

УДК [616.132-089.86-031:611.132.2]-059:615.849.19

Беришвили И.И.¹, Вахромеева М.Н.², Семенов М.Х.¹, Касаева З.Т.¹, Игнатьева Ю.В.¹, Гусев П.В.¹, Козаева М.Т.¹**Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация – механизмы эффективности**

Berishvili I.I., Vakhromeeva M.N., Semenov M.Kh., Kasaeva Z.T., Ignatjeva J.V., Gusev P.V., Kozaeva M.T.

Transmyocardial laser revascularization – mechanisms of effectiveness¹ ФГБУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва,² Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

В обзоре представлены основные гипотезы эффективности трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации (ТМЛР). Проанализирована правомочность каждой из них в объяснении эффективности метода. Ключевые слова: трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация, денервация, ангиогенез.

The present review discusses the basic concepts of effectiveness in transmyocardial laser revascularization (TMR). The authors discuss potentials of each of them while explaining TMR clinical outcomes. Key word: transmyocardial laser revascularization, denervation, angiogenesis.

Сегодня АКШ и эндоваскулярные вмешательства признаны «золотым стандартом» в лечении больных ИБС [1, 2]. Будучи высокоэффективными, они позволяют увеличить продолжительность жизни больных и значительно улучшить ее качество [3]. Тем не менее, эти операции не в состоянии решить проблему лечения ИБС кардинально.

По разным данным, от 12 до 25% больных хронической ИБС со стенокардией из-за диффузного поражения КА и их малого калибра с поражением дистального русла являются неподходящими («no option») кандидатами на прямые методы реваскуляризации [4–7]. Гипотетически при ИБС они направлены на увеличение коронарного кровотока. И если при наличии обструкции в проксимальных сегментах КА (и соответственно при низком давлении в системе пораженной артерии) срабатывают все методы прямой реваскуляризации миокарда, при поражении дистального русла, нарушении коронарной микроциркуляции и развитии спазма КА ни один из этих методов не эффективен [8]. И основная причина этого – высокая резистентность.

С учетом того, что спазм коронарных артерий, сопутствующий прямым методам реваскуляризации миокарда, сопровождается фатальными осложнениями и высокой летальностью, совершенно очевидно, что назрела необходимость разработки принципиально нового метода лечения больных ИБС, позволяющего кардинально улучшить эффективность лечения у больных ИБС, не подлежащих прямым методам реваскуляризации миокарда. При этом, очевидно, следует руководствоваться тем, что в описанных выше ситуациях необходимо понимание процессов, лежащих в основе морфофункционального поражения коронароартериального дерева.

Согласно D. Merkus et al. [9], существует 3 способа, позволяющие увеличить общий коронарный кровоток при низком давлении в системе: *увеличение диастолической фракции*, во многом способствующей улучшению перфузии субэндокарда, *увеличение систолического кровотока*, *вазодилатация микрососудистого русла*.

Следует отметить, что до последнего времени при прямых методах реваскуляризации последний фактор вовсе не принимался во внимание. Между тем, при

выраженном атеросклерозе КА, при малом калибре КА, при микрососудистой дисфункции и при диабете выполнение прямых методов реваскуляризации сопряжено с очень высоким риском осложнений и летальности. Сейчас уже совершенно ясно, что в основе этих фактов лежит микроциркуляторная дисфункция коронарного русла. Именно дисфункция микроциркуляторного русла КА во многом определяет увеличение микрососудистого сопротивления в коронарно-артериальном дереве. Это объясняет тот факт, что у больных с анатомической невозможностью выполнения прямых методов реваскуляризации миокарда, совсем недавно избавление от стенокардии представляло неразрешимую проблему. Иными словами, прямыми методами реваскуляризации излечить больных ИБС при диффузных изменениях в КА с преобладанием вазоконстрикции сосудов микроциркуляторного русла не представляется возможным. Выполнение прямой реваскуляризации не только не в состоянии устранить спазм, но и, наоборот, – способствует усугублению вазоконстрикции и увеличению сопротивления микрососудистого ложа миокарда. Поэтому разработку трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации, прямо направленной на вазодилатацию сосудов микрососудистого русла миокарда, следует рассматривать как серьезный прорыв в лечении больных ИБС.

Сегодня для лечения «нешунтабельных» больных ТМЛР в большинстве центров стала основным стандартом лечения [4, 5, 10–14]. И хотя четкое понимание механизмов эффективности ТМЛР до сих пор отсутствует, существенным аргументом в пользу ТМЛР является тот факт, что состояние больных улучшается сразу после операции [15, 16]. К тому же эффективность ТМЛР доказана рандомизированными исследованиями и метаанализами. С одной стороны, все это несомненно усиливает интерес к ТМЛР, но с другой – активно подталкивает к раскрытию механизмов эффективности ТМЛР. Совершенно очевидно, что настало время определить очевидные *pro u contra* ТМЛР и понять механизмы, ответственные за ее эффективность.

Для объяснения эффективности ТМЛР предложено достаточно большое количество теорий, основными из

которых являются теория открытых лазерных каналов и теории ангиогенеза и денервации.

1. Теория открытых (лазерных) каналов

Авторы идеи ТМЛР М. Mirhoseini et al. [17] полагали, что они могут воспроизвести сердце рептилий путем создания каналов в миокарде посредством лазерного воздействия. Концепция, разработанная пионерами метода, предполагала закрытие каналов со стороны эпикарда, эндотелизацию каналов и их соединение с синусоидами, что позволило бы поступать обогащенной кислородом крови из ЛЖ в миокард.

Но эта теория предполагала наличие проходимых антеградно и длительно функционирующих каналов. Для оценки такой возможности проведено значительное количество экспериментальных работ на собаках [17], овцах [18], свиньях [19] и крысах [20]. Но только в одном из них [18] результаты оценивали на модели хронической ишемии.

Это последнее обстоятельство нам представляется весьма важным, поскольку результаты на опытах с острой и хронической ишемией различаются значительно [20], что делает непозволительным прямую экстраполяцию экспериментальных данных на клинику. Тем более что, как уже стало ясно, в этих опытах не учтен важнейший компонент, который, как оказалось, является ключевым в эффективности ТМЛР. Имеется в виду резчайший спазм дистальных сегментов КА (как правило, на уровне артериол) и значительное уменьшение емкости коронарного русла (с соответствующим увеличением его резистентности) при выраженной ИБС, что делает у этой категории пациентов принципиально невозможным эффективное функционирование шунтов.

И тем не менее, в противовес первым сообщениям об открытых каналах, большинство последующих экспериментов не подтвердило этого.

Впоследствии это подтверждено и в клинике, и при использовании CO₂ [21, 22] и XeCl [23] лазеров.

Ни с точки зрения физики, ни с точки зрения анатомии и физиологии эффективное функционирование каналов невозможно. Интересно, что еще в 1969 г., задолго до клинического применения ТМЛР R. Pifarre et al. [24] предупреждали о «физиологической невозможности» функционирования таких каналов. Этому мешает и то, что у человека миокард, как правило, – «компактный», а у рептилий – «губчатый» [25]. Кроме того, очевидно следует принимать во внимание и то, что общая поверхность каналов меньше чем 0,01% внутренней поверхности капилляров ЛЖ [26], что само по себе ставит под сомнение возможность эффективного вклада столь минимального объема крови в сколько-либо значимом улучшении коронарного кровотока в ишемизированном миокарде. В общем, это теория в виду анатомической и физиологической невозможности полностью потеряла свою значимость и окончательно отвергнута.

2. Гипотеза ангиогенеза

Ангиогенез, как объяснение эффективности ТМЛР, имеет 2 стороны: анатомическое увеличение плотности сосудов и физиологическое улучшение перфузии.

Ангиогенез. Практически универсальной находкой после ТМЛР является заполнение каналов рубцовой тканью. В этой рубцовой ткани выявляется высокая концентрация сосудистых структур, варьирующих от капилляров до небольших артериол [22]. Все это позволяет предположить, что эти новые сосуды могли бы содействовать улучшению перфузии ишемизированного миокарда.

Увеличение плотности сосудов в зонах лазерного воздействия является результатом локального воспалительного ответа, в результате чего воспалительными клетками продуцируются различные факторы роста. Но в значительной части этих исследований есть констатация ангиогенеза без проведения количественных расчетов. Но и там, где эти подсчеты имеются, из-за того, что приводятся разные данные, провести какие-либо сопоставления и обобщения сложно. Кроме того, в сообщениях есть данные о различных сосудах или сосудах только с одним рядом гладкомышечных клеток.

Из представленных данных не ясно, насколько выявленное увеличение сосудистой плотности является лазер-специфичным. Только в одном исследовании сравнивали лазерные и нелазерные устройства.

В исследованиях, в которых сравнивали результаты применения различных лазеров в эксперименте (CO₂, Er:YAG, Ho:YAG), результаты практически одинаковы [27, 28]. В одном исследовании, в котором оценивали результаты ТМЛР с помощью лазеров, используемых в клинике (CO₂, Ho:YAG, XeCl и после placebo), значительное увеличение неоваскуляризации выявлено после CO₂ и Ho:YAG лазеров и не выявлено ни после ТМЛР с XeCl лазером, ни после placebo [29]. Из приведенных данных следует, что ангиогенез – неспецифическая реакция на ТМЛР. Во всех случаях, независимо от типа использованного лазера, выявлена та или иная форма ангиогенеза и, как свидетельствуют данные литературы, она выше при применении инфракрасных лазеров.

Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что в одних исследованиях описана неоваскуляризация в пределах каналов [30], в других – вокруг каналов, в пределах 5-мм зоны вокруг каналов [31]. Эти различия в исследованиях, между тем, весьма существенны для понимания данных: если неоваскуляризация ограничена только рамками каналов, это позволит реваскуляризовать 0,8% ишемизированного миокарда, а если она наблюдается в пределах 5 мм вокруг каналов, то процент реваскуляризации вырастет в 100 раз – до 80% ишемизированного миокарда.

Очень важен и вопрос: если ангиогенез очевиден, то как долго он может длиться и от чего это может зависеть. В одних исследованиях он выявлен через 1 нед. [32], в других – через 6 мес. [33]. В исследованиях, в которых плотность сосудов изучена в динамике, показано, что вслед за первоначальным увеличением отмечается его уменьшение [34, 35]. Эти данные свидетельствуют о том, что в ответ на ТМЛР отмечается выброс различных факторов роста, цитокинов и прочих активных субстанций, способствующих ангиогенезу. Это предположение подтверждается многочисленными данными, свидетельствующими в пользу выброса различных факторов роста

(VEGF, bFGF и TGF- β и др.) вплоть до 6 недель после ТМЛР [32]. Но затем, как свидетельствуют данные литературы, уровень этих факторов возвращается к норме. А это может привести к утрате первоначального успеха.

Для подтверждения того, что остается достаточное количество функционирующих неососудов, необходимо изучить перфузию.

Перфузия. В острой фазе ни одно из экспериментальных исследований не подтвердило улучшения перфузии, но при изучении через 4 нед. (CO₂, Ho:YAG, XeCl) во всех исследованиях подтверждено улучшение перфузии. Эти различия в результатах понятны – проявление ангиогенеза требует времени.

В клинике материалы по оценке перфузии после ТМЛР весьма противоречивы. Большинство авторов, изучавших ТМЛР, выполненную с помощью CO₂-лазера, отмечают улучшение перфузии [36–39]. В трех рандомизированных исследованиях, в которых проанализированы результаты ТМЛР, выполненной с помощью CO₂-лазера [37, 40, 41], было выявлено улучшение перфузии. В исследовании P. Schofield et al. [40], также проанализировавших результаты ТМЛР, выполненной с помощью CO₂-лазера, уменьшилось количество обратимых дефектов перфузии. В большом исследовании, проведенном в нашем Центре [36], мы также нашли достоверное улучшение перфузии у больных после ТМЛР, выполненной с помощью CO₂-лазера.

В то же время аналогичный успех не был получен в рандомизированных исследованиях при анализе результатов применения Ho:YAG лазера [42, 43]. Не нашли улучшения перфузии ни A. Milano et al. [44], ни G. ActisDato et al. [45], ни G. Schneider et al. [46], также оценивавшие результаты применения Ho:YAG лазера в клинике. L. Lee et al. [47], изучавшие результаты ТМЛР с применением XeCl-лазера, также не нашли улучшения перфузии. Эти данные позволяют предположить, что улучшение перфузии после ТМЛР – факт очевидный, но результаты ТМЛР, и в частности улучшение перфузии зависят от типа использованного лазера. Очевидно, низкоэнергетические лазеры по различным причинам не в состоянии обеспечить улучшение перфузии миокарда. С другой стороны, иницирование ангиогенеза – процесс длительный. Поэтому он не может быть ответственным за улучшение состояния больных сразу после операции.

3. Гипотеза денервации

Гипотеза денервации стала очевидной после того, как стало ясно, что устранение стенокардии через ангиогенез требует определенного времени. Кроме того, поскольку имеется множество данных об улучшении класса стенокардии (т.е. устранении болевого синдрома) при отсутствии единства мнений об улучшении перфузии, возникло предположение, что ТМЛР в состоянии устранить боль (*улучшить симптоматику*), но не способствует улучшению перфузии (*и устранению причин ишемии и самой ишемии*) [48]. Поэтому ряд авторов полагает, что при ТМЛР блокируется передача информации (сигнализации) о боли, без улучшения перфузии. Поскольку без улучшения перфузии ни улучшение функции, ни повышение выживаемости, ни уменьшение числа ИМ (а все

имеет место при ТМЛР) не представляется возможным, мы не разделяем это мнение.

Как известно, трансмиссию этой информации осуществляют сердечные рецепторы и афферентные симпатические нервные волокна. Они располагаются поверхностно в субэпикарде и дают глубокие ветви к эндокарду. Соответственно, они могут быть мишенью лазерного воздействия. То есть согласно этой гипотезе, эффективность ТМЛР может быть основана на деструкции нонирецепторов симпатической нервной системы, меняя восприимчивость к ангиальной боли.

В 2 исследованиях [49,50] подтверждена денервация миокарда, в двух других [51, 52] – нет. R. Arora et al. [53], наоборот, показали, что ТМЛР, через воздействие на нервные волокна, может способствовать улучшению симптоматики. Кроме этих статей есть целый ряд сообщений, в которых приводятся результаты оценки денервации сердца. Но наибольшего внимания из них очевидно заслуживает работа E. Le et al. [54], где авторы показали вазодилатацию КА в результате денервации миокарда. Обобщая материалы, опубликованные по поводу денервации миокарда, следует отметить, что эти вопросы анализировались в 13 работах (10 – в эксперименте и 3 – в клинике). Интересно, что из 10 экспериментальных исследований (8 – Ho:YAG, 1 – разностотная абляция, 1 – сравнение CO₂, Ho:YAG и XeCl лазера) в 8 подтверждена денервация или ремоделирование сердечных нервов через 2–10 нед. после ТМЛР (модель хронической ишемии) [54, 55].

В 3 работах с острым экспериментом это не подтверждено [51, 52]. И наоборот, во всех клинических исследованиях [48, 56, 57] однозначно подтверждена денервация миокарда. Приведенные на первый взгляд разноречивые данные при их систематизации позволяют заключить, что как в хроническом эксперименте, так и в клинике денервация подтверждена практически всеми авторами. Не определяется она только при остром эксперименте, т.е. в случаях, когда нет изменений в дистальном русле, нет эндотелиальной дисфункции и не имеет места вазоспазм. Указанные данные позволяют заключить несостоятельность предположений, высказанных по поводу эффективности ТМЛР, на основании острых экспериментов. С другой стороны, очевидно, что ключ к раскрытию механизмов эффективности ТМЛР следует искать в данных по анализу клинического материала и при наличии факторов, характерных для хронической ишемии. Кстати, как уже отмечалось, денервация выявлена во всех клинических исследованиях, в которых она изучалась. Об этом же свидетельствует и относительно более поздняя работа R. Tran et al. [58] из Мэрилендского Университета в Балтиморе (Maryland, USA), которые прямо назвали свою работу «ТМЛР улучшает кровоток по шунтам». Они полагают, что ранняя эффективность ТМЛР обусловлена острой симпатической денервацией миокарда, и пишут, что ТМЛР, выполненная в дополнение к АКШ (OPCAB), увеличивает емкость миокардиального микрососудистого русла, тем самым способствуя увеличению кровотока по шунтам. Значение данной работы в интерпретации фактов трудно переоценить. Авторам первым удалось показать двойной эффект

денервации: **перерыв болевой информации и изменение физиологии кровообращения микрососудистого русла миокарда.**

Тем не менее, в литературе проскальзывает определенный скептицизм относительно правомочности эксплуатации этой гипотезы. Пессимизм в этих работах основан на представлениях, что при деструкции нервных волокон и перерыве болевой сигнализации в головной мозг отключается сигнал тревоги на боль, продуцируемую при ишемии. Поэтому в таких случаях после ТМЛР должно возрастать число ИМ. На деле этого не происходит. С учетом представленных данных мы полагаем, что эффективность ТМЛР каким-то образом связана именно с воздействием на эндотелиальную дисфункцию и связанным с ней вазоспазмом [59]. И это очевидно обусловлено тем, что денервация в первую очередь ответственна за вазодилатацию и увеличение емкости коронарного русла, и, соответственно, – за улучшение региональной перфузии. Согласно D.E. Le et al. [54], основным механизмом здесь является деструкция нервных волокон и предотвращение так называемого парадоксального катехоламин-индуцированного вазоспазма.

Правда, существует одно положение, входящее в теоретическое противоречие с гипотезой денервации – это реинервация сердца, вследствие чего нервные волокна через определенное время восстанавливаются [52, 60], после чего неминуемо должен наступить возврат стенокардии. Объяснить это противоречие можно только тем фактом, что денервация, очевидно, не единственный механизм, отвечающий за эффективность ТМЛР, особенно в отдаленные сроки.

4. Другие гипотезы

А. Эффект Placebo. Для объяснения успеха ТМЛР предложен и эффект placebo. Как полагают сторонники этой гипотезы, поскольку эффект placebo субъективен, его нельзя снимать со счетов. Но в некоторых сообщениях клинический эффект ТМЛР длится до 3–5 лет и более, что ставит под сомнение эффект placebo [61].

Б. «Трансмиокардиальный реинжиниринг». Еще одна гипотеза была выдвинута М. Cardarelli [62], который ввел термин «трансмиокардиальный реинжиниринг». Как известно, в средние века большой успех был достигнут в строительстве готических храмов и, в частности, куполов этих храмов. Силы, распределяющиеся на их поверхности с помощью контрфорсов и колонн, как оказалось, можно перераспределить так, что они могут воздействовать по типу арки. Согласно М. Cardarelli [62], очевидно, это же и происходит и после ТМЛР, где давление на стенки миокарда перераспределяется на «рубцовые колонны», созданные в процессе лазерного воздействия на миокард. Иными словами, авторы полагают, что при ТМЛР имеет место не столько реваскуляризация, сколько перераспределение сил напряжения в миокарде, что позволяет говорить о трансмиокардиальном инжиниринге. К данной теории можно было бы отнестись серьезно, если бы не то обстоятельство, что миокард постоянно находится в движении, а купол – в статике. При движении, при любом изменении нагрузок он тут же разрушится.

Заключение

При поражении дистального русла, нарушении коронарной микроциркуляции и развитии спазма КА ни один из методов прямой реваскуляризации миокарда неэффективен. И основная причина этого – высокая резистентность КА (диффузные изменения в КА, мелкие КА, плохое состояние микрососудистого русла). Выполнение прямых методов реваскуляризации в таких ситуациях не только не в состоянии устранить спазм, но и наоборот – способствует усугублению вазоконстрикции и увеличению сопротивления микрососудистого русла миокарда. Поэтому разработку трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации, прямо направленной на вазодилатацию сосудов микрососудистого русла миокарда, следует рассматривать как серьезный прорыв в кардиохирургии.

При несомненной эффективности у больных с хронической ИБС и диффузным поражением КА, ни одна из выдвинутых гипотез *самостоятельно* объяснить эффективность ТМЛР оказалась не в состоянии, что дает основание предположить, что механизм эффективности ТМЛР, возможно, **мультифакториален**. С другой стороны, несмотря на наличие множества гипотез относительно механизмов эффективности ТМЛР, пути, через которые эта эффективность осуществляется, все еще непонятны. Многообразие выдвинутых предположений только подтверждает отсутствие единства в толковании этого вопроса.

Поскольку острый эксперимент ни в коей мере не отражает процессы, происходящие в миокарде у больных с выраженным атеросклерозом, мы полагаем, что для выявления механизмов эффективности ТМЛР необходимо изучение клинического материала. Предварительный клинический опыт показал, что ТМЛР играет существенную роль в устранении послеоперационного спазма КА. Поэтому мы предполагаем, что пролить свет на эти процессы могло бы изучение изменений микроциркуляции. Поскольку при изолированной ТМЛР изменения микроциркуляции не сопровождаются достаточным увеличением притока крови в соответствующие единицы микроциркуляции, очевидно, что эти изменения предпочтительнее изучать после сочетанных операций.

Литература

1. Albert M., Baumbach H., Ursulescu A., Franke U. Total Arterial Multi-Vessel Revascularization: Matched-Pairs Analysis of Wound Infection and Perioperative Results After Antero-Lateral Mini-Thoracotomy Compared to Sternotomy // *Technology & Techniques in Cardiothoracic & Vascular Surgery*. 2014. Vol. 9 (3). P. 228–260.
2. Repossini A., Tespila M., Sainoa A. et al. Hybrid revascularization in multivessel coronary artery disease // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013. Vol. 44 (2). P. 288–294.
3. Hoffman D.M., Dimitrova K.R., Lucido D.J. et al. Optimal Conduit for Diabetic Patients: Propensity Analysis of Radial and Right Internal Thoracic Arteries // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014. Vol. 98 (1). P. 30–37.
4. Бершвиц И.И. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация миокарда. Информ. сб. «Сердечно-сосудистая хирургия». Серия «Медицина». 2004. № 1. С. 15–23.
5. Diegeler A., Cheng D., Allen K. et al. Transmyocardial Laser Revascularization: A Consensus Statement of the International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery. *Innovations*. 2006. Vol. 1. P. 314–322.

6. Horvath K., Zhou Y.I. Transmyocardial Laser Revascularization and Extravascular Angiogenetic Techniques to Increase Myocardial Blood Flow. Cohn Lh, ed. Cardiac Surgery in the Adult. New York: McGraw-Hill, 2008. P. 733–752.
7. Hughes G.C., Annex B.H. Angiogenic therapy for coronary artery and peripheral arterial disease // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2005. Vol. 3. P. 521–535.
8. Беришвили И.И., Ульянов В.А., Дмитриев А.К. и др. Физика лазеров, гистология и физиология лазерного воздействия на миокард. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН: сердечно-сосудистые заболевания. Приложение. XVIII Ежегодная сессия науч. центра серд.-сосуд. хирургии им. А.Н. Бакулева с Всеросс. конф. молод. уч. М., 2014. Т. 15. № 3. С. 34.
9. Merkus D., Kajiya F., Vink H. et al. Prolonged Diastolic Time Fraction Protects Myocardial Perfusion When Coronary Blood Flow Is Reduced // *Circulation*. 1999. Vol. 100. P. 75–81.
10. Скобелкин О.К., Бредикис Ю.Ю., Брехов В.И. и др. Улучшение кровоснабжения кислорода импульсным лазером // *Лазерная техника и оптоэлектроника. Электронная техника*. 1984. Сер. 11. № 4. С. 39–42.
11. Корепанов В.В., Амбарцумян В.Р., Елисеенко В.И., Здрадовский С.Р. Лазерная трансмиокардиальная реваскуляризация миокарда при ишемической болезни сердца // *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 1997. Т. 156. № 5. С. 76–78.
12. Евдокимов С.В. Результаты трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с АКШ в клинике / Губаревич И.Г., Кардаш О.Ф., Комиссарова С.М., Константинова Е.Э., Гриб М.С. // *Сибирский государственный медицинский университет. Томск*, 2009.
13. Allen K.B., Kelly J., Borkon A.M. et al. Haines. Transmyocardial Laser Revascularization: From Randomized Trials to Clinical Practice. A Review of Techniques, Evidence-Based Outcomes, and Future Directions // *Anesthesiology Clinics*. 2008. Vol. 26. Issue 3. P. 501–519.
14. Eldaif S.M., Lattouf O.M., Kilgo P. et al. Long-term outcomes after CABGS with concomitant transmyocardial revascularization in comparison with CABG alone // *Innovations*. 2010. Vol. 8–5. J. 2. P. 103–108.
15. Беришвили И.И., Бокерия Л.А., Касаева З.Т. Изменения в коронарных артериях и состоянии больных ИБС, поступивших на повторные вмешательства после ранее выполненной прямой реваскуляризации миокарда. Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева: серд.-сосуд. забол. Тез. XVII ежегод. сессии науч. центра серд.-сосуд. хирург. им. А.Н. Бакулева РАМН с Всеросс. конф. молодых уч. 2013. Т. 14. № 3. С. 30.
16. Allen K., Borcon A.M., Stuart R.S. et al. Transmyocardial Revascularization: Acute Afterload Reduction through induction of systemic vasodilatation // *Ann. Scient. Meeting. Abstr. ISMICS*, 2009 P. 360–361.
17. Mirhoseini M., Cayton M.M. Revascularization of the heart by laser // *J Microsurg*. 1981. Vol. 2. P. 253–260.
18. Ozaki S., Meyns B., Racz R. et al. Effect of transmyocardial laser revascularisation on chronic ischaemic hearts in sheep // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000. Vol. 18. P. 404–410.
19. Lutter G., Dern P., Attmann T. et al. Combined use of transmyocardial laser revascularisation with basic fibroblastic growth factor in chronically ischemic porcine hearts // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 3693.
20. Whittaker P., Abela G.S. eds. Direct myocardial revascularization: history, methodology, technology. Boston: Kluwer Academic, 1999.
21. Gassler N., Wintzer H.O., Stubbe H.M. et al. Transmyocardial laser revascularization. Histological features in human nonresponder myocardium // *Circulation*. 1997. Vol. 95. P. 371–375.
22. Domkowski P.W., Biswas S.S., Steenbergen C., Lowe J.E. Histological evidence of angiogenesis 9 months after transmyocardial laser revascularization // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 469–471.
23. Van der Sloot J.A., Huikeshoven M., Tukkie R. et al. Transmyocardial revascularization using an XeCl excimer laser: results of a random trial // *Ann Thorac Surg*. 2004. Vol. 78. P. 875–881.
24. Pifarre R., Jasuja M., Lynch R., Neville W. Myocardial revascularization by transmyocardial acupuncture: a physiologic impossibility // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1969. Vol. 58. P. 424–431.
25. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Бузиашивили Ю.И., Сизаев И.Ю. Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация / Под ред. Л.А. Бокерия, И.И. Беришвили, Ю.И. Бузиашивили, И.Ю. Сизаева. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2001. 184 с.
26. Brilla C.G., Rybinski L., Gehrke D., Rupp H. Transmyocardial laser revascularization: a novel pathophysiological concept // *Herz*. 1997. Vol. 22. P. 183–189.
27. Fisher P.E., Khomoto T., Derosa C.M. et al. Histologic analysis of transmyocardial channels: comparison of CO₂ and holmium: YAG lasers // *Ann Thorac Surg*. 1997. Vol. 64. P. 466–472.
28. Kohmoto T., Derosa C.M., Yamamoto N. et al. Evidence of vascular growth associated with laser treatment of normal canine myocardium // *Ann Thorac Surg*. 1998. Vol. 65. P. 1360–1367.
29. Hughes G.C., Kypson A.P., Annex B.H. et al. Induction of angiogenesis after TMR: A comparison of holmium: YAG, CO₂, and excimer lasers // *Ann Thorac Surg*. 2000. Vol. 70. P. 504–509.
30. Mueller X.M., Tevæarai H.T., Genton C.Y. et al. Are there vascular density gradients along myocardial laser channels? // *Ann Thorac Surg*. 1999. Vol. 68. P. 125–127.
31. Mueller X.M., Tevæarai H.T., Genton C.Y. et al. Improved neo-angiogenesis in transmyocardial laser revascularization combined with angiogenic adjunct in a pig model // *Clin Sci*. 2000. Vol. 99. P. 535–540.
32. Chu V., Kuang J., McGinn A. et al. Angiogenic response induced by mechanical transmyocardial revascularization // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999. Vol. 118. P. 849–856.
33. Hughes G.C., Lowe J.E., Kypson A.P. et al. Neovascularization after transmyocardial laser revascularization in a model of chronic ischemia // *Ann Thorac Surg*. 1998. Vol. 66. P. 2029–2036.
34. Fisher P.E., Khomoto T., Derosa C.M. et al. Histologic analysis of transmyocardial channels: comparison of CO₂ and holmium: YAG lasers // *Ann Thorac Surg*. 1997. Vol. 64. P. 466–472.
35. Pelletier M.P., Giaid A., Sivaraman S. et al. Angiogenesis and growth factor expression in a model of transmyocardial revascularization // *Ann Thorac Surg*. 1998. Vol. 66. P. 12–18.
36. Вахромеева М.Н. Отбор больных и оценка результатов трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации с помощью методов ядерной медицины. Дисс. докт. М., 2003. 44 с.
37. Frazier O.H., March R.J., Horvath K.A. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 341. P. 1021–1028.
38. Hughes G.C., Kypson A.P., St Louis J.D. et al. Improved perfusion and contractile reserve after transmyocardial laser revascularization in a model of hibernating myocardium // *Ann Thorac Surg*. 1999. Vol. 67. P. 1714–1720.
39. Dallan L.A.O., Gowdak L.H., Lisboa L.A.F. et al. Cell therapy plus transmyocardial laser revascularization: a proposed alternative procedure for refractory angina // *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2008. Vol. 23 (1). P. 46–52.
40. Schofield P.M., Sharpies L.D., Caine N. et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial // *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 519–524.
41. March R.J. Transmyocardial laser revascularization with the CO₂ laser: one year results of a randomized, controlled trial // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1999. Vol. 11. P. 12–18.
42. Allen K.B., Dowling R.D., Angell W.W. Transmyocardial Revascularization 5-year Follow-Up of a Prospective, randomized multicenter Trial // *Ann. Thorac. Surg*. 2004. Vol. 77 (4). P. 1228–1234.
43. Allen K.B., Kelly J., Borkon A.M. et al. Transmyocardial Laser Revascularization: From Randomized Trials to Clinical Practice. A Review of Techniques, Evidence-Based Outcomes, and Future Directions // *Anesthesiology Clinics*. 2008. Vol. 26. Issue 3. P. 501–519.
44. Milano A., Pratali S., Tartarini G. et al. Early results of transmyocardial revascularization with a holmium laser // *Ann Thorac Surg*. 1998. Vol. 65. P. 700–704.
45. Actis Dato G., Hakimpour M., Bacciega M. et al. TMR and CABG: the best way to obtain a complete and a more lasting revascularization? // *Ann Thorac Surg*. 2000. Vol. 69. P. 1993–1994.
46. Schneider J., Diegeler A., Krakor R. et al. Transmyocardial laser revascularization with the holmium: YAG laser: loss of symptoma-

- tic improvement after 2 years // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. Vol. 19. № 2. P. 164–169.
47. Lee L., Patel S.R., Hackett N.R. Focal angiogen therapy using transmyocardial delivery of an adenovirus vector coding for vascular endothelial growth factor 121 // *Ann Thorac. Surg.* 2000. Vol. 69 (1). P. 14–24.
 48. Beek J., van der Sloot J., Huikeshoven M. et al. Cardiac denervation after clinical transmyocardial laser revascularization: Short-term and long-term iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanide scintigraphic evidence // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004. Vol. 127. P. 517–524.
 49. Kwong K.F., Kanellopoulos G.K., Nickols J.C. et al. Transmyocardial laser treatment denervates canine myocardium // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997. Vol. 114. P. 883–889.
 50. Yamamoto N., Gu A.G., Derosa C.M. et al. Radiofrequency transmyocardial revascularization enhances angiogenesis and causes myocardial denervation in a canine model // *Lasers Surg Med.* 2000. Vol. 27. P. 18–28.
 51. Hirsch G.M., Thompson G.W., Arora R.C. et al. Transmyocardial laser revascularization does not denervate the canine heart // *Ann Thorac Surg.* 1999. Vol. 68. P. 460–468.
 52. Minisi A.J., Topaz O., Quinn M.S., Mohanty L.B. Cardiac nociceptive reflexes after transmyocardial laser revascularization: implications for the neural hypothesis of angina relief // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001. Vol. 122 (4). P. 712–719.
 53. Arora R.C., Hirsch G.M., Hirsch K.J., Armour A. Transmyocardial-laser revascularization remodels the intrinsic cardiac nervous system in a chronic setting // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 1115–120.
 54. Le E.D., Powers E., Bin J.-P. et al. Transmyocardial revascularization ameliorates ischemia by attenuating paradoxical catecholamine-induced vasoconstriction // *J Nucl Cardiol.* 2007. Vol. 14 (2). P. 207–214.
 55. Sola O., Shi Q., Vernon R., Lazzara R. Cardiac denervation after transmyocardial laser // *Ann Thorac Surg.* 2001. Vol. 71. P. 732.
 56. Al-Sheikh T., Allen K.B., Straka S.P. et al. Cardiac sympathetic denervation after transmyocardial laser revascularization // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 135–140.
 57. Muxí A., Magriñá J., Martín F. et al. Technetium 99m-labeled tetrofosmin and iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the assessment of transmyocardial laser revascularization // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003. Vol. 125. P. 1493–1498.
 58. Tran R., Brazio P., Kallam S. et al. Transmyocardial Laser Revascularization Enhances Blood Flow within Bypass Grafts // *Innovations.* 2007. Vol. 2 (5). P. 226–230.
 59. Беришвили И.И., Игнатьева Ю.В., Семенов М.Х. и др. Механизмы эффективности ТМЛР. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН: сердечно-сосудистые заболевания. Приложение. XVIII Ежегодная сессия научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с всероссийской конференцией молодых ученых. М., 2014. Т. 15. № 3. С. 40.
 60. Sun Y., Kiani M.F., Postlethwaite A.E., Weber K.T. Infarct scar as living tissue // *Basic Res Cardiol.* 2002. Vol. 97 (5). P. 343–347.
 61. Horvath K.A. Sustained angina relief five years after transmyocardial revascularization with a CO₂ laser // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 181–184.
 62. Cardarelli M. Proposed Alternative Mechanism of Action for Transmyocardial Revascularization Prefaced by a Review of the Accepted Explanations // *Tex Heart Inst J.* 2006. Vol. 33. P. 424–426.

Поступила в редакцию 15.09.2014 г.

Для контактов: Беришвили Илья Иосифович
E-mail: tmlr@rambler.ru