 40-45.

28. Шилов А.А., Кочергин Н.А., Ганюков В.И. Гибридная реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарного русла. Современное состояние вопроса // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2015. – № 41. – С. 22-29.

29. Чернявский А.М., Ефанова О.С., Эфендиев В.У., Сирота Д.А., Аляпкина Е.М. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца с выраженной дисфункцией миокарда левого желудочка при медикаментозном и хирургическом методах лечения // Кардиологи. – 2015. – Т.55, № 4. – С. 5-13.
30. Эфрос Л.А, Самородская И.В. Сравнительная клинико-демографическая характеристика больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования в зависимости от инвалидности // Вестник южно-уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 105-109.
31. Antunes P.E., Prieto D., Ferraode Oliveira J., Antunes M.J. Renaldys functional termyo cardial revascularization // Eur. J. Cardiothorac. Surg.- 2004. - Vol. 25. - P. 597–604.
32. Aqeedi R. A., Asaad N., Qahtani A., Singh R., et al. Acute Coronary Syndrome in Patients with Prior Coronary Artery Bypass Surgery: Observations from a 20-Year Registry in a Middle-Eastern Country// PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7(7). – P. 56-134.
33. Besser M.W., Klein A.A. The coagulopathy of cardiopulmonary bypass // Crit Rev Clin Lab Sci. – 2010. – №. 47. – P. 197-212.
34. Eckle T., Hartmann K., Bonney S., et al. Adora2b-elicited Per2 stabilization promotes a HIF-dependent metabolic switch crucial for myocardial adaptation to ischemia // Nat. Med. – 2012. – Vol. 18(5). – P.774-782.
35. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association /American Stroke Association. Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. 227–276.
36. Heidt T., Deininger F., Peter K., Goldschmidt J., et al. Activated platelets in carotid artery thrombosis in mice can be selectively targeted with a radiolabeled single-chain antibody //PLoS One. – 2011. – Vol. 30, 6(3). – P. 1846.
37. Jenne C.N., Wong Connie H.Y., Petri B., Kubes P. The Use of Spinning-Disk Confocal Microscopy for the Intravital Analysis of Platelet Dynamics in Response to Systemic and Local Inflammation // PLoSONE. – 2011. – Vol. 6 (9). – P. 88–122.
38. Kim Y.D., Park B., Cha M.J. et al. Stroke severity in concomitant cardiac sources of embolism in patients with atrial fibrillation // J. NeurolSci. – 2010. – P. 23–27.
39. Kirklin J.W. // Mayo Clinic Proc. – 1980. – V.55. – P. 339-341.
40. Lamy A., Devereaux P.J., Prabhakaran D., Taggart D.P., Hu S., et al. Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days// The New England journal of medicine. – 2012. – Vol. 366. – P. 1489–1497.

41. Nieminen M.T., Vesterinen P., Tervahartiala T., Kormi I., Sinisalo J., Pussinen P.J., Sorsa T.Practical implications of novel serum ELISA-assay for matrix metalloproteinase-8 in acute cardiac diagnostics. AcuteCardCare. 2016 Mar 16:1-2

42. Petrus R.J., Alvin W. L., Schadenberg, et al. STAT3 Regulates Monocyte TNF-Alpha Production in Systemic Inflammation Caused by Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass// PLoSONE. – 2012. – Vol. 7(4). – P. 34-45.

43. Provenchere S., Plantefeve G., Hufnagel G.. et al. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors and effect on clinical outcome // Anesth. Analg. – 2003. – Vol. 96. – P. 1258-1264.

44. Prowle J. R., Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research // Nat. Rev. Nephrol. – 2010. – Vol. 6 (9). – P. 521–529.

45. Stead L.G., Gilmore R.M., Bellolio M.F.et al. Cardioembolic but Not Other Stroke Subtypes Predict Mortality Independent of Stroke Severity at Presentation // Stroke Research and Treatment. – 2011. – P. 85 – 92.

46. Taylor K.M. // Ann. Thorac. Surg. – 1996. – V.6. – P. 1607-1608.

47. Warren O.J., Smith A.J., Alexiou C., Rogers P.L., Jawad N., et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1–mechanisms of pathogenesis// Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2009. – Vol. 23. – P. 223–231.

48. Wiersinga W. // Curr. Opin. Crit. Care. – 2011. – V. 17 (5). – P. 480–486.

49. Yavari M., Becker C.R. Coagulation and fibrinolic protein kinetics in cardiopulmonary bypass // J. Tromb. Thrombolysis. – 2009. – № 27. – P. 95–104.

50. Zheng G.H., Chen H.Y., Xiong S.Q. Polymorphisms of 174G>C and 572G>C in the Interleukin 6 (IL-6) Gene and Coronary Heart Disease Risk: A Meta-Analysis of 27 Research Studies // PLoSONE. – 2012. – Vol. 7(4). – P. 564-632.