

# ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С МЕТОДИКАМИ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ ВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ МИОКАРДА

Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Миминошвили Л.Г.\*

DOI: 10.25881/20728255\_2024\_19\_2\_101

Клиника грудной и сердечно-сосудистой хирургии Святого Георгия  
ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр  
им. Н.И. Пирогова», Москва

**Резюме.** На протяжении многих лет методики хирургического лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) претерпели изменения. В настоящем литературном обзоре рассматривается актуальность хирургических видов лечения, история развития методов стимуляции экстракардиального кровоснабжения и применяемые клеточные технологии у пациентов с ИБС. Особое внимание уделено развитию хирургической и биотехнологической методике под названием «ЮрЛеон», разработанной академиком Ю.Л. Шевченко. Ранние методы вмешательства стали актуальными благодаря быстрому развитию клеточных технологий, позволяющих значительно усовершенствовать и расширить методы стимуляции васкулогенеза.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, экстракардиальная реваскуляризация сердца, ЮрЛеон, коронарное шунтирование.

## SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN COMBINATION WITH METHODS OF EXTRACARDIAL MYOCARDIAL VASCULARIZATION

Shevchenko Yu.L., Borshchev G.G., Miminoshvili L.G.\*

St. George thoracic and cardiovascular surgery clinic Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

**Abstract.** Over the years, surgical treatment techniques for patients with coronary heart disease (CHD) have undergone changes. This literature review examines the relevance of surgical treatments, the history of the development of methods for stimulating extracardiac blood supply, and the cell technologies used in patients with coronary artery disease. Particular attention is paid to the development of a surgical and biotechnological technique called «YurLeon», developed by academician Y.L. Shevchenko. Early intervention methods have become relevant due to the rapid development of cellular technologies, allowing for significant improvement and expansion of methods for stimulating vasculogenesis.

**Keywords:** coronary heart disease, extracardiac cardiac revascularization, YurLeon, coronary bypass surgery.

Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в 2022 году составила около 451 тысяч человек, что составило 23,7% от общего числа смертей [1]. Важно отметить, что 42% всех случаев смерти от ИБС происходят в трудоспособном возрасте [2].

Результаты клинических исследований подтверждают, что проведение реваскуляризации миокарда через коронарное шунтирование (КШ) у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла является более эффективным методом снижения тяжести стенокардии, уменьшения потребности в противоангинальных препаратах, улучшения переносимости физических нагрузок и повышения качества жизни по сравнению с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) [3–5].

В исследованиях SYNTAX, с марта 2005 г. по апрель 2007 г. 1800 пациентов были рандомизированы в группу ЧКВ (n = 903) или КШ (n = 897). Через 10 лет смертность составила 248 (28%) пациентов после ЧКВ и 212 (24%) после КШ. Среди пациентов с трехсосудистым поражением 153 (28%) из 546 после ЧКВ по сравнению со 114 (21%) из 549 после КШ. КШ обеспечило значительное улучшение выживаемости у пациентов с трехсосудистым поражением [6].

Так же, в исследовании FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus) оценили долгосрочную выживаемость больных СД с многососудистым поражением коронарных арте-

рий, перенесших коронарную реваскуляризацию. В общей сложности участвовало 1900 пациентов со средним периодом наблюдения 7,5 лет (диапазон от 0 до 13,2 лет), они были рандомизированы для выполнения либо ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием (СЛП), либо КШ на фоне ОМТ. Смертность от всех причин была значительно выше в группе ЧКВ, чем в группе КШ 24,3% (59 смертей) против 18,3% (112 смертей), что свидетельствует о том, что у пациентов с СД реваскуляризация коронарных артерий с КШ приводит к более низкой смертности от всех причин, чем с ЧКВ-СЛП в отделенном периоде наблюдения [7].

Существует группа пациентов, у которых полная хирургическая реваскуляризация технически невозможна из-за диффузного поражения коронарных артерий [8–12]. Среди пациентов, нуждающихся в КШ, наблюдается увеличение числа людей с диффузным характером [13]. Такой характер поражения является независимым фактором, приводящим к высокой госпитальной смертности и неблагоприятным результатам оперативного лечения в ближайшей и отдаленной перспективе [14]. Согласно рекомендациям, American Heart Association/American College of Cardiology и исследованию SYNTAX, диффузным поражением считается атеросклероз КА длиной более 2 см различной степени тяжести, расположенный дистальнее основного значимого стеноза или окклюзии при диаметре дистального сегмента менее 2 мм на протяжении

\* e-mail: miminoschvili.levan@yandex.ru

75% длины оцениваемого сосуда [15]. В настоящее время не установлены широко принятые рекомендации относительно хирургического лечения пациентов, страдающих диффузным поражением коронарных артерий. В отечественных исследованиях были продемонстрированы положительные клинические результаты при применении бимаммарокоронарного шунтирования [16]. Так же, имеется потенциал для внедрения широкого использования трансплантата лучевой артерии в клиническую практику, однако необходимо провести дополнительные исследования для развития данного направления [17]. В исследовании, где сравнивали результаты коронарного шунтирования, для достижения реваскуляризации дистального русла у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий значительно чаще использовались секвенциальные анастомозы, шунтопластики и коронарные эндартерэктомии. Были получены удовлетворительные результаты операций, сопоставимые с контрольной группой [18]. Однако, помимо большой продолжительности, сложности оперативного вмешательства и потребности в микроскопе для выполнения микрохирургической техники, одним из основных препятствий, затрудняющих рутинное выполнение коронарной эндартерэктомии при диффузном поражении, является увеличение риска периоперационного инфаркта миокарда и, следовательно, увеличение кардиальной летальности из-за тромбоза в участке деэндотелизации [19]. Так же, на данный момент не существует единого мнения относительно антитромботической терапии после коронарного артериального шунтирования, и в основном применяются индивидуальные протоколы лечения [20]. Стоит выделить пациентов, у которых уже проведено коронарное шунтирование и повторная операция невозможна [21]. Для данной категории больных проводятся исследования альтернативных методов реваскуляризации миокарда с учетом истории развития не прямых методов реваскуляризации и инновационных подходов, включая клеточные технологии с использованием факторов роста, стимулирующих активацию процессов репарации в организме [22; 23].

До появления эры коронарной КШ использовались методы не прямой реваскуляризации. В 1903 году Thorel С.Н. представил результаты аутопсии, которые свидетельствовали о дополнительных источниках кровоснабжения миокарда, сформированные за счет спаек, у мужчины с полной обструкцией обеих коронарных артерий [24]. С 1930-х по 1950-х годов активно развивались методы не прямой реваскуляризации миокарда сердца, применялись методы его рубцевания, обертывания, перфорации, подшивания к окружающим структурам, а также лигирования вен и артериализация.

В 1932 г. Moritz A.R. и Hudson С.L. показали, что растяжение перикарда способствует васкуляризации ишемизированного миокарда за счет перикардиальных спаек [25]. Для индукции спаечного процесса использовали асбест, молотую говяжью кость, карборундовый песок, каолин, формальдегид, спирт, эфир, йод, железные плом-

бы, хлопок, человеческая кожа и жидкое стекло [26; 27]. В 1935 г. Roberts W.I. сообщил о возможности искусственно вызвать перикардит [28]. В 1936 г. L. O'Shanghnessy начал использовать специальную пасту из пшеничной клейковины для индуцирования воспалительной реакции в полости перикарда [29]. Применение операций, вызывающих искусственный перикардит, начало получать широкое распространение с 1939 года, когда Thompson S.A. впервые использовал стерильный безводный силикат магния (тальк) [30]. Считалось, что это воспаление способствует открытию уже существующих анастомозов и образованию новых [31].

В 1952 г. было опубликовано исследование Огнева Б.В., в котором был представлен случай исчезновения стенокардических болей после выполнения 10–15 продольных насечек на сердце [32]. А в 1962 году Никулин В.И. провел полное рассечение перикарда сердца у двух пациентов и получил стойкий положительный эффект [33]. Параллельно с этими методами были попытки внешней коллатерализации миокарда близлежащими богато васкуляризованными структурами: грудной мышцей, большим сальником, паренхимой легкого и тощей кишкой на ножке [34]. В 1935 г. O'Shanghnessy подшил к поверхности сердца больного с ИБС сальник на сосудистой ножке [35]. Albert Lezius представил технику кардиопневмопексии, создающую прочное соединение сердце-легкие [36]. Л. С. Журавский в 1963 г. разработал в эксперименте и применил в клинике метод еюнокардиопексии.

В 1939 г. итальянский хирург David Fieschi предположил, что двусторонняя перевязка внутренних грудных артерий (ВГА), увеличивает кровоток к перикарду и сердцу, в дальнейшем процедура была успешно проведена, и результаты были опубликованы в 1942 г. [37]. В 1955 году Battezzati М. повторили процедуру Fieschi как экспериментально, так и на людях. Механизм улучшения коронарного кровотока при этом осуществляется за счет коллатералей между внутренними грудными и венечными артериями и соответственным увеличении притока крови к венечным артериям после перевязки ВГА [38].

Значительный прогресс в области хирургического лечения ИБС был достигнут канадским хирургом, физиологом и исследователем по имени Viniberg A. в 1945 г. в Монреале. Его методика считается первой в разработке операций, направленных на увеличение кровотока к ишемизированному миокарду и представляет собой значимое достижение в развитии хирургического лечения ИБС [39]. Суть данной операции заключается в имплантации специально подготовленного трансплантата внутренней грудной артерии в тоннель, сформированный в миокарде. P. Sen предложил в 1950 г. технику, являющуюся предшественником современной методики трансмиокардиальной реваскуляризации, которая включает в себя создание трансмиокардиальных каналов с применением акупунктуры с целью обеспечения оксигенированной крови из левого желудочка сердца в ишемизированный миокард [40]. Исследования, проведенные Ю.М. Ише-

ниным (1986), а также А.Я. Кононовым и В.Т. Зайцевым (1992), включали экспериментальное изучение и клиническое применение методов туннелизации миокарда с использованием тубусного скальпеля и имплантацию протеза микрососудов в миокард для реваскуляризации с последующей лазерной обработкой внутрисосудистого туннеля [41].

Методы непрямого реваскуляризации миокарда применялись до 1980-х годов, однако с появлением коронарного шунтирования они были вытеснены из клинической практики. Примечательно, что некоторые альтернативные методы реваскуляризации миокарда, предпринятые в последние годы, имеют сходство с методами, опробованными и заброшенными в первой половине прошлого века [42–45].

За последние несколько десятилетий методы васкуляризации значительно усложнились: от грубой имплантации артерий в миокардиальные туннели Vineberg в 1940-х годах до клеточных технологий, целью которых является возможность индуцировать образование и рост новых микрососудов, эквивалентное шунтированию [46]. В 1960-х и 1970-х годах осознание того, что опухоли требуют сосудистое питание, прежде чем они смогут вырасти за пределы той или иной ткани, привело к выделению ангиогенных факторов опухолевого происхождения [47].

Ангиогенез обусловлен, главным образом, потребностью в усиленной доставке кислорода к растущей ткани. Недостаточная доставка кислорода приводит к гипоксии тканей, стимулируя экспрессию факторов роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A) и эритропоэтин [48]. Ангиогенез также может стимулироваться повреждением тканей, в этом случае факторы роста фибробластов (FGF) играют важную роль [49]. В целом, регуляция ангиогенеза чрезвычайно сложна, даже в пределах одного семейства ангиогенных факторов. Проблема в создании функциональных микрососудов состоит в том, чтобы контролировать доставку соответствующего фактора в нужное время, в нужное место и в нужных дозах, не вызывая побочных эффектов. В качестве первого семейства факторов роста ЭК, которые были выделены и очищены являются FGF, которые были применены для ангиогенеза, из них FGF2 (базовый FGF) был в центре внимания. В ранних исследованиях для лечения инфаркта миокарда собаки использовался растворимый FGF2 [50]. Эта работа предоставила фундамент, который был повторно применен в многочисленных последующих исследованиях, в которых один или комбинация факторов роста (FGF, VEGF и т.д.) доставлялись различными способами (болюсная инъекция, постоянная доставка и т.д.), в различные места (внутрисосудистое, внутримышечное и т.д.) для лечения модели ишемии тканей (миокарда, конечностей и т.д.), оцениваемой по различным показателям (тканевой кровотоку, плотности капилляров и т.д.). Перикардиальная доставка использовалась для продления удержания FGF2 вблизи ишемизированной ткани. У собаки

плотность сосудов и артериол, непосредственно в зоне воздействия факторов роста (участок миокарда ближе к эпикарду), увеличилась в большей степени по сравнению с этой же зоной, но уже в толще миокарда (участок миокарда ближе к эндокарду) [51].

Лечение VEGF увеличивало фракцию выброса левого желудочка и уменьшало объем зоны ишемии. Перикардиальная доставка также вызывала неоваскуляризацию, в основном вблизи места закупорки сосудов [52]; индуцированные коллатерали были тонкостенными с большими просветами, что напоминает увеличенные, бедные перицитом «материнские» сосуды, которые были обнаружены при лечении VEGF в других моделях. В ишемизированном сердце собаки внутрикоронарное введение VEGF-A (изоформа 165 кДа) привело к увеличению кровотока через две недели после инфузии фактора роста и почти удвоению артериолярной плотности, но не увеличению капиллярной плотности, аналогично результатам для FGF2, полученным той же исследовательской группой [53].

По мере улучшения понимания ангиогенного каскада были выбраны комбинации факторов роста, способствующие ангиогенезу. Даже при введении непосредственно в ишемизированную ткань, ангиогенные факторы имеют ограниченный период полураспада, в лучшем случае около нескольких дней [54]. Для решения этих проблем в многочисленных исследованиях изучалось использование пористых биоматериалов в качестве «матрицы» для локального, медленного высвобождения факторов роста. Как показано при доставке FGF к сердцу, использование «матрицы» может увеличить удержание введенного материала в желаемом месте более чем на два порядка [55]. Более того, доставка, опосредованная «матрицей», позволяет поддерживать пространственные градиенты фактора роста, которые могут способствовать ангиогенному ответу.

Помимо самих факторов роста и пористых биоматериалов, существуют альтернативные источники. Ранняя работа Goldsmith H.S. показала, что сальник обладает ангиогенной активностью в липидном экстракте с хлороформом и метанолом [56]. Эта липидная фракция улучшала перфузию в ишемизированной задней конечности кошки, независимо от того, происходила ли внутримышечная инъекция локально или удалено от конечности [57]. Экстракт сальника состоит из сложной смеси глицеридов, гликолипидов, холестерина и свободных жирных кислот [58], точная идентификация ангиогенных липидов в сальнике остается неизвестной. Другие липидоподобные молекулы также являются ангиогенными. Сфингозин 1-фосфат, основной липид тромбоцитов, индуцировал рост сосудов и восстановление кровотока при введении в ишемизированную заднюю конечность мыши [59]. Так же, существуют стволовые клетки жирового происхождения (ADSC), они также были исследованы на предмет их васкулогенного потенциала. Эти клетки легче получить, чем клетки, происходящие из костного

мозга, и они демонстрируют почти идентичную дифференцируемость [60]. Клетки из культивируемой мышечной жировой стромально-васкулярной фракции (SVF), популяции, обогащенной ADSCs (но также содержащей эндотелиальные клетки), усиливали васкуляризацию в той же степени, что и мононуклеарные клетки, происходящие из костного мозга [61]. Культивируемые клетки SVF человека и дедифференцированные адипоциты человека, также увеличивали плотность сосудов и кровотоков в ишемизированных задних конечностях мышей и включались в сосуды [62]. ADSC секретируют несколько ангиогенных факторов, включая VEGF, HGF. Следовательно, ADSC человека может представлять собой источник стволовых клеток/клеток-предшественников, пригодных для клеточной терапии с целью улучшения васкулогенеза [63].

В 1997 г. Isner J.M. и его коллеги сообщили, что полученные клетки CD34 + или VEGFR-2 + из периферической крови человека могут дифференцироваться на чашках, покрытых фибронектином, в клетки, напоминающие ЭК по своему молекулярному [64].

С учетом возрастающей потребности в разработке эффективных методов лечения у пациентов с диффузным поражением коронарных сосудов, истории развития не прямой реваскуляризации и передовых технологий в области тканевой инженерии, под руководством академика Ю.Л. Шевченко в 2007 г. в Пироговском Центре были разработаны методики индукции не прямой реваскуляризации, направленные на улучшение миокардиальной перфузии, известные как ЮрЛеон. [65]. Основной задачей являлось улучшение отдаленных результатов и качества жизни по средствам стимуляции ангиогенеза для формирования новых сосудистых анастомозов и коллатералей у пациентов, которым невозможно выполнить полную реваскуляризацию, в связи с тяжелым и диффузным поражением венечного русла.

Наблюдение за пациентами в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, подвергшихся гнойно-септическим осложнениям (перикардит, медиастинит и другие), было установлено, что большинство шунтов окклюзированы, в то время как с клинической точки зрения пациенты отмечают снижение интенсивности и частоты приступов стенокардии и улучшение качества жизни. Повторные операции у пациентов с перикардитом, сопровождались выраженной кровоточивостью в месте спаек перикарда с эпикардом, отмечались множественные мелкие артериальные сосуды. Эти факты натолкнули на мысль, что при соответствующих условиях перикард может являться источником кровоснабжения миокарда. В результате была разработана методика индукции не прямой реваскуляризации миокарда во время выполнения операции КШ — ЮрЛеон I, состоявшая из 2-х этапов: 1-ый этап (интраоперационный) — включал механическую обработку эпикарда и перикарда абразивным материалом с целью десквамации; 2-й этап заключался во введении центрифугированного стерильного

дренажного экссудата, отделяющегося по дренажам в 1 сутки после операции, интраперикардиально на 2 сутки после операции [66].

В рамках экспериментального исследования, проведенного на лабораторных кроликах, были проанализированы морфологические характеристики ангиогенеза после применения методик для стимуляции экстракардиальной реваскуляризации в модели инфаркта миокарда. Проведена серия клинических исследований для оценки реакции перикарда и эпикарда на различные внешние воздействия. Во время операции часть подвергали механическому (тальк, обработка перчаткой), химическому (60% и 96% этиловый спирт, раствор йода 2% спиртовой, сода кальцинированная), физическому (локальный нагрев до 80–90 °С) воздействию. В конце операции данную часть перикарда резецировали и изучали гистологические образцы на предмет реакции перикарда. В результате была определена оптимальная методика механического воздействия.

В процессе разработки методики было обнаружено, что концентрация факторов роста в тканях организма выше у пациентов ИБС. Максимальная концентрация обнаружена в эпикардиальной жировой ткани. Второе по значимости скопление VEGF обнаружено в ткани инволютивно измененного тимуса. Концентрация VEGF в эпикардиальном жире составила  $230 \pm 30$  pg/ml, а в полученном экссудате из полости перикарда в первые сутки после коронарного шунтирования —  $216 \pm 6,44$  pg/ml, что является значительно более высоким, чем содержание его в плазме крови —  $80 \pm 10$  pg/ml. Эти данные указывали на потенциальную возможность использования эпикардиального жира и экссудата из полости перикарда в качестве источников факторов роста сосудов и стимуляции ангиогенеза. Эпикардиальная жировая ткань, содержащая ( $12300 \pm 100$ ) МСК (мезенхимальные стволовые клетки) в 1 г, и перикардиальная жировая ткань, содержащая ( $8400 \pm 150$ ) МСК в 1 г, является источником аутологичных МСК, которые обладают способностью не только дифференцироваться в эндотелиоциты и кардиомиоциты, но также обладают выраженным сигнальным эффектом [67].

При совершенствовании методики в исследовании было показано, что использование эпикардиальной и перикардиальной жировой ткани эффективнее, чем использование подкожной жировой ткани, содержащей ( $6000 \pm 100$ ) МСК в 1 г. Создана липидно-фибриновая «матрица», представляющая собой среду, содержащую факторы роста (со средней концентрацией VEGF  $769 \pm 40,44$  pg/ml) и МСК жировой ткани (со средней концентрацией  $9500 \pm 200$  в г жировой ткани), заключенные в фибриновую основу [67]. В эксперименте на кроликах доказано, что «матрица» обеспечивала длительное высвобождение VEGF для создания оптимальных условий для процессов неоангиогенеза в полости перикарда и репарации кардиомиоцитов. Основываясь на результатах исследований, разработана и внедрена в клиническую практику методика ЮрЛеон II, включа-

ющая в себя дооперационную подготовку в виде забора венозной крови для выделения обогащённой тромбоцитами плазмы крови, интраоперационное формирование и фиксацию липидно-фибриновой «матрица» в перикардиальной полости, помимо основных этапов первой методики [12]. В течение более чем 7 лет наблюдений за группами пациентов выявлено уменьшение частоты повторных коронарных вмешательств, смертности, улучшение сократительной способности миокарда и качества жизни в сравнении с группой изолированного коронарного шунтирования. Было доказано, что комплексная реваскуляризация миокарда с использованием методики стимуляции экстракардиального ангиогенеза (методы ЮрЛеон I и II) является безопасным и эффективным подходом для пациентов с ИБС, особенно в случаях диффузного поражения коронарного русла [66].

В связи с достаточно тяжелым созданием липидно-фибриновой «матрицы» с использованием дополнительных реактивов, увеличением продолжительности интраоперационного времени и потребности в расширенной операционной бригаде при проведении методики ЮрЛеон II, в целях упрощения и сохранения эффективности лечения с 2017 года началось исследование методики ЮрЛеон III. Как и внедрение предыдущих методик, данное исследование началось с определения безопасности на ограниченном количестве пациентов, затем последовало внедрение в клиническую практику и анализ эффективности методики ЮрЛеон III. В отличие от предыдущей методики, вместо липидно-фибриновой «матрицы» в качестве субстрата факторов роста предложен медиастинальный жировой лоскут, в целях более плотного контакта лоскута с эпикардом выполнялась субтотальная перикардэктомия с фиксацией его на поверхности сердца [23]. В ходе исследования были обнаружены многочисленные внесердечные источники кровоснабжения миокарда из ВГА и сформированного перикардиального жирового лоскута в отличие от изолированного коронарного шунтирования. Стимуляция экстракардиального неангиогенеза, происходящая при выполнении коронарного шунтирования, играет важную роль в обеспечении дополнительного кровоснабжения миокарда в отдаленном послеоперационном периоде. На основании 15-летнего опыта применения комплексной реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС доказана эффективность и безопасность методики. Не существуют какие-либо сложности, которые могли бы ограничить возможности хирурга в дополнении коронарного шунтирования методикой стимуляции экстракардиального неангиогенеза. Коронарное шунтирование, дополненное методикой ЮрЛеон III, существенно снижает риск неблагоприятных кардиальных событий в отдаленном послеоперационном периоде, улучшает сократимость и перфузию миокарда, а также способствует достижению высокого качества жизни у пациентов, что делает методику операцией выбора при лечении ИБС и диффузным коронарным атеросклерозом [65].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. – М., 2023. – С.179 [Zdravookhraneniye v Rossii. Moscow: Rosstat; 2023: 179. (In Russ.)]
2. Барбараш О.Л. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №11. – С.201-250. [Barbarash OL, et al. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(11): 4076. (In Russ.)]
3. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med 2012; 367:991–1001.
4. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Clinical outcomes and costeffectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: Three-year follow-up of the FAME 2 trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). Circulation. 2018; 137: 480-487.
5. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: The SWISS II randomized controlled trial. JAMA. 2007; 297: 1985-1991.
6. Thuijs D, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. Lancet. 2019. 394(10206): 1325-1334.
7. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. FREEDOM Follow-On Study Investigators. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(6): 629-638.
8. Белаш С.А., Барбухатти К.О. Реконструктивные операции при диффузном коронарном атеросклерозе без эндартерэктомии // Инновационная медицина Кубани. – 2019. – Т.15. – №3. – С.53-61. [Belash SA, Barbuhatti KO. Reconstructive surgery for diffuse coronary atherosclerosis without endarterectomy. Innovative medicine of Kuban. 2019; 3(15): 53-61. (In Russ.)]
9. Белаш С.А. и др. Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда в сочетании с эндартерэктомией при диффузном коронарном атеросклерозе // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т.3. – №63. – С.188-194. [Belash SA, et al. Long-term results of myocardial revascularization in combination with endarterectomy in diffuse coronary atherosclerosis. Thoracic and cardiovascular surgery. 2021; 63(3): 188-194. (In Russ.)]
10. Курбанов С.К., Власова Э.Е., Саличкин Д.В. и др. Госпитальные и годичные результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий // Кардиологический вестник. – 2019. – Т.14. – №1. – С.60-66. [Kurbanov SK, et al. Hospital and annual results of coronary bypass surgery for diffuse coronary artery disease. Cardiological Bulletin. 2019; 14(1): 60-66. (In Russ.)]
11. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г. Комплексный подход при реваскуляризации миокарда у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла с применением методик стимуляции экстракардиального ангиогенеза. В кн.: Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. Сборник статей по материалам XXIV международной научно-практической конференции. – М., 2019. – С.90-98. [Shevchenko YuL, Borshchev GG. An integrated approach to myocardial revascularization in patients with coronary artery disease with diffuse coronary lesion using methods of stimulation of extracardial angiogenesis. Modern medicine: new approaches and current research. 2019: 90-98. (In Russ.)]
12. Шевченко Ю.Л., Симоненко В.Б., Борщев Г.Г. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда при диффузном поражении коронарного русла, как компонент комплексного лечения больных ИБС // Клиническая медицина. – 2018. – Т.96. – №11. – С.10-18. [Shevchenko YuL, Simonenko VB, Borshchev GG. Extracardial myocardial revascularization in diffuse coronary artery disease as a component of complex treatment of patients with coronary artery disease. Clinical medicine. 2018; 96(11): 10-18. (In Russ.)]

13. Акчурин Р.С. и др. Диффузное поражение коронарных артерий в коронарной хирургии (аналитический обзор) // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2018. – Т.6. – №4. – С.75-81. [Akchurin RS, et al. Diffuse coronary artery lesion in coronary surgery (analytical review). *Clinical and experimental surgery*. 2018; 6(4): 75-81. (In Russ.)]
14. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Петрович В.П., Галютдинов Д.М. и др. Современные тенденции в коронарной хирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т.21. – №3S. – С.34-44. [Akchurin RS, Shiryaev AA, Petrovich VP, Galyutdinov DM, et al. *Sovremennyye tendentsii v koronarnej hirurgii. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohir.* 2017; 21(3S): 34-44. (In Russ.)]
15. Harold JG, Bass TA, Bashore TM, et al. ACCF/AHA/SCAI 2013 update of the clinical competence statement on coronary artery interventional procedures: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (writing committee to revise the 2007 clinical competence statement on cardiac interventional procedures). *Circulation*. 2013; 128(4): 436-472.
16. Чвоков А.В., Шиленко П.А., Молочков А.В., Сидоров Р.В. и др. Бимаммарокоронарное шунтирование при диффузном поражении коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т.7. – №3. – С.21-23. [Chvokov AV, et al. *Bimammarocoronary bypass surgery for diffuse coronary artery disease in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after NI Pirogov*. 2012; 7(3): 21-23. (In Russ.)]
17. Акчурин Р.С. и др. Коронарное шунтирование при диффузном поражении коронарных артерий: использование аутоартериальных трансплантатов // Кардиологический вестник. – 2021. – Т.16. – №4. – С.5-10. [Akchurin RS, et al. *Coronary bypass surgery for diffuse coronary artery disease: the use of autoarterial transplants. Cardiologistical Bulletin*. 2021; 16(4): 5-10. (In Russ.)]
18. Ширяев А.А. и др. Годовые результаты коронарного шунтирования у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т.14. – №5. – С.413-419. [Shiryaev AA, et al. *Annual results of coronary bypass surgery in patients with diffuse coronary artery disease. Cardiology and cardiovascular surgery*. 2021; 14(5): 413-419. (In Russ.)]
19. Nishigawa K, Fukui T, Yamazaki M, et al. Ten-Year Experience of Coronary Endarterectomy for the Diffusely Diseased Left Anterior or Descending Artery. *Ann Thorac Surg*. 2017; 103(3): 710-716.
20. Shapira OM, Akopian G, Hussain A, et al. Improved clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting with coronary endarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68(6): 2273-2278.
21. Хубулава Г.Г., Пайвин А.А., Волков А.М., и др. Особенности хирургического лечения рецидива ишемии миокарда у пациентов после коронарного шунтирования // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2009. – Т.1. – №2. – С.21-28. [Hubulava G.G, et al. *Features of surgical treatment of recurrent myocardial ischemia in patients after coronary bypass surgery. Bulletin of the I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University*. 2009; 1(2): 21-28. (In Russ.)]
22. Андриевских С.И., Хубулава Г.Г. Микроваскулярная дисфункция миокарда у больных с ишемической болезнью сердца и способы ее коррекции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т.18. – №3. – С.5-8. [Andrievskikh SI, Khubulava GG. *Microvascular myocardial dysfunction in patients with coronary heart disease and methods of its correction. Regional blood circulation and microcirculation*. 2019; 18(3): 5-8. (In Russ.)]
23. Шевченко Ю.Л., Зайниддинов Ф.А., Ульбашев Д.С. Стимуляция экстракардиальной реваскуляризации при коронарном шунтировании у больных ИБС с диффузным поражением венечного русла // Вестник Авиценны. – 2021. – Т.23. – №3. – С.462-472. [Shevchenko YL, Zainiddinov FA, Ulbashev DS. *Stimulation of extracardial revascularization during coronary bypass surgery in patients with coronary artery disease with diffuse lesions of the coronary bed. Avicenna's Bulletin*. 2021; 23(3): 462-472. (In Russ.)]
24. Thorel CH, et al. *Pathologie der Kreislauforgane. Ergebn Allg Pathol Path Anat*. 1903; 9: 559.
25. Hudson CL, Moritz AR, Wearn JT. The extracardiac anastomoses of the coronary arteries. *The Journal of Experimental Medicine*. 1932; 56(6): 919-925.
26. Case RB, Brachfeld N. Surgical therapy of coronary arterial disease with special reference to myocardial revascularization. *The American Journal of Cardiology*. 1962; 9(3): 425-438.
27. Schildt P, Stanton E, Beck CS. Communications between the coronary arteries produced by the application of inflammatory agents to the surface of the heart. *Annals of surgery*. 1943; 118(1): 34.
28. Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М. Ишемия миокарда и реваскуляризация сердца. – Новосибирск: Наука, 1980. – 296 с. [Mysh GD, Nepomnyashchikh LM. *Myocardial ischemia and cardiac revascularization*, 1980. (In Russ.)]
29. O'Shaughnessy L. Surgical treatment of cardiac ischemia. *Lancet*. 1937; 1: 185.
30. Thompson SA. Experiences with cardiopericardioplexy in the treatment of coronary disease. *Journal of American Medicine*. 1953; 152: 678-681.
31. Thompson SA, Raisbeck MJ. Cardiopericardioplexy; the surgical treatment of coronary arterial disease by the establishment adhesive pericarditis. *American International Dud*. 1942; 16: 495-520.
32. Огнев Б.В. Оперативные вмешательства на перикарде при сердечной астме // Хирургия. – 1952. – №8. – С.66-70. [Ognev BV. *Surgical interventions on the pericardium in cardiac asthma. Surgery*. 1952; 8. (In Russ.)]
33. Никулин В.И. Широкая перикардотомия при хронической коронарной недостаточности // Симпозиум по хирургическому лечению коронарной болезни. – Москва, 1962. – С.57-58. [Nikulin VI. *Wide pericardotomy in chronic coronary insufficiency. Symposium on surgical treatment of coronary disease. Moscow*, 1962. P.57-58. (In Russ.)]
34. Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: part 1 – the evolution over the first 50 years. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2862-2872.
35. O'Shaughnessy L, Slomie D, Watson F. Surgical revascularization of the heart; experimental basis. *Lancet*. 1939; 1: 617-621.
36. Lezius A. Die kunstliche Blutversorgung des Herzmuskels. *Arch Klin Chir*. 1937; 189: 342-346.
37. Fieschi D. Criteri anatomico-fisiologici per intervento chirurgico lieve in malati di infartodini cuore e di angina. *Arch Ital Chir*. 1942; 63: 305-310.
38. Battezzati M, Tagliaferro A, Cattaneo AD. Clinical evaluation of bilateral internal mammary artery ligation as treatment of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1959; 4(2): 180-183.
39. Viniberg A. Treatment of coronary artery insufficiency by implantation of the intrnal mammary artery into the ventricular myocardium. *J. Thor. Surg*. 1952; 23(2): 42-54.
40. Sen PK, Udhwadia TE, Kinare SG, Parulkar GB. Transmyocardial acupuncture. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1950; 50: 181-189.
41. Кононов А.Я., Зайцев В.Т. Способ лечения ишемической болезни сердца, 1992. [Kononov AY, Zaitsev VT. *Method of treatment of coronary heart disease*, 1992. (In Russ.)]
42. Beyer M, Beyer U, Mierdl S, Sirch J, von Behren H, Hannekum A. Indirect myocardial revascularization – an experimental study in the dog. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994; 8(10): 557-562.
43. Beyer M, Kardiol Z. Cardiomyoplexy – current status of an indirect revascularization method. *German*. 1997; 86(1): 125-132.
44. Hughes GC, Biswas SS, Yin B, Baklanov DV, et al. A comparison of mechanical and laser transmyocardial revascularization for induction of angiogenesis and arteriogenesis in chronically ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(7): 1220-1228.
45. Krämer SC, Görlich J, Beyer M, Merkle E, Gerber J, Rilinger N, Sokiranski R, Brambs HJ. CT and arteriography in the evaluation of indirect myocardial revascularization with a free-muscle transplant: initial experience. *Radiotherapy*. 2000; 216(1): 123-127.
46. Cooke JP, Losordo DW. Modulating the vascular response to limb ischemia: angiogenic and cell therapies. *Circ Res*. 2015; 116: 1561-1578.
47. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science*. 1987; 235: 442-447.
48. Semenza GL. Regulation of mammalian O2 homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1999; 15: 551-578.
49. Clark RAF. Wound repair: basic biology to tissue engineering In: *Principles of Tissue Engineering*, edited by Lanza R, Langer R, Vacanti JP. San Diego, CA: Academic Press. 2014. P.1595-1617.

50. Yanagisawa-Miwa A, Uchida Y, Nakamura F, et al. Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science*. 1992; 257: 1401-1403.
51. Uchida Y, Yanagisawa-Miwa A, Nakamura F, Yamada K, Tomaru T, Kimura K, Morita T. Angiogenic therapy of acute myocardial infarction by intrapericardial injection of basic fibroblast growth factor and heparin sulfate: an experimental study. *Am Heart J*. 1995; 130: 1182-1188.
52. Harada K, Friedman M, Lopez JJ, et al. Vascular endothelial growth factor administration in chronic myocardial ischemia. *Am J Physiol*. 1996; 270: H1791-H1802.
53. Banai S, Jaklitsch MT, Shou M, et al. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation*. 1994; 89: 2183-2189.
54. Lazarous DF, Shou M, Scheinowitz M, Hodge E, et al. Comparative effects of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor on coronary collateral development and the arterial response to injury. *Circulation*. 1996; 94: 1074-1082.
55. Sakakibara Y, Tambara K, Sakaguchi G, Lu F, et al. Toward surgical angiogenesis using slow-released basic fibroblast growth factor. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003; 24: 105-111; discussion 112.
56. Goldsmith HS, Griffith AL, Kupferman A, Catsimpooolas N. Lipid angiogenic factor from omentum. *JAMA*. 1984; 252: 2034-2036.
57. Goldsmith HS, Griffith AL, Catsimpooolas N. Increased vascular perfusion after administration of an omental lipid fraction. *Surg Gynecol Obstet*. 1986; 162: 579-583.
58. McCluer RH, Evans JE, Williams M, Griffith AL, Catsimpooolas N. Characterization of feline omentum lipids. *Lipids*. 1987; 22: 229-235.
59. Oyama O, Sugimoto N, Qi X, et al. The lysophospholipid mediator sphingosine-1-phosphate promotes angiogenesis in vivo in ischaemic hindlimbs of mice. *Cardiovasc Res*. 2008; 78: 301-307.
60. Yau TM, Fung K, Weisel RD, Fujii T, Mickle DAG, Li R-K. Enhanced myocardial angiogenesis by gene transfer with transplanted cells. *Circulation*. 2001; 104: I-218-I-222.
61. Planat-Benard V, Silvestre J-S, Cousin B, André M, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*. 2004; 109: 656-663.
62. Cao Y, Sun Z, Liao L, et al. Human adipose tissue-derived stem cells differentiate into endothelial cells in vitro and improve postnatal neovascularization in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 332: 370-379.
63. Miranville A, Heeschen C, Sengenès C, Curat CA, Busse R, Bouloumié A. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation*. 2004; 110(3): 349-55.
64. Asahara T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997; 275(5302): 964-966.
65. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С. Отдаленные результаты коронарного шунтирования, дополненного хирургической стимуляцией экстракардиальной васкуляризации миокарда, у пациентов с диффузным поражением коронарного русла // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т.12. – №1. – С.160-171. [Shevchenko YL, Borshchev GG, Ulbashev DS. Long-term results of coronary bypass surgery supplemented with surgical stimulation of extracardial myocardial vascularization in patients with diffuse coronary lesion. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2023; 12(1): 160-171. (In Russ.)]
66. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла. – М.: Издательство НМХЦ им. Н.И. Пирогова, 2022. –292 с. [Shevchenko YuL, Borshchev GG. Extracardial myocardial revascularization in patients with coronary artery disease with diffuse coronary lesion. М.: Publishing House of NMHC named after N.I. Pirogov, 2022. 292 p. (In Russ.)]
67. Шевченко Ю.Л. и др. Исследование фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИБС, которым выполняется операция коронарного шунтирования // Гены и клетки. – 2019. – Т.14. – №1. – С.68-71. [Shevchenko YL, et al. Investigation of vascular endothelial growth factor in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Genes and cells*. 2019; 14(1): 68-71. (In Russ.)]