

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Шахин Денис Геннадьевич

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НОРМОТЕРМИЧЕСКОГО  
И ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ  
У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ  
С ПРИОБРЕТЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

14.01.20- анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание учёной степени кандидата  
медицинских наук

Руководитель: доктор медицинских наук,  
профессор, член-корреспондент РАН  
Ломиворотов В.В.

Новосибирск

2017 год

СОДЕРЖАНИЕ	
СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1. 1 История искусственного кровообращения .....	10
1. 2 Патология физиология искусственного кровообращения .....	11
1. 3 Методы защиты пациента от негативных факторов искусственного кровообращения .....	15
1. 4 Сравнительная оценка гипотермического и нормотермического искусственного кровообращения у пациентов с ишемической болезнью сердца. ....	30
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	32
2. 1 Общая клиническая характеристика больных и дизайн исследования. ....	32
2. 2 Методика анестезии и искусственного кровообращения .....	36
2. 3 Методы исследования. ....	38
2. 3. 1 Клинические исследования. ....	38
2. 3. 2 Биохимические исследования. ....	38
2. 3. 3 Методы статистического анализа. ....	39
ГЛАВА III. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО И НОРМОТЕРМИЧЕСКОГО ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА .....	41
3. 1 Сравнительная оценка динамики тропонина I на этапах операционно- го и послеоперационного периодов.....	41
3. 2 Предикторы продолжительности госпитализации .....	44
3. 3 Сравнительная оценка динамики NT-proBNP на этапах исследования в двух группах .....	48
3. 4 Динамика показателей кислотно-основного состояния и газового со- става крови на этапах операционного и послеоперационного периодов .....	51
ГЛАВА IV. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ИСПОЛЬЗОВА- НИИ ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО И НОРМОТЕРМИЧЕСКОГО ИСКУССТВЕН- НОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА .....	54
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	59
ВЫВОДЫ .....	69
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	70
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	71

## СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BE	Избыток или дефицит буферных оснований
BNP	Мозговой натрийуретический пептид
C3a	Фрагмент компонента C3 комплемента
C5a	Фрагмент компонента C5 комплемента
CD11b/CD18	Поверхностный клеточный рецептор лейкоцитов
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II – модель, которая позволяет рассчитать риск смерти после операции на сердце
FiO <sub>2</sub>	Фракция O <sub>2</sub> во вдыхаемом воздухе
[H <sup>+</sup> ]	Протон атома водорода
Hba	Содержание гемоглобина в артериальной крови
NF-κB	Нуклеарный транскрипционный фактор каппа В
NO	Оксид азота
NT-proBNP	N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида
NYHA	Нью-Йоркская классификация функционального состояния хронической сердечной недостаточности
[OH <sup>-</sup> ]	Гидроксид ион
pCO <sub>2</sub>	Напряжение углекислого газа
PGE1	Простагландин E1
PGE2	Простагландин E2
pH	Мера активности ионов водорода в растворе, количественно выражающая его кислотность
pK <sub>a</sub> H <sub>2</sub> O	Константа диссоциации воды
PaO <sub>2</sub>	Напряжение кислорода в артериальной крови
PvO <sub>2</sub> крови	Напряжение кислорода в венозной
PaCO <sub>2</sub>	Напряжение углекислого газа в артериальной крови
Q10	Увеличение или уменьшение нормы реакции или метаболических процессов относительно изменения температуры на 10°C.
ROC	ReceiverOperatorCharacteristic
SaO <sub>2</sub>	Степень насыщения артериальной крови кислородом
TNF-альфа	Фактор некроза опухоли альфа
АД	Артериальное давление
АГ	Артериальная гипертензия
АИК	Аппарат искусственного кровообращения

АКШ	Аортокоронарное шунтирование
АТФ-аза	Фермент из группы транспортных аденозинтрифосфотаз встречающийся в плазматической мембране всех клеток животных
БЦА	Брахиоцефальные артерии
ВАБК	Внутриаортальная баллонная контрпульсация
ЕД	Единица действия
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИК	Искусственное кровообращение
ИЛ-1	Интерлейкин 1
ИЛ-6	Интерлейкин 6
ИЛ-8	Интерлейкин 8
ИЛ-10	Интерлейкин 10
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМТ	Индекс массы тела
КИЕ	Калликреин инактивирующая единица
КФК-МВ	Миокардиальная фракция креатинфосфокиназы
ННИИ	Новосибирский научно- исследовательский институт
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН	Острая почечная недостаточность
ОПСС	Общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ПИКС	Постинфарктный кардиосклероз
ПИТ	Палата интенсивной терапии
РЧА	Радиочастотная абляция
СД	Сахарный диабет
СЗП	Свежезамороженная плазма
ФВ ЛЖ	Фракция выброса левого желудочка
ФГБУ	Федеральное государственное бюджетное учреждение
ФК ХСН	Функциональный класс хронической сердечной недостаточности
ФП	Фибрилляция предсердий
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	Хроническая почечная недостаточность
ЦВД	Центральное венозное давление
ЧСС	Частота сердечных сокращений

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Кардиохирургические вмешательства являются важной составляющей частью лечения приобретённых пороков сердца (Bonow RO et al., 2008; Serruys PW et al., 2009). В развитых странах наблюдается тенденция к увеличению доли болезней сердца в числе общей заболеваемости населения и, соответственно, увеличению необходимости кардиохирургической помощи (Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW et al., 1994).

Несмотря на совершенствование хирургических и перфузиологических технологий, частота серьезных осложнений, к которым относятся острая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, неврологические осложнения и кровотечения, остаются на достаточно высоком уровне (Ню КМ, Тан JA, 2011).

Отчасти это обусловлено влиянием на организм пациента специфических факторов операционной агрессии, таких как контакт крови с чужеродной поверхностью контуров аппарата ИК, снижение перфузии тканей, а также ишемически-реперфузионное повреждение миокарда (Литасова Е.Е. и соавт., 1994, Петухов Е.Б. и соавт., 1994).

С целью минимизации отрицательного влияния искусственного кровообращения на организм пациента с середины прошлого столетия применяется искусственная гипотермия (McQuiston WO, 1949, Bigelow WG, 1950). Поддержание гипотермии в ходе искусственного кровообращения способствует снижению потребности головного мозга и других органов и тканей в кислороде, оказывая отчетливый органопротективный эффект (Cook DJ, 1999). Однако, интраоперационная гипотермия, несмотря на определённые положительные стороны, связана с некоторыми неблагоприятными результатами, включающими неравномерный метаболизм медикаментозных препаратов, дисфункцию диафрагмы, длительное

пробуждения после анестезии, инфекционные осложнения послеоперационной раны и послеоперационную дрожь (Mills GH et al., 1997; Inslar SR, Sessler DI, 2006).

Результаты ряда работ, проведенных у больных с ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях гипотермического ИК, показали увеличение частоты серьезных осложнений по сравнению с нормотермической перфузией (Ho KM, Tan JA, 2011). В исследовании Ленкина А. И. было показано, что нормотермическое искусственное кровообращение обеспечивает снижение центрального венозного насыщения кислородом, но увеличивает оксигенацию церебральной ткани по сравнению с режимом гипотермии (Lenkin AI et al., 2013).

В настоящее время вопрос выбора температурного режима искусственного кровообращения достаточно хорошо изучен в отношении пациентов с ишемической болезнью сердца. Немногочисленность данных о применении гипотермического и нормотермического ИК у пациентов, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца, послужила основанием для проведения данного исследования.

### **Цель исследования**

Дать сравнительную оценку применения гипотермического и нормотермического искусственного кровообращения при кардиохирургических вмешательствах у взрослых пациентов с приобретёнными пороками сердца.

### **Задачи исследования**

1) Оценить динамику маркёров повреждения миокарда (тропонин I) в интраоперационном и ближайшем послеоперационном периоде у больных, оперированных в условиях гипотермического и нормотермического искусственного кровообращения;

2) Оценить динамику основного маркёра сердечной недостаточности (N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид – NT-proBNP) в

интраоперационном и ближайшем послеоперационном периодах в двух группах;

3) Оценить динамику параметров кислотно-основного равновесия в интраоперационном и ближайшем послеоперационном периодах;

4) Дать сравнительную оценку клинического течения послеоперационного периода у больных, оперированных в условиях нормотермической и гипотермической перфузии.

### **Научная новизна**

1) Впервые дана сравнительная оценка динамики основных маркёров повреждения миокарда (тропонин I) и сердечной недостаточности (NT-proBNP) у взрослых пациентов с приобретёнными пороками сердца, оперированных в условиях гипотермического и нормотермического ИК;

2) Впервые проанализированы параметры кислотно-основного равновесия у взрослых пациентов при операциях в условиях гипотермической и нормотермической перфузии;

3) Впервые дана сравнительная оценка клинического течения послеоперационного периода у больных, оперированных в условиях различных температурных уровней.

### **Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами**

Основное количество исследований, посвящённых выбору температурного режима искусственного кровообращения, проводилось у пациентов с ишемической болезнью сердца. Исследователи Но КМ и Тан JA в своём мета-анализе показали отсутствие преимущества гипотермического искусственного кровообращения перед нормотермическим в отношении кардиопротекции у пациентов с ишемической болезнью сердца (Но КМ, Тан JA, 2011).

В 2007 году Петрищев Ю. А. доказал безопасность применения нормотермического искусственного кровообращения при протезировании аортального клапана (Петрищев Ю. А., Левит А. Л., 2007). Однако, в этом

исследовании участвовали только пациенты с патологией аортального клапана. В нашем исследовании участвовали пациенты с патологией аортального, митрального и трикуспидального клапана, а также с сопутствующей ишемической болезнью сердца.

Впервые установлено, что проведение гипотермического искусственного кровообращения у больных с приобретенными пороками сердца не сопровождается уменьшением концентрации тропонина I в послеоперационном периоде по сравнению с нормотермической перфузией.

Впервые показано отсутствие статистически значимых различий в показателях кислотно-основного состояния у пациентов, оперированных в условиях нормотермического и гипотермического искусственного кровообращения.

Впервые установлено, что увеличение плазменной концентрации NT-proBNP в первые сутки после операции выше 183 пг/мл является предиктором продленной госпитализации.

### **Практическая значимость работы и внедрение результатов в практику**

На основании полученных биохимических и клинических исследований установлено, что использование гипотермического ИК у пациентов с приобретенными пороками сердца не обладает преимуществом перед нормотермическим ИК в отношении кардиопротекции, а также частоты развития основных послеоперационных осложнений. Необходимо отдавать предпочтение нормотермическому режиму ИК при коррекции приобретенных пороков сердца у взрослых пациентов.

### **Достоверность выводов и рекомендаций**

Достаточный клинический материал (140 обследованных и оперированных пациентов с приобретёнными пороками сердца), высокий методический уровень выполненных исследований, а также обобщенный опыт одного из ведущих кардиохирургических центров страны являются



свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. У каждого пациента при выполнении статистического анализа обработано более двадцати параметров клинических и инструментальных исследований.

#### **Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования**

Автор лично проанализировал медицинскую документацию всех включенных в исследование оперированных пациентов с приобретёнными пороками сердца, провел статистическую обработку материала, выполнил анализ и дал научную интерпретацию полученных результатов. Имеет 3 публикации по данной теме в журналах, рекомендованных в перечне ВАК, в которых отражены полученные новые научные результаты, а также в зарубежном журнале.

#### **Объем и структура диссертации**

Работа состоит из введения, литературного обзора, описания материала и методов исследования, 2-х глав собственного материала и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 94 страницах машинописного текста и содержит 9 таблиц и 3 рисунка. Указатель использованной литературы содержит перечень из 8 отечественных и 208 зарубежных авторов.

#### **На защиту выносятся следующие положения**

1) Гипотермическое искусственное кровообращение не сопровождается достоверным снижением уровня тропонина I в послеоперационном периоде по сравнению с нормотермическим искусственным кровообращением.

2) Гипотермическое искусственное кровообращение не сопровождается достоверным снижением основных осложнений по сравнению с нормотермическим искусственным кровообращением.

3) Плазменная концентрация NT-proBNP в первые сутки после операции, возраст, ХОБЛ, максимальный класс ХСН, длительность ИВЛ,

эпизоды ФП в послеоперационном периоде, являются предикторами продленной госпитализации.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1. 1 История искусственного кровообращения

Впервые мысль о возможности «сохранить в живом состоянии любую часть человеческого организма» с помощью искусственного кровообращения высказал французский физиолог Легаллуа (С. J. J. Legallois, 1812). В дальнейшем многие физиологи пытались осуществить эту идею в эксперименте на изолированных органах животных или человека.

Различные варианты искусственного кровообращения обычно предусматривают одновременно искусственную оксигенацию поступающей из организма в аппарат и возвращаемой в него крови. Искусственное кровообращение может быть осуществлено как с помощью сердца и легких другого организма, так и с помощью специальных механических устройств — аппаратов искусственного кровообращения (АИК). Первый примитивный аппарат для искусственного кровообращения, включавший механические устройства для оксигенации и нагнетания крови, был создан Фреем и Грубером (M. Frey, M. Gruber, 1885).

Самым крупным вкладом в развитие искусственного кровообращения были фундаментальные исследования С. С. Брюхоненко и его последователей С. И. Чечулина, Н. Н. Тереванского и В. Д. Янковского. Эти исследования, начатые в начале 20-х годах XX века явились основополагающими в решении проблем искусственного кровообращения, связанных с конструированием аппарата «сердце — легкие», разработкой способов стабилизации свертывающей системы крови, а также использованием искусственного кровообращения для целей оживления целого организма и кардиохирургии. Созданный С. С. Брюхоненко и С. И. Чечулиным прибор, названный ими «автожектор», и его дальнейшие модификации фактически были первыми аппаратами, пригодными для осуществления полного искусственного кровообращения в эксперименте на животных. Они послужили прототипом целой серии отечественных

аппаратов искусственного кровообращения, нашедших в дальнейшем широкое применение в клинике (Брюхоненко С. С., 1926).

Первые операции на открытом сердце с применением искусственного кровообращения в эксперименте осуществлены Н. Н. Теребинским в 1930 г., а в клинике — в 1953г. Гиббоном (Gibbon JH, Miller BJ, Dobell AR, Engell HC, Voight GB, 1954).

В нашей стране пионерами освоения метода искусственного кровообращения в клинике были коллективы, руководимые Н. М. Амосовым, Е. Н. Мешалкиным, А. А. Вишневым, А. Н. Бакулевым, С. А. Колесниковым, П. А. Куприяновым, Б. В. Петровским и другими. Первая успешная операция с применением искусственного кровообращения в СССР выполнена А. А. Вишневым в 1957 г. (Кнышов Г. В., 1996).

## **1. 2 Патофизиология искусственного кровообращения**

Несмотря на развитие и совершенствование методики ИК, основным ее недостатком является развитие синдрома системной воспалительной реакции (Kirklin JW, 1990; Elgebaly SA et al., 1994; Cremer J et al., 1996). К специфическим факторам кардиохирургической агрессии относятся контакт крови с чужеродной поверхностью контуров аппарата искусственного кровообращения, хирургическая травма, ишемически–реперфузионные повреждения вызывающие развитие системного воспаления (активация системы комплемента, выброс цитокинов, активация лейкоцитов, экспрессия молекул адгезии, эндотелинов, выброс оксида азота). Этот воспалительный каскад может способствовать возникновению осложнений в послеоперационном периоде, включая развитие дыхательной недостаточности, дисфункцию почек, кровотечения, неврологическую дисфункцию, изменение функции печени, и, в конечном итоге, полиорганную недостаточность (Gadaleta D et al., 1994; Friedman M et al., 1995; Cremer J et al., 1996; Litmathe J et al., 2011; Baehner T et al., 2012). Кроме того, параллельно с развитием системной воспалительной реакции в

организме активируется противовоспалительный ответ, направленный на нормализацию нарушенного гомеостаза (Pasqui AL et al., 2010). Весь комплекс реакций, развивающихся при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК, имеет много схожего с сепсисом.

Контакт крови с чужеродной поверхностью контуров аппарата ИК вызывает активацию системы комплемента по альтернативному типу с образованием C3a и C5a (Chenoweth DE et al., 1981; Utley JR, 1990), в то время как нейтрализация гепарина протамином идет по классическому варианту с увеличением уровня C4a и последующем увеличением уровня C3a (Cavoracchi NC et al., 1985; Kirklin JK et al., 1986; Morea M et al., 1988). Активация системы комплемента обуславливает образование различных веществ, включая анафилотоксины C3a и C5a, вызывающие выброс гистамина из тучных клеток и базофилов, увеличение капиллярной проницаемости, а также выброс активных форм кислорода и лизосомальных ферментов активированными лейкоцитами. C3a служит мощным стимулятором агрегации тромбоцитов, в то время как C5a стимулирует агрегацию нейтрофилов и их адгезию эндотелиальными клетками (Uttley JR et al., 1990).

Активация нейтрофилов во время ИК происходит в результате образования ряда медиаторов, таких как C3a и C5a фрагменты системы комплемента, а также лейкотриена B<sub>4</sub>. Адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам составляет важное звено в механизме повреждения тканей и сопровождается выбросом повреждающих веществ. Все эти адгезивные реакции опосредуются специфическими молекулами адгезии, экспрессия которых происходит на поверхности полиморфноядерных клеток. Экспериментальные исследования показали, что при экспрессии молекул адгезии активированные нейтрофилы вызывают повреждение легких (Gillanov AM et al., 1994; Dreyer B et al., 1955), а также реперфузионное повреждение миокарда (Yourker KA et al., 1994).

Активация лейкоцитов ведет к выбросу большого количества свободных радикалов кислорода, включающих супероксид анион, пероксид водорода и гидроксильный радикал. Свободные радикалы или молекулы содержат один или более непарных электронов и вызывают каскад внутриклеточных реакций, ведущих к увеличению цитоплазматической концентрации нуклеарного транскрипционного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B). Это очень нестабильные соединения, которые стремятся восстановить свою целостность за счет повреждения других структур. Свободные радикалы оказывают влияние на мембранные фосфолипиды, что увеличивает их проницаемость и ведет к депрессии миокарда и легочной дисфункции (McCord JM, 1985; Prasad K et al., 1992).

Выброс арахидоновой кислоты из различных депо ведёт к образованию простаноидов, наиболее важными из которых являются тромбоксан A<sub>2</sub> и простагландины, и лейкотриенов (Downing SW, Edmunds LH, 1992).

При операциях в условиях искусственного кровообращения происходит выброс простагландинов PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> и простаглицлина (Faichney A et al., 1982; Downing SW, Edmunds LH, 1992).

Лейкотриены являются мощными хемоаттрактантами и увеличивают капиллярную проницаемость. Д. Гадалета и его коллеги (Gadaleta D et al., 1994) указывали на увеличение выброса лейкотриенов во время ИК, коррелирующего с продолжительностью пребывания в стационаре после операции. Кроме того, образование лейкотриенов играет важную роль в генезе полиорганной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома (Gadaleta D, Davis JM, 1994).

Спазм сосудов кишечника во время ИК может вызвать ишемию его слизистой (Тао W et al., 1995), что в свою очередь ведет к изменению интестинальной проницаемости и выбросу эндотоксина в кровоток (Ohri SK et al., 1993; Andersen LW et al., 1993; Sinclair DG et al., 1995). Эндотоксин выступает мощным активатором воспалительного каскада. Циркулирующий

уровень эндотоксина повышается во время операций в условиях ИК (Andersen LW et al., 1987; Jensen N et al., 1992).

Выброс цитокинов при искусственном кровообращении происходит в результате множества факторов, включающих ишемию и реперфузию, активацию системы комплемента, выброс эндотоксина, а также под влиянием других цитокинов (Wan S et al., 1997).

Оксид азота является основным регулятором вазомоторного тонуса и кровотока. Он также препятствует тромбообразованию за счет уменьшения адгезии тромбоцитов и нейтрофилов к эндотелию (Mehta A et al., 1995). Главным источником NO служат эндотелиальные клетки, где происходит метаболизм аминокислот L-аргинина и L-цитлурина при помощи фермента NO-синтазы. И хотя NO имеет очень короткий период полужизни, синтез его происходит постоянно, впоследствии окисляясь до нитрата (Mehta JL et al., 1995; Rodelberg DA et al., 1995). Было обнаружено, что синтез NO значительно увеличивается при проведении искусственного кровообращения (Ruvolo G et al., 1995). Выбросу NO также способствует введение гепарина (Li JM et al., 1996). Провосполительные цитокины увеличивают выброс NO посредством экспрессии NO-синтазы (Tsujino M et al., 1994; Shindo T et al., 1995). Увеличение уровня NO-синтазы было показано в ткани легких у пациентов после ИК (Delgado R et al., 1994). Увеличение продукции NO в дыхательных путях зависит от длительности искусственного кровообращения (Hill GE et al., 1995). Известно, что введение доноров NO оказывает защитное действие против ишемически-реперфузионного повреждения и улучшает деятельность сердца (Engelam DT et al., 1995) и кишечника (Villarreal D et al., 1995). Уменьшение синтеза NO-синтазы может вызвать развитие легочной гипертензии (Adatia I et al., 1994) в то время как NO представляет основную стратегию уменьшения давления в малом круге кровообращения в послеоперационном периоде (Van Camp JR et al., 1994; Tonz M et al., 1994).

Эндотелин-1, выделяющийся из эндотелия, является самым мощным вазоконстриктором, обеспечивающим регуляцию артериального давления и сердечного выброса. Эндотелин-1 синтезируется и разрушается в лёгких (Dupuis J et al., 1996). Степень увеличения уровня эндотелина-1 у больных с врождёнными и приобретёнными пороками сердца зависит от величины легочной гипертензии (Chang H et al., 1993; Ishikawa S et al., 1995). Увеличение концентрации эндотелина-1 коррелирует с уровнем эндотоксина во время ИК, ввиду развития вазоконстрикции мезентериальных сосудов (te Velthuis H et al., 1996).

### **1.3 Методы защиты пациента от негативных факторов искусственного кровообращения**

С момента внедрения в клиническую практику методики искусственного кровообращения было предложено множество способов профилактики избыточной активации воспалительного ответа, антигипоксической защиты центральной нервной системы, профилактики послеоперационного кровотечения. Условно их можно разделить на технологические, фармакологические и физические мероприятия.

#### **Технологические мероприятия**

Контуров аппарата искусственного кровообращения, покрытые гепарином

В исследовании (Bogowiec J et al., 1992) было показано, что уровни миелопероксидазы и лактоферина (маркеров воспаления) имели тенденцию к более низким значениям при применении гепаринизированных контуров. Также сообщается об уменьшении плазменного уровня цитокинов и нейтрофильных протеаз при применении покрытых контуров. Использование центрифужных насосов уменьшало активацию системы комплемента, нейтрофилов и снижало величину гемолиза по сравнению с обычными роликовыми насосами (Jakob H et al., 1992; Driessen JJ et al., 1995).



В рандомизированном исследовании 15 пациентов продемонстрировано, что пульсирующий кровоток при проведении искусственного кровообращения снижает уровень эндотоксемии (Watarida S et al., 1994). Известно, что использование пульсирующего кровотока уменьшает плазменный уровень вазопрессина (Levine FH et al., 1981). В экспериментальной модели было показано, что использование контуров покрытых гепарином приводит к значительному повышению сердечного индекса и среднего артериального давления после реперфузии по сравнению с контурами без гепарина, а также снижает количество дренажного отделяемого в раннем послеоперационном периоде (Francalancia NA et al., 1994).

#### Ультрафильтрация

Удаление избыточной жидкости посредством ультрафильтрации является эффективной методикой «вымывания» провоспалительных медиаторов из организма у кардиохирургических пациентов (Andreasson S et al., 1993; Millar AB et al., 1993). Очевидно, что снижение концентрации провоспалительных цитокинов, а также одновременное устранение гиперволемии при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения, оказывают благотворное влияние на течение послеоперационного периода. Также гиповолемическая ультрафильтрация во время искусственного кровообращения приводит к улучшению потенциала газообмена в лёгких, который может легко минимизировать легочную дисфункцию в раннем послеоперационном периоде у пациентов после кардиохирургических вмешательств (Zhang T et al., 2011). Нормоволемическая ультрафильтрация улучшает общую агрегацию тромбоцитов и уменьшает количество дренажного отделяемого в раннем послеоперационном периоде у пациентов после кардиохирургических вмешательств, но это не приводит к снижению потребности в трансфузии компонентов крови (Weber CF et al., 2011).

## Лейкофильтрация

С целью уменьшения количества циркулирующих активированных лейкоцитов во время проведения искусственного кровообращения было предложено использовать встроенный в систему лейкоцитарный фильтр. Проспективное рандомизированное исследование пациентов (n= 50) с использованием поточных лейкоцитарных фильтров продемонстрировало снижение уровня лейкоцитоза в обследуемой группе, однако различий в функции лёгких, времени искусственной вентиляции лёгких и длительности госпитализации после операции выявлено не было (Lust RM et al., 1996).

Применение у пациентов предоперационного плазмафереза с целью уменьшения концентрации циркулирующих лейкоцитов снижает уровень дренажного одеваемого и потребность в трансфузии компонентов крови, а также улучшает функцию лёгких по сравнению с пациентами, оперированными без применения этой методики (Davies GG et al., 1992). Сочетание лейкоцитарной фильтрации с контурами, покрытыми гепарином, способствует снижению интенсивности воспалительного ответа и улучшению клинического течения послеоперационного периода (Kilic D et al., 2009).

## Фармакологические мероприятия

### Кортикостероиды

В конце 1960-х годов препаратом выбора среди доступных кортикостероидов стал метилпреднизолон в связи с его выраженными противовоспалительными свойствами и минимальным эффектом в отношении задержки натрия и воды в организме (Motsay GJ et al., 1970). Использование метилпреднизолона в дозировке 30 мг/ кг массы тела приводило к значительному снижению активации системы комплемента и секвестрации лейкоцитов в лёгких при проведении искусственного кровообращения (Tennenberg SD et al., 1986; Fosse E et al., 1987). Однако, Chaney с коллегами показали, что рутинное использование

метилпреднизолона у пациентов при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения не имеет положительного клинического эффекта. Было установлено, что введение метилпреднизолона приводило к достоверному увеличению сердечного индекса и фракции легочного шунта по сравнению с контрольной группой.

Использование метилпреднизолона не предотвращало увеличение уровня С3а и снижения динамической податливости лёгких ((Chaney MA et al., 1999, 1999). В исследуемой группе пациентов применение метилпреднизолона приводило к увеличению потребности в использовании добутамина в послеоперационном периоде и сопровождалось увеличением длительности искусственной вентиляции лёгких (Chaney MA et al., 1999, 1999).

Несомненно, метилпреднизолон благоприятно влияет на баланс про- и противовоспалительных цитокинов при контакте крови с чужеродной поверхностью контуров аппарата искусственного кровообращения, но уменьшение интенсивности системного воспалительного ответа не оказывает положительного влияния на течение послеоперационного периода (Dieleman JM et al., 2011). Кроме того, специфические гемодинамические изменения, связанные с введением метилпреднизолона, такие как увеличение сердечного индекса и снижение ОПСС, требуют применения вазоактивных препаратов (Chaney MA et al., 1999). Также недостатками применения кортикостероидов при операциях в условиях искусственного кровообращения являются развитие выраженной гипергликемии и лимфопении в послеоперационном периоде, что ведёт к увеличению осложнений и летальности (Maayumi H et al., 1997). Несмотря на очевидное противовоспалительное действие, метилпреднизолон вызывает активацию эндотелиальных клеток во время искусственного кровообращения у кардиохирургических пациентов (Lomivorotov VV et al., 2013).

Однако, предварительное применение метилпреднизолона перед началом искусственного кровообращения оказывает протективное воздействие на функцию почек у кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде (Dhar S et al., 2012). Также введение глюкокортикостероидов до начала искусственного кровообращения снижает выброс системных и миокардиальных медиаторов воспаления и улучшает функцию миокарда у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство (Liakopoulos OJ et al., 2007). Несмотря на большое количество противоречивость исследований, целесообразность применения кортикостероидов во время искусственного кровообращения остаётся неоднозначной.

#### Антиоксиданты

С учётом того, что образование свободных радикалов является неотъемлемым звеном в развитии системного воспалительного ответа при операциях в условиях искусственного кровообращения, использование антиоксидантов представляет собой важную стратегию в борьбе с оксидативным стрессом. Предоперационное введение комбинации витаминов С, Е и ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола способствует уменьшению миокардиального повреждения, особенно у гемодинамически нестабильных пациентов с ишемической болезнью сердца (Sisto T et al., 1995).

Группой авторов во главе с У. Фишер (Fischer UM et al., 2003) было установлено, что при введении N-ацетилцистеина кардиохирургическим пациентам происходит уменьшение интенсивности оксидативного стресса, отёка миокарда и апоптоза кардиомиоцитов после операций в условиях искусственного кровообращения. Однако результаты исследования по внутривенному введению N-ацетилцистеина у пациентов при реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения не показали каких-либо клинических и биохимических преимуществ

применения этого препарата у кардиохирургических пациентов (El-Hamamsy I et al., 2007).

### Апротинин

Апротинин успешно использовался в кардиохирургической практике на протяжении более сорока лет в связи с его отчётливым гемостатическим эффектом при операциях в условиях искусственного кровообращения (Bailey CR et al., 1994; Lauracias A et al., 1997; Fergusson D et al., 2005). Апротинин в высокой дозировке (5 – 6 млн КИЕ) не только способен сохранять функциональную активность тромбоцитов, но и уменьшает активацию системы комплемента, выброс нейтрофильной эластазы и образование калликреина (van Oeveren W et al., 1990; Wachtfogel YT et al., 1993).

В результате исследования Д. Мангано было обнаружено, что использование апротинина в схеме анестезиологического обеспечения увеличивает риск развития почечной недостаточности на 100%, периоперационного инфаркта миокарда или сердечной недостаточности на 55%, острого нарушения мозгового кровообращения или энцефалопатии на 181% по сравнению с применением аминокaproновой и транексамовой кислоты (Mangano DT et al., 2006). Однако, результаты ретроспективного исследования 6751 пациента, оперированного в условиях искусственного кровообращения, показали, что введение апротинина в высокой дозировке не сопровождается увеличением частоты инфаркта миокарда, неврологической дисфункции, почечной недостаточности или летальности после операций реваскуляризации миокарда или коррекции клапанных пороков (Ngaage DL et al., 2008). Более того, объём кровопотери и длительность искусственной вентиляции лёгких были ниже в группе с применением высокой дозировки апротинина.

В 2008 году были опубликованы данные многоцентрового рандомизированного исследования, проведённого Fergusson и коллегами, в котором производилась сравнительная оценка преимуществ и недостатков

применения аprotинина, транексамовой кислоты и эpsilon-аминокапроновой кислоты для остановки кровотечения после кардиохирургических вмешательств. Внутригоспитальная летальность оказалась достоверно выше в группе с использованием аprotинина, чем в группе с использованием транексамовой кислоты или эpsilon-аминокапроновой кислоты. При применении аprotинина не было выявлено явных преимуществ в сравнении с применением транексамовой кислоты или эpsilon-аминокапроновой кислоты. Транексамовая кислота, либо, эpsilon-аминокапроновая кислота должны быть рекомендованы для предотвращения кровотечения после кардиохирургических вмешательств (Fergusson DA et al., 2008).

Исходя из указанного выше следует, что, несмотря на большое количество исследований, посвящённых изучению эффективности и безопасности аprotинина при операциях в условиях искусственного кровообращения, данные являются весьма противоречивыми. В связи с этим отчётливо прослеживается необходимость проведения более обширных рандомизированных исследований.

#### Влияние ингаляционных анестетиков на воспаление

Проведённые исследования указывают на то, что ингаляционные анестетики уменьшают постишемическую адгезию нейтрофилов на модели ишемически-реперфузионного повреждения сердца (Kowalski C et al., 1997), ингибируют миграцию нейтрофилов (Tait AR et al., 1993) и образование свободных радикалов клетками крови (Barth J et al., 1987), а также выброс цитокинов из культуры мононуклеарных клеток человека (Mitsuhata H et al., 1995).

Использование севофлурана уменьшает интенсивность воспалительного ответа в условиях искусственного кровообращения, что сопровождается снижением выброса ИЛ-6, TNF-альфа, CD11b/CD18 и улучшением миокардиальной функции (Nader ND et al., 2004). По сравнению с тотальной

внутривенозной ингаляционной анестезии уменьшает продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8, в то же время не оказывая влияния на противовоспалительные цитокины (ИЛ-10, ИЛ-1) (Kawamura T et al., 2006). Кроме того, было установлено, что севофлуран уменьшает секвестрацию нейтрофилов в лёгких в раннем реперфузионном периоде (Cho EJ et al., 2009), а также способствует снижению уровня перекисного окисления липидов (Чумаков М.В. и соавт., 2008).

Данные исследования указывают на то, что ингаляционные анестетики могут отчасти защитить миокард от ишемически-реперфузионного повреждения путём уменьшения интенсивности воспалительного ответа при кардиохирургических вмешательствах.

#### Физические мероприятия

##### Гипотермия

Вопрос об эффективности об использовании гипотермического искусственного кровообращения с целью профилактики системного воспалительного ответа до сих пор остаётся открытым (Moore FD et al., 1988; Frerking B et al., 1994; Tonz M et al., 1995; Ohata T et al., 1995). Очевидная цель применения искусственной гипотермии – обеспечение защиты органов (и организма в целом) и создание запаса безопасности в течении искусственного кровообращения. Гипотермия реализует свой защитный эффект посредством множества механизмов. Самый очевидный механизм - снижение скорости метаболизма и потребления кислорода (Mault JR et al., 1993). Эта метаболическая супрессия, возможно, и не объясняет все защитные эффекты, наблюдаемые при применении искусственной гипотермии.

Гипотермия также помогает сохранять запасы высокоэнергетичных фосфатов и снижает степень высвобождения возбуждающих нейротрансмитеров, что особенно важно для защиты центральной нервной системы (Swain JA et al., 1991). В норме, ишемизированные нейроны быстро

высвобождают возбуждающие амины, особенно глутамат (Rothman SM et al., 1986). Накопление этих эксайтоксических аминов вызывает открытие кальциевых каналов и активацию множества деструктивных ферментных систем. Гипотермия смягчает этот эксайтоксический каскад, помогая предотвратить вход кальция в клетку и ограничить проницаемость мембраны клетки (Busto et al., 1989).

Было показано, что гипотермия способствует уменьшению маркеров активации системы комплемента (Moore FD et al., 1988). В аналогичном исследовании было продемонстрировано снижение уровня TNF-альфа, ИЛ-6 и активации нейтрофилов в группе с использованием гипотермии (Menasche P et al., 1994).

Изменения температур меняет норму реакции всех биологических систем процессов в организме, особенно ферментативные реакции. Эту температурную зависимость нормы реакции описывает понятие Q<sub>10</sub>, которое определяется как увеличение или уменьшение нормы реакции или метаболических процессов относительно изменения температуры на 10°C. Например, норма реакции процесса с Q<sub>10</sub> равное 2 будет вдвое больше при увеличении температуры на 10°C или вдвое меньше при падении температуры на 10°C. Больше всего реакций, включая общее потребление кислорода телом, имеют Q<sub>10</sub> от 2 до 3 (Kirklin et al., 1993).

В кардиохирургии искусственное кровообращение в сочетании с системной гипотермией позволяют снизить скорость потока в АИК, снижает степень травматизации клеток крови, обладает лучшей защитой миокарда и других органов, в сравнении с нормотермической перфузией (Cameron et al., 1988). Кислородная потребность предсказуемо снижается пропорционально падению температуры тела. Было показано, что раннее снижение потока искусственного кровообращения может быть использовано в этих условиях, а также может обеспечивать адекватную перфузию по оценке степени напряжения кислорода в смешанной венозной крови, и приводит к



восстановлению функции органа после прекращения искусственного кровообращения (Kirklin et al., 1993). Хикки с соавторами показали, что у людей сокращение скорости потока искусственного кровообращения от 2, 1 до 1, 2 л/мин на квадратный метр площади поверхности тела при 25 °С не изменяет  $PvO_2$  и тканевую перфузию (Hickey RF et al., 1983). Слогофф и коллеги не смогли найти взаимосвязь между низким потоком перфузии (<40мл/кг/мин) или низким уровнем артериального давления (<50мм рт. ст.) во время искусственного кровообращения, во время которого применялась умеренная гипотермия и гемодилюция, и развитием послеоперационной почечной дисфункции и неврологических осложнений (Slogoff S et al., 1990). Травма клеток крови сводится к минимуму, так как во время искусственного кровообращения применяется низкий уровень потока и гемодилюция.

Поскольку большинство повреждений центральной нервной системы во время искусственного кровообращения эмболического генеза, низкий поток может минимизировать очаговые повреждения головного мозга (Nussmeier et al., 1986).

При нормальной температуре тела (37 ° С), кровь и межтканевая жидкость являются щелочными средами (низкая  $[H^+]$  и, соответственно, высокий уровень рН) по отношению к воде при той же температуре. Количество буферных систем необходимых для создания и поддержания этой относительной щелочности остается постоянным на таком уровне, чтобы поддерживать отношение  $[OH^-]$  к  $[H^+]$  на уровне около 16:1, несмотря на изменения температуры. Диссоциация буферных систем для поддержания постоянного соотношения  $[OH^-]$  к  $[H^+]$  меняется соответственно изменениям температуры. Таким образом, сдвиг рН крови и межтканевой жидкости параллельно  $pK_aH_2O$  соответствует изменениям температуры, и эта относительная щелочность остается неизменной по сравнению с водой (Rahn H et al., 1974).

Основной буферной системой ответственной за соотношение  $\text{pH}$  крови и межтканевой жидкости  $\text{pK}_a\text{H}_2\text{O}$  соответственно изменениям температуры является имидазольная из аминокислоты гистидина, который находится в белках.  $\text{pK}_a$  этого компонента гистидина при температуре тела близка к 7, 0, что дает мощную буферную емкость для поддержания постоянного соотношения  $[\text{OH}^-]$  к  $[\text{H}^+]$ , несмотря на значительные изменения абсолютной концентрации каждого иона при изменении температуры. (Malan A et al., 1976).

Гипотермия приводит к снижению притока крови ко всем органам тела. Тем не менее, некоторые районы испытывают большее снижение скорости кровотока, чем остальные. Скелетные мышцы и периферические участки тела испытывают наибольшее снижение кровотока, и лишь затем почки, органы пищеварительного тракта, сердце и мозг (Davies LK «Cardiopulmonary bypass, principles and practice, third edition», 2008). Несмотря на это снижение кровотока, артерио-венозная разница по кислороду не изменяется, что указывает на концентрацию кислорода достаточную для удовлетворения метаболических потребностей (Cook DJ et al., 1994).

С охлаждением, частота сердечных сокращений уменьшается, но сократимость остается стабильной или может увеличиваться (Roscher R et al., 2001). С понижением температуры ритм сердца изменяется и может включать в себя узловые, желудочковые экстрасистолы, атриовентрикулярную блокаду, фибрилляцию желудочков и асистолию. Механизм этого дисритмогенного эффекта неизвестен, но не исключены последствия электролитных нарушений, неравномерного охлаждения, а также дисбаланса вегетативной нервной системы. Ввиду того что коронарный кровоток не изменяется при гипотермии, очевидна маловероятная роль гипоксии миокарда в этиологии этих аритмий.

Изменения дыхательной системы характеризуются снижением минутной вентиляции соответственно снижению температуры тела. Физиологическое и анатомическое мёртвое пространство увеличиваются во время расширения бронхов от холода. Газообмен в значительной степени остаётся неизменными (Mallet ML 2002).

Почки демонстрируют наибольшее снижение кровотока пропорционально уменьшению температуры. Гипотермия увеличивает почечное сосудистое сопротивление, с уменьшением кровотока и доставкой кислорода в корковом и мозговом веществе почек (Broman M, Källskog O, 1995). Канальцевый транспорт натрия, воды и хлорида снижается, а также нарушается концентрационная способность почек. Канальцевая реабсорбция снижается. Диурез может быть увеличен вследствие гипотермии, но этот эффект может быть замаскирован стресс-индуцированным выбросом аргинин-вазопрессина и антидиуретического гормона. Под действием гипотермии нарушается утилизация почками глюкозы, и глюкоза часто появляется в моче. Гемодилюция в сочетании с гипотермическим искусственным кровообращением улучшает почечный кровоток и защищает целостность почечных канальцев после операции (Utley JR et al., 1981).

В большинстве случаев риск повреждения печени во время гипотермического искусственного кровообращения маловероятен. Печеночный артериальный кровоток уменьшается пропорционально падению сердечного выброса. Наиболее значительный эффект гипотермии — это снижение метаболической и выделительной функции печени. Очевидно, что действия медикаментозных препаратов будут изменены ввиду изменений функций печени. Параллельно с согреванием тела восстанавливается до нормы все функции печени (Mathie RT et al., 1997).

Отмечено, что гипергликемия часто является особенностью гипотермического искусственного кровообращения (Lehot JJ et al., 1992). Эндогенное производство инсулина снижается; гликогенолиз и

глюконеогенез может быть увеличен из-за увеличения содержания катехоламинов в крови. Даже если вводить экзогенный инсулин, его эффективность снижается при гипотермии, и может развиваться гипергликемия.

Содержание воды в тканях увеличивается при гипотермическом искусственном кровообращении, в первую очередь вследствие гемодиллюции (Utley JR et al., 1981). Происходит набухание клеток и отек тканей, что может быть связано с внутриклеточным накоплением ионов натрия и хлора вследствие снижения нормы реакции мембранной натриево-калиевой АТФ-азы (Cameron IL et al., 1988). Гипотермия снижает клиренс свободной воды и приводит к снижению калия в плазме и увеличению осмолярности.

Гипотермия вызывает значительные изменения в периферическом кровообращении. К примеру, при бесперфузионной гипотермии системное и легочное сосудистое сопротивление поднимаются при охлаждении ниже 26 °С (Cooper KE et al., 1961). Увеличение сосудистого сопротивления соответствует повышению вязкости крови и содержанию катехоламинов, сгущению крови, отёку клеток, и, возможно, активации вазоконстрикторов в легких. Кроме того, при низких температурах возрастает роль артериовенозных шунтов, что может вызвать дальнейшее уменьшение доставки кислорода тканям (Suzuki M et al., 1965). Увеличение вязкости крови происходит из-за перераспределения жидкости, сопровождающегося потерей объема плазмы ввиду капиллярной утечки и отёка клеток. Объем эритроцитов остается неизменным, хотя гематокрит повышается. Возможна агрегация эритроцитов и формирование «монетных столбиков», что приводит к дальнейшему уменьшению кровотока. Эти изменения могут быть нивелированы посредством адекватного обезболивания, гемодиллюции, гепаринизации и применения вазодилататоров. Гипотермия также вызывает тромбоцитопению посредством обратимой секвестрации тромбоцитов в проксимальных отделах сосудистого русла (Hessel EA 2<sup>nd</sup> et al., 1980).

Гормональный ответ на гипотермию зависит от уровня анестезии. У пациентов с недостаточным уровнем анестезии демонстрируется заметная симпатическая реакция на холод. Этот ответ может быть нивелирован углублением уровня анестезии. После глубокой гипотермии и полной остановкой кровообращения, происходит массивный выброс катехоламинов (Wood M et al., 1980), которые могут способствовать нарушению перфузии головного мозга (Greeley WJ et al., 1989).

Выброс эндогенных кортикостероидов подавляется посредством применения долгосрочной гипотермии ниже 28 °C (Blair-West JR et al., 1963).

Во время искусственного кровообращения происходит активация системы комплемента, степень которой коррелирует с частотой развития респираторных осложнений (Moore FD et al., 1988). Гипотермия, гемодилюция и гепаринизация снижают степень активации системы комплемента и могут защитить пациентов от негативных последствий искусственного кровообращения. Во время искусственного кровообращения увеличивается содержание циркулирующего брадикинина, что может привести к изменению проницаемости сосудов и нестабильности гемодинамики (Pang LM et al., 1979).

Для применения искусственной гипотермии в ходе кардиохирургического вмешательства существует ряд показаний. К ним можно отнести длительное искусственное кровообращение (более 3 ч), несоответствие эффективной производительности АИК потребности пациента в кислороде, необходимость во временном полном прекращении искусственного кровообращения (циркуляторный арест кровообращения), угрожающий постгипоксический отек головного мозга при неблагоприятном течении операции, анестезии или искусственного кровообращения, необходимость охлаждения миокарда перед наложением зажима на аорту (Kouchoukos NT et al., 1995; Di Luozzo G et al., 2012).

Поддержание гипотермии в ходе искусственного кровообращения может снизить кислородный запрос головного мозга, как и организма в целом, и защитить центральную нервную систему на протяжении времени церебральной ишемии (Cook DJ 1999). Однако, интраоперационная гипотермия, несмотря на определённые положительные стороны, связана с некоторыми неблагоприятными результатами, включающими неравномерный метаболизм медикаментозных препаратов, дисфункцию диафрагмы, длительное пробуждения после анестезии, инфекционные осложнения послеоперационной раны и послеоперационную дрожь (Mills GH et al., 1997; Inslar SR, Sessler DI, 2006).

Многочисленные исследования относительно оптимального температурного режима во время искусственного кровообращения при кардиохирургических вмешательствах по поводу реваскуляризации миокарда не продемонстрировали клинически значимого преимущества гипотермии перед нормотермией (Ho KM, Tan JA, 2011). Напротив, ряд авторов указывает на то, что при нормотермическом варианте искусственного кровообращения частота послеоперационных кровотечений и количество дренажного отделяемого в раннем послеоперационном периоде значительно меньше по сравнению с гипотермическим искусственным кровообращением, что, соответственно, приводит к меньшей потребности в трансфузии компонентов крови человека (Yau TM et al., 1992; Tonz M et al., 1995; Mazer CD et al., 1995; Birdi I et al., 1997; Chauhan S et al., 1998; Stensrud PE et al., 1999). В отношении развития неврологических осложнений искусственного кровообращения ряд авторов не определили каких-либо преимуществ ни у нормотермического, ни у гипотермического варианта (Buschbeck D et al., 1998; Grigore AM et al., 2001; Boodhwani M et al., 2007). Однако, ряд авторов указывает на то, что гипотермический режим искусственного кровообращения значительно хуже нормотермического и не обладает нейропротективными свойствами (McLean RF et al., 1994; Engelman RM et al.,

1996; Grimm M et al., 2000). Было показано, что риск возникновения неврологических осложнений возникает именно в период согревания пациента (Mora CT et al., 1996).

Исследования относительно частоты развития почечной дисфункции при нормо- и гипотермическом режимах искусственного кровообращения не выявили статистически значимой разницы между ними (Christakis GT et al., 1992; Swaminathan M et al., 2001).

#### **1. 4 Сравнительная оценка гипотермического и нормотермического искусственного кровообращения у пациентов с ишемической болезнью сердца.**

Что касается кардиопротективных свойств гипо- и нормотермического режимов искусственного кровообращения, то исследователи не выявили достоверной разницы между ними относительно концентрации тропонина I в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с ИБС (Birdi I et al., 1999). Несмотря на это, концентрация КФК-МВ была значительно ниже при нормотермическом режиме (Warm Heart Investigators 1994). Также ряд исследователей указывает на отсутствие статистически значимых различий между гипо- и нормотермическими режимами искусственного кровообращения относительно госпитальной летальности, времени пребывания в ОРИТ, частоте применения ВАБК и развития интраоперационного инфаркта миокарда (Rashid A et al., 1994; Birdi I et al., 1997). Но, всё-таки, время респираторной поддержки и частота потребности в инотропной поддержке гемодинамики достоверно ниже при применении нормотермического режима искусственного кровообращения, что, в целом, оказывает благоприятное воздействие на течение послеоперационного периода (Ranucci M et al., 1997; Parodi E et al., 2000).

В одном из самых больших на сегодняшний день исследований, где триста пациентов с ишемической болезнью сердца были рандомизированы на

группы с использованием нормотермической (35, 5 – 36, 5 °С) и гипотермической (28 – 30 °С) перфузии, не было выявлено достоверных различий в клиническом течении послеоперационного периода между исследуемыми группами, что указывало на отсутствие преимуществ использования гипотермии при кардиохирургических вмешательствах (Grigore AM et al., 2001).

Несмотря на многочисленность исследований по выбору температурного режима искусственного кровообращения у пациентов с ишемической болезнью сердца, данные о применении гипо- и нормотермического ИК у пациентов с приобретёнными пороками сердца остаются немногочисленными (Haraphongse M et al., 1978; Chauhan S et al., 1998), что и послужило обоснованием для выполнения данной работы.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с ноября 2010 года по сентябрь 2012 года на базе ФГБУ «ННИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина министерства здравоохранения Российской Федерации» было обследовано 140 пациентов (63 мужчины и 77 женщин), которым выполнялась коррекция приобретенного порока сердца в условиях искусственного кровообращения.

Были определены следующие критерии включения: кардиохирургические вмешательства по поводу приобретённых пороков сердца в условиях искусственного кровообращения, симультантные кардиохирургические вмешательства (по поводу приобретённых пороков сердца и реваскуляризации миокарда), возраст пациентов от 20 до 80 лет.

Критериями исключения являлись: экстренные кардиохирургические вмешательства, фракция выброса левого желудочка менее 35%, декомпенсированная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл в минуту), тяжёлые заболевания печени и лёгких, геморрагический диатез или данные об имеющейся коагулопатии, планируемая глубокая гипотермическая остановка кровообращения, перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 3-х месяцев, предоперационная температура тела более 37°C. Предоперационная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Предоперационная характеристика пациентов

Количество пациентов	140
Пол (мужской/женский)	80/60
Возраст, лет	51,5±4,9
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	27,6±6,4
ПИКС	5 (3,5%)
Атеросклероз БЦА	21 (15,0%)
ОНМК в анамнезе	14 (10,0%)
EuroSCORE II	1,3 (1,0; 4,0)
ФК ХСН (NYHA)	
I	3 (2,1%)
II	25 (17,5%)
III	106 (75,1%)
IV	2 (1,4%)

Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений (%). Количественные признаки представлены в виде среднего ± стандартное отклонение либо медиана (25-й; 75-й перцентиль).

Соответственно задачам исследования пациенты были рандомизированы на две группы методом запечатанных конвертов (группа «1», группа «2»). Пациентам в группе «1» проводилась коррекция приобретённого порока сердца в условиях гипотермического искусственного кровообращения (31-32°C). У пациентов в группе «2» оперативное вмешательство проводилось в условиях нормотермического искусственного кровообращения (36-37°C). Диаграмма распределения пациентов представлена на рисунке 1.

### Диаграмма распределения

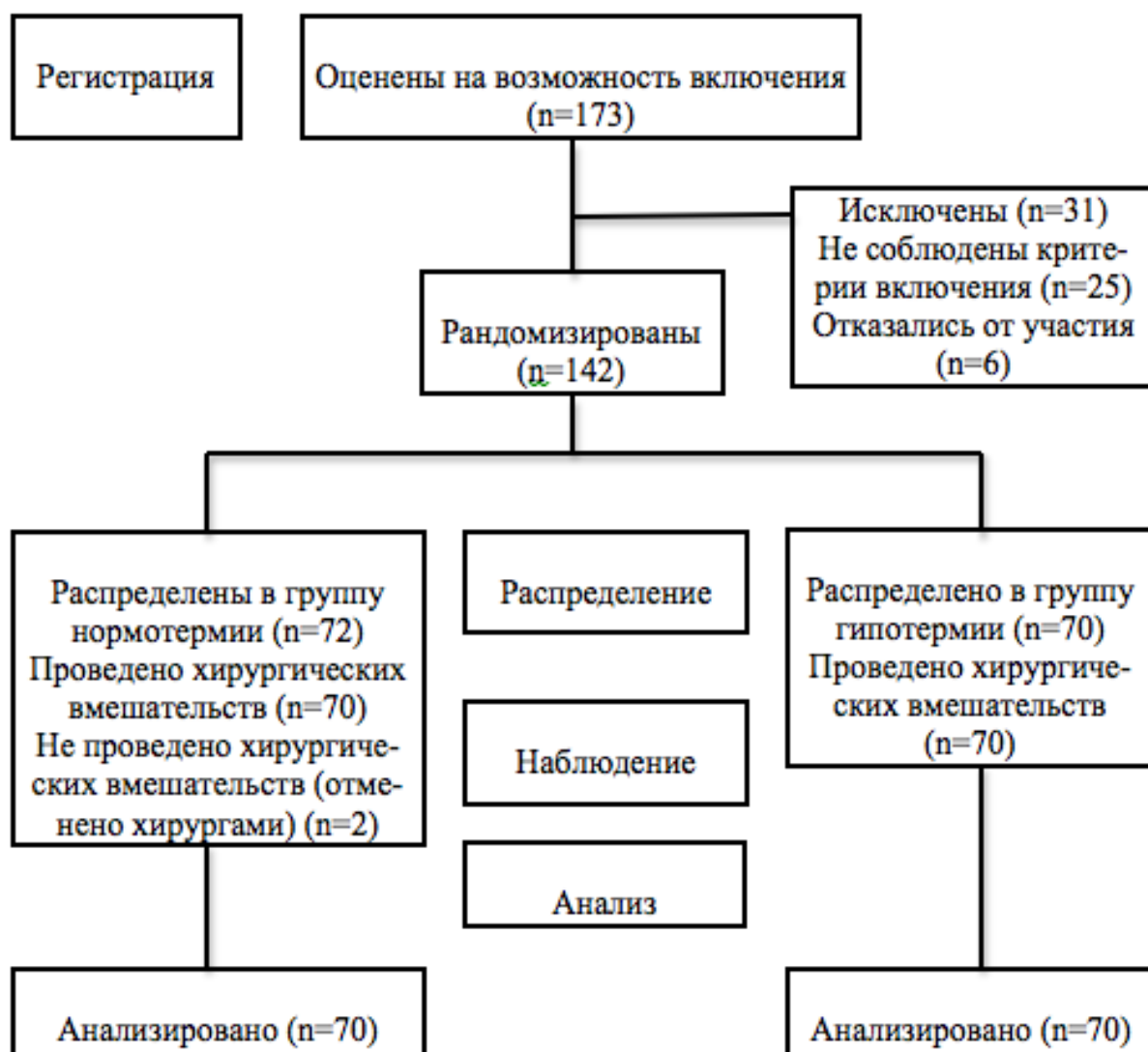


Рисунок 1. Диаграмма распределения пациентов.

Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов.

Параметр	Гипотермия (n=70)	Нормотермия (n=70)	p	
Мужчины	39 (55,7%)	41 (60%)	0,91	
Возраст, лет	57,4±11,5	56,9±13,1	0,80	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5±5,9	28,8±7	0,06	
ФВ ЛЖ, %	64,1±10,9	62,9±9,6	0,50	
EuroSCORE II	1,3±0,6	1,3±0,7	0,90	
ПИКС, n	2 (2,9%)	3 (4,3%)	>0,99	
АГ, n	34 (48,6%)	30 (42,9%)	0,75	
СД, n	8 (11,4%)	8 (11,4%)	>0,99	
ХОБЛ, n	3 (4,3%)	2 (2,9%)	>0,99	
ФП, n	32 (45,7%)	27 (38,6%)	0,62	
Атеросклероз БЦА, n	11 (15,7%)	10 (14,3)	0,81	
ХПН, n	7 (10%)	9 (12,9%)	0,65	
ОНМК, n	8 (11,4%)	6 (8,6%)	0,64	
Курение, n	8 (11,4%)	12 (17,1%)	0,4	
ФК ХСН (NYHA)	I	1 (1,4%)	2 (2,8%)	>0,99
	II	12 (17,1%)	17 (24,3%)	0,41
	III	56 (80%)	50 (71,4%)	0,32
	IV	0 (0,0%)	2 (2,8%)	0,49

Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений (%). Количественные признаки представлены в виде среднего ± стандартное отклонение.

Группы были сопоставимы по исходным показателям. По степени операционно-анестезиологического риска, согласно классификации МНОАР-1989 г., пациенты были отнесены к 4-й (высокой) степени.

## 2.2. МЕТОДИКА АНЕСТЕЗИИ И ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В ходе всех вмешательств использовалось стандартное анестезиологическое обеспечение. Вечером накануне операции и за час до вмешательства пациенты получали премедикацию диазепамом. Индукция в анестезию проводилась фентанилом, мидазаламом. При утрате сознания и болевой чувствительности проводилась вспомогательная вентиляция мешком наркозного аппарата, и после введения пипекурония бромидом (0,08 - 0,1 мг/кг) выполнялась интубация трахеи, перевод больного на ИВЛ с  $\text{FiO}_2$  0,5 в режиме умеренной гипервентиляции ( $\text{pCO}_2$  артерии 30-35 мм рт. ст.). В желудок вводился зонд для аспирации желудочного содержимого; датчик электротермометра – в носоглотку. Затем устанавливали два катетера в центральные вены и один катетер в лучевую артерию с целью инвазивного мониторинга артериального давления. С целью учета почасового диуреза катетеризировали мочевой пузырь.

Общая анестезия поддерживалась введением фентанила 4-5 мкг/кг/ч, подачей галогенсодержащего анестетика (севофлуран) в дыхательный контур (1-2 об%). Во время ИК анестезия поддерживалась введением фентанила 2,5-3,5 мкг/кг/ч и пропофола 2-4 мг/кг/ч. Тотальная мышечная релаксация обеспечивалась введением пипекурония бромидом в дозе 0,02-0,04 мг/кг/ч.

У всех пациентов выполнялась срединная стернотомия. Искусственное кровообращение подключалось по стандартной методике с канюляцией правого предсердия и аорты и выполнялось на аппаратах «Stochert», «Jostra». Для обеспечения ИК использовались одноразовые системы с оксигенаторами капиллярного типа («Maxima», «Dideco»). Объем первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения был стандартный у всех пациентов. В качестве антифибринолитического агента использовалась аминокaproновая кислота в дозе 20 г. Перед канюляцией

магистральных сосудов внутривенно вводился гепарин в дозе 300 ЕД/кг, искусственное кровообращение начинали при активированном времени свертывания не менее 480 сек. Повторное введение гепарина в контур АИК осуществлялось под контролем активированного времени свертывания.

С целью кардиopleгии и защиты миокарда использовался раствор Кустодиол ("Dr. Franz Kohler Chemie GmbH", Германия) в дозе 20 мл/кг. Для местного охлаждения миокарда дополнительных средств не применялось.

Искусственное кровообращение обеспечивалось непульсирующим кровотоком с перфузионным индексом 2, 4 – 2, 8 л/мин/м<sup>2</sup>. После начала искусственного кровообращения, пациенты в группе гипотермии охлаждались до 31-32°C (назофарингеальная температура). За 10-15 минут до снятия зажима с аорты начиналось согревание пациента с градиентом между назофарингеальной температурой и температурой на теплообменнике в 3°C. После достижения 36, 5°C согревание прекращалось. В группе нормотермии назофарингеальная температура поддерживалась на уровне 36 - 37°C в течение всего искусственного кровообращения. После прекращения искусственного кровообращения, хирургического гемостаза проводилась нейтрализация гепарина протаминам в соотношении 1:1. По окончании оперативного вмешательства, стабилизации гемодинамики и гемостаза все пациенты были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии. Респираторная поддержка осуществлялась аппаратами: Draeger Evita – 4, EvitaXL, Puritan Bennett - Tyco NBP 760. Мониторинг жизненно важных показателей обеспечивался с помощью мониторинговых систем PhilipsV24 (Нидерланды) или Intellivue MP60/MP70.

Показанием к кардиотонической поддержке служило наличие сердечной недостаточности при условии достаточного уровня волемии и сосудистого тонуса.

## 2.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.3.1. Клинические исследования

В ходе анестезиологического пособия у всех пациентов определялись показатели гемодинамики (АД, ЦВД, ЧСС), оксигенации и кислотно-основного равновесия ( $\text{SaO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{Hba}$ , pH, BE), длительность искусственного кровообращения, назофарингеальная температура, объём диуреза и кровопотери.

В палате реанимации и интенсивной терапии определялись необходимость и продолжительность инотропной поддержки гемодинамики, продолжительность послеоперационной респираторной поддержки, частота развития осложнений (инфекционные осложнения, кровотечение из дренажей, нарушения ритма сердца, неврологические нарушения), необходимость в трансфузии компонентов крови, количество дренажного отделяемого в первые сутки послеоперационного периода.

Продолжительность ИВЛ была определена как промежуток времени с момента поступления пациента в палату интенсивной терапии до экстубации пациента. Также в ходе исследования определялись длительность пребывания в палате интенсивной терапии, длительность госпитализации, летальность.

### 2.3.2. Биохимические исследования

У всех пациентов забор образцов крови для определения концентрации тропонина I производился перед операцией, в конце операции, через 6, 24, 48 часов после прекращения искусственного кровообращения. Определение в крови активности тропонина I выполняли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов фирмы Biomerica (США) на автоматическом анализаторе ELx808 Absorbance Microplate Reader (США). Для определения концентрации NT-proBNP, кровь забиралась непосредственно перед операцией и на первые сутки после операции.

Биохимические исследования NT-proBNP проводились на автоматическом фотометре ELx808 (Biotek Instruments, Winooski) согласно инструкции производителя с использованием тест-систем Biomedica (Bratislava, Slovakia). Образцы крови центрифугировались со скоростью 3000 об/мин., полученная сыворотка замораживалась при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Из образцов артериальной крови определяли кислотно-основное равновесие (рН), напряжение кислорода ( $\text{PaO}_2$ ), напряжение углекислого газа ( $\text{PaCO}_2$ ), избыток оснований (BE). Забор образцов осуществлялся после индукции анестезии, перед началом искусственного кровообращения, по истечении 1-2 часов искусственного кровообращения, после прекращения искусственного кровообращения, при переводе пациента в ОРИТ, по истечении первых суток после искусственного кровообращения. Анализ газов крови осуществляли с помощью газоанализатора Rapidlab 865 (Bayer Corporation, Великобритания).

### 2.3.3. Методы статистического анализа

В качестве гипотезы исследования было принято, что гипотермическая перфузия сопровождается снижением уровня тропонина I в раннем послеоперационном периоде по сравнению с нормотермией у взрослых пациентов с приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения.

Первичной конечной точкой исследования была определена плазменная концентрация тропонина I на этапах исследования. Вторичными точками исследования стали маркер сердечной недостаточности (N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид – NT-proBNP), параметры кислотно-основного равновесия, клинические характеристики (длительность ИВЛ, количество осложнений, длительность госпитализации и др.). Все анализы были выполнены с применением статистического программного обеспечения «R<sub>x</sub>64 2. 15. 0 statistical programm inglanguage (R Development Core Team 2012)». Данные представлены как среднее  $\pm$



стандартное отклонение или медиана (межквартильный размах), в зависимости от типа распределения. Характер распределения данных оценивался с помощью тестов Шапиро-Уилка, Левене и графических методов. Сравнения двух независимых выборок проводились с применением теста Стьюдента (в случае нормального распределения данных) или Манна-Уитни (в остальных случаях), при множественных сравнениях двух групп уровень значимости корректировался по методу Бонферрони. Качественные признаки представлены в виде пропорций, их сравнения производились с помощью  $\chi^2$  критерия Пирсона или точного теста Фишера. Бинарная логистическая регрессия с последующим ROC анализом была использована для оценки предикторных свойств плазменной концентрации NT-proBNP в первые сутки после операции. При проверке гипотез различия считались статистически значимыми при значениях  $p$  менее 0,05. Учитывая пилотный характер исследования, расчет размера выборки не производился. При оценке межгрупповой разницы концентрации тропонина I на этапах исследования (первичная конечная точка) использовались 95% доверительные интервалы.

**ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ  
ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО И  
НОРМОТЕРМИЧЕСКОГО ИСКУССТВЕННОГО  
КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЁННЫМИ  
ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

**3.1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ТРОПОНИНА I НА  
ЭТАПАХ ОПЕРАЦИОННОГО И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДОВ.**

Тропонин I служит маркером повреждения миокарда и является наиболее чувствительным и специфичным показателем. Предоперационные значения тропонина I в обеих группах были в пределах нормы и составляли 0,02 (0,05) нг/мл в группе гипотермии и 0,01 (0,06) нг/мл в группе нормотермии ( $p=0,56$ ) (таблица 3).

Таблица 3. Периоперационная концентрация тропонина I в двух группах. Данные представлены как среднее (95% доверительный интервал).

Параметр		Гипотермия (n=70)	Нормотермия (n=70)
Тропонин I нг/мл	Исходно	0,015 (0,01 - 0,22)	0,012 (0,01 - 0,59)
	Конец операции	4,84 (3,07 - 7,78)	5,06 (4,05 - 8,82)
	6 часов	9,69 (8,82 - 14,49)	11,16 (8,48 - 17,25)
	1 сутки	8,00 (5,34 - 11,92)	6,95 (4,34 - 13,88)
	2 сутки	5,71 (4,22 - 9,39)	4,68 (3,8 - 10,9)

После завершения оперативного вмешательства в обеих группах регистрировался прирост уровня тропонина I ( $4,84 \pm 5,12$  нг/мл в группе гипотермии и  $5,06 \pm 4,84$  нг/мл в группе нормотермии ( $p=0,89$ )). Максимальные

значения показателя были зафиксированы через 6 часов после окончания операции. В группе гипотермии концентрация тропонина I составила  $9,69 \pm 9,03$  нг/мл, в группе нормотермии –  $11,16 \pm 10,96$  нг/мл ( $p=0,23$ ). На последующих этапах отмечалось достоверное снижение уровня тропонина I в обеих группах. В настоящем исследовании нами не получено статистически значимых отличий между группами в концентрации тропонина I на всех этапах исследования.

Монако и соавторы ранее продемонстрировали взаимосвязь между уровнем тропонина I 14 нг/мл в первые 24 часа после искусственного кровообращения и частотой развития неблагоприятных исходов у пациентов после коррекции митрального клапана (Monaco et al., 2010). В нашем исследовании в первые сутки после операции доля пациентов с плазменной концентрацией тропонина I более 14 нг/мл составила 28,6% в группе гипотермии и 37,1% в группе нормотермии ( $p=0,36$ ).

При анализе подгруппы пациентов с изолированным вмешательством на аортальном клапане концентрация тропонина I через 6 часов после операции была достоверно ниже в группе гипотермии по сравнению с нормотермией (рисунок 2).

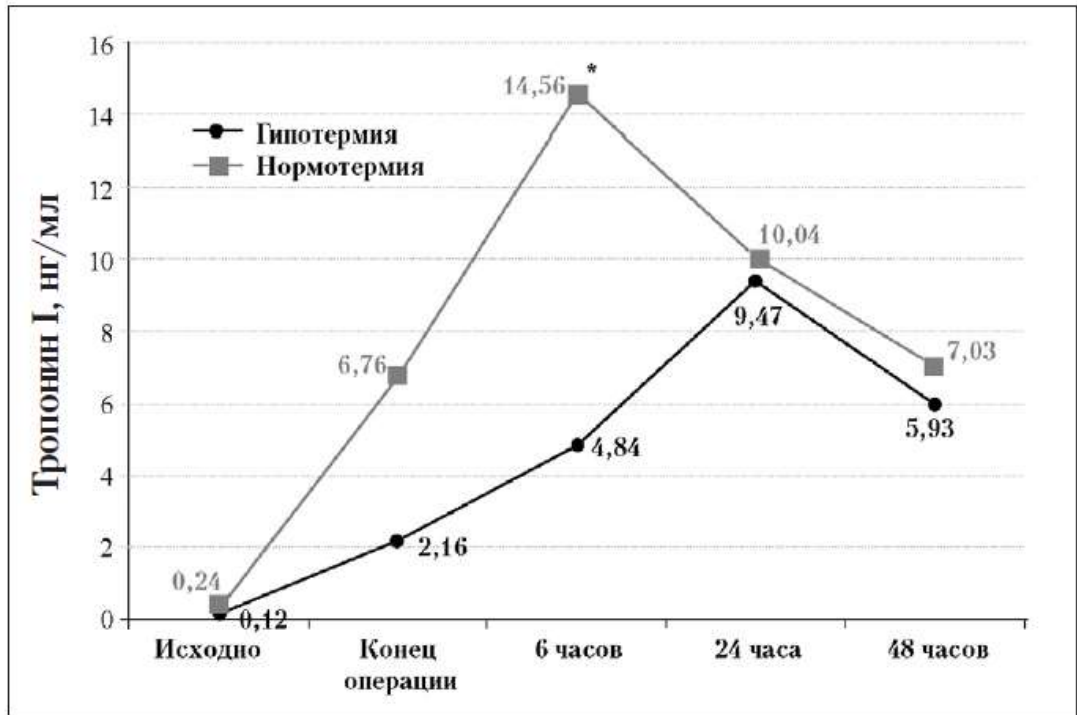


Рисунок 2. Периоперационная динамика Тропонина I (нг/мл) у пациентов с изолированным вмешательством на аортальном клапане (n=27). Данные представлены как медиана. \*p<0,01.

### 3.2. ПРЕДИКТОРЫ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

С целью выявления факторов, влияющих на продолжительность госпитализации после операции, был выполнен однофакторный линейный регрессионный анализ с последующим включением статистически значимых факторов в многофакторную регрессионную модель. Результаты однофакторного анализа представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Результаты однофакторного анализа демографических и исходных клинических характеристик в отношении длительности госпитализации.

	Коэффициент регрессии (95% ДИ)	p
Возраст (+ 5 лет)	0,09 (0,01; 0,18)	0,033

Мужской пол		1,61 (-0,74; 3,96)	0,178
Сопутствующая патология	ИБС	-0,64 (-3,37; 2,08)	0,642
	Диабет	0,46 (-1,90; 2,82)	0,701
	ХОБЛ	0,85 (0,17; 1,45)	0,042
	ФП	0,46 (-1,90; 2,82)	0,701
Курение		2,65 (-0,67; 5,97)	0,117
Терапия	Ингибиторы АПФ	-1,87 (-4,19; 0,45)	0,113
	Бета-блокаторы	0,44 (-1,44; 2,80)	0,707
	Диуретики	-1,00 (-3,42; 1,42)	0,415
	Нитраты	-4,18 (-12,25; 3,88)	0,307
Класс ХСН по NYHA*	II	1,42 (-7,02; 9,87)	0,739
	III	2,94 (-0,20; 6,10)	0,118
	IV	5,66 (1,04; 18,38)	0,020
Фракция выброса ЛЖ (+ 5%)		-0,10 (-0,46; 0,66)	0,712

\*категория сравнения: класс I по NYHA (New York Heart Association); ДИ=доверительный интервал; ИБС=ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ=хроническая обструктивная болезнь легких; ФП=фибрилляция предсердий; АПФ=ангиотензин-превращающий фермент; ХСН=хроническая сердечная недостаточность; ЛЖ=левый желудочек.

Таблица 5. Результаты однофакторного анализа периоперационных характеристик в отношении длительности госпитализации.

	Коэффициент регрессии (95% ДИ)	p
Гипотермия	0,11 (-2,23; 2,46)	0,923

Объем вмеша- тельства*	Аортальный клапан	2,61 (-0,72; 5,94)	0,124
	Трикуспидальный клапан	1,72 (-1,32; 4,78)	0,265
	РЧА	2,46 (-3,86; 8,78)	0,432
	АКШ	2,28 (-8,35; 12,93)	0,663
	АК + АКШ	-4,78 (-19,81; 10,25)	0,530
	АК + РЧА	-1,85 (-18,32; 14,62)	0,824
Спонтанное восстановление сердечного ритма		-1,95 (-4,29; 0,38)	0,100
Длительность ИК (+ 10 мин)		0,28 (0,01; 0,56)	0,048
Длительность окклюзии аорты (+ 5 мин)		0,02 (-0,01; 0,05)	0,144
Длительность ИВЛ (+ 1 ч)		0,14 (0,07; 0,21)	<0,001
Фибрилляция предсердий в п/о периоде		0,65 (0,07; 1,35)	0,010
NT-proBNP#	Исходно	<0,01 (-0,02; 0,02)	0,934
	1 сутки п/о	0,55 (0,07; 1,21)	0,030
Тропонин I†	Исходно	0,22 (-1,19; 1,64)	0,752
	6 часов п/о	0,02 (-0,09; 0,13)	0,731
	1 сутки п/о	0,04 (0,08; 0,17)	0,042
	2 сутки п/о	0,11 (-0,04; 0,26)	0,160

\*категория сравнения: изолированное вмешательство на митральном клапане; АК=аортальный клапан; #увеличение на 75 пг/мл (1 стандартное отклонение); †увеличение на 1 нг/мл; ДИ=доверительный интервал; РЧА=радиочастотная абляция; АКШ=аортокоронарное шунтирование; ИК=искусственное кровообращение; ИВЛ=искусственная вентиляция легких.

Согласно результатам однофакторного анализа, возраст, сопутствующая ХОБЛ, IV класс ХСН, длительность ИК и ИВЛ, эпизод ФП, NT-proBNP и тропонин I в первые сутки после операции являются предикторами госпитализации после операции. Указанные факторы были включены в многофакторную регрессионную модель для выявления независимых предикторов исхода, результаты представлены в таблице 5.

В результате выполненного анализа было показана положительная связь между возрастом, ХОБЛ, максимальным классом ХСН, длительностью ИВЛ, эпизодом ФП в послеоперационном периоде, плазменной концентрацией NT-proBNP в первые сутки после операции и продолжительностью госпитализации (таблица 6).

С целью выявления предикторных свойств NTproBNP в отношении prolonged госпитализации нами был предпринят соответствующий ROC-анализ (раздел 3.3.).

Таблица 6. Одно- и многофакторный анализы продолжительности госпитализации.

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Коэффициент регрессии (95% ДИ)	p	Коэффициент регрессии (95% ДИ)	p
ХОБЛ	0,85 (0,17; 1,45)	0,042	0,65 (0,10; 1,12)	0,046
IV Класс ХСН по NYHA*	5,66 (1,04; 18,38)	0,020	4,87 (0,96; 7,56)	0,038
Длительность ИВЛ (+ 1 ч)	0,14 (0,07; 0,21)	<0,001	0,10 (0,02; 0,16)	0,005
Фибрилляция предсердий в п/о периоде	0,65 (0,07; 1,35)	0,010	0,23 (0,03; 1,02)	0,024
Возраст (+ 5 лет)	0,09 (0,01; 0,18)	0,033	0,44 (0,01; 0,91)	0,042
NTproBNP# в 1 сутки после операции	0,55 (0,07; 1,21)	0,030	0,35 (0,02; 1,01)	0,045
Тропонин I† в 1 сутки после операции	0,04 (0,08; 0,17)	0,042	--	--
Спонтанное восстановление сердечного ритма	-1,95 (-4,29; 0,38)	0,100	--	--
Длительность ИК (+ 10 мин)	0,28 (0,01; 0,56)	0,048	--	--

\*категория сравнения: класс I по NYHA (New York Heart Association); ДИ=доверительный интервал; #увеличение на 75 пг/мл (1 стандартное отклонение); †увеличение на 1 нг/мл;



### 3.3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ NT-proBNP НА ЭТАПАХ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДВУХ ГРУППАХ

Исходные показатели NT-proBNP составляли  $15,4 \pm 67,7$  пг/мл в группе гипотермии и  $31,1 \pm 65,1$  пг/мл в группе нормотермии ( $p=0,22$ ). В первые сутки после операции в обеих группах отмечался прирост уровня NT-proBNP – до  $82,9 \pm 142,4$  пг/мл в группе гипотермии и  $96,1$  ( $141,6$ ) пг/мл в группе нормотермии ( $p=0,87$ ).

В ходе регрессионного анализа основных клинических конечных точек было установлено статистически значимое влияние плазменной концентрации NT-proBNP в первые сутки после операции на длительность госпитализации. С целью анализа обнаруженной связи, данные по госпитализации были дихотомизированы с пороговым значением в 31 день, основываясь на нашем клиническом опыте. Отношение шансов, соответствующее одному стандартному отклонению ( $75$  пг/мл) концентрации маркера, полученное в результате анализа, составило  $1,22$  (95% ДИ  $1,21 - 1,23$ ). Данный результат свидетельствует о том, что повышение уровня NT-proBNP в первые сутки после операции на  $75$  пг/мл достоверно связано с повышением шансов продленной (т.е. более 31 дня) госпитализации на 22%.

Для изучения предикторных свойств NT-proBNP в первые сутки после операции в отношении вероятности продленной госпитализации нами был выполнен ROC-анализ. Было выявлено, что наилучшей предикторной способностью в отношении шансов госпитализации длительностью более 31 дня с чувствительностью 82% и специфичностью 78% обладает плазменная концентрация NT-proBNP в первые сутки после операции равная  $183$  пг/мл. ROC-кривая представлена на рисунке 3.

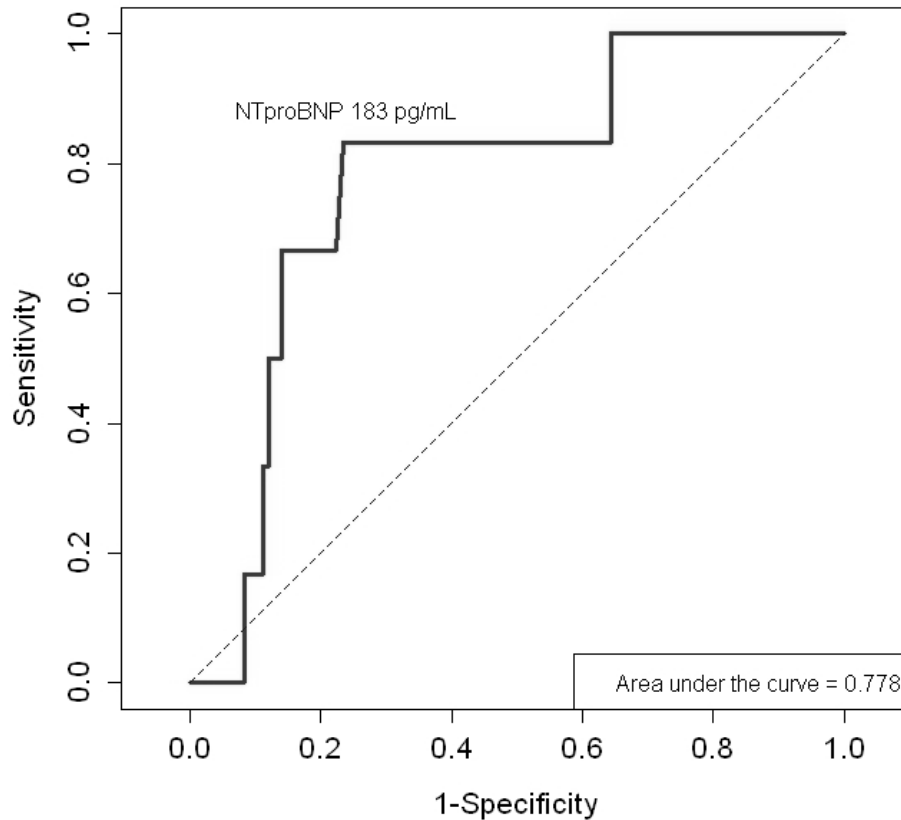


Рисунок 3. ROC-кривая: NT-proBNP в первые сутки после операции как предиктор длительной (более 31 дня) госпитализации.

С целью выявления факторов, влияющих на концентрацию NT-proBNP в первые сутки после операции, нами был выполнен субгрупповой анализ исходных характеристик пациентов, результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7. Сравнительный анализ исходных характеристик подгрупп пациентов в зависимости от значения NT-proBNP в первые сутки после операции.

	NT-proBNP		p
	<183 пг/мл (n=116)	≥183 пг/мл (n=24)	
Гипотермия	59 (50,9%)	11 (45,8%)	0,82
Мужчины	47 (40,5%)	13 (54,2%)	0,26
Возраст, лет	57,2±12,5	57,0±12,0	0,95

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		27.7±4.9	28.2±5.1	0,95
Фракция выброса ЛЖ, %		64.1±10.6	59.9±8.4	0,03
EuroSCORE II		1.4±0.7	1.3±0.5	0,15
ИБС		32 (27,6%)	2 (8,3%)	0,06
ПИКС		3 (2,6%)	1 (4,2%)	0,53
Артериальная гипертензия		53 (45,7%)	10 (41,6%)	0,82
Диабет		15 (12,9%)	2 (8,3%)	0,73
ХОБЛ		2 (1,7%)	2 (8,3%)	0,20
Фибрилляция предсердий		53 (45,7%)	8 (33,3%)	0,36
ХПН		11 (9,5%)	1 (4,2%)	0,69
ОНМК		9 (7,8%)	1 (4,2%)	>0,99
Курение		16 (13,8%)	4 (16,7%)	0,75
ФК ХСН (NYHA)	I	3 (2,6%)	0 (0,0%)	>0,99
	II	22 (18,9%)	7 (29,2%)	0,15
	III	90 (77,6%)	16 (66,7%)	0,29
	IV	1 (0,86%)	1 (4,2%)	0,31

Количественные признаки представлены как среднее ± стандартное отклонение. Качественные характеристики представлены как абсолютные значения (%). ИМТ=индекс массы тела; ЛЖ=левый желудочек; ИБС=ишемическая болезнь сердца; ПИКС=постинфарктный кардиосклероз; ХОБЛ=хроническая обструктивная болезнь сердца; ХПН=хроническая почечная недостаточность; ОНМК=острое нарушение мозгового кровообращения; ФК ХСН=функциональный класс хронической сердечной недостаточности; NYHA=New York Heart Association.

Согласно полученным результатам, единственным признаком, достоверно отличающим пациентов, у которых впоследствии отмечалась повышенная плазменная концентрация NT-proBNP, была более низкая исходная ФВ ЛЖ ( $p=0,03$ ).

### 3.4. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ И ГАЗОВОГО СОСТАВА КРОВИ НА ЭТАПАХ ОПЕРАЦИОННОГО И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДОВ

В качестве показателей кислотно-основного равновесия нами определялись рН,  $p_aO_2$ ,  $p_aCO_2$  и ВЕ (таблица 8).

После индукции анестезии показатели рН не имели статистически значимой разницы между исследуемыми группами и составили  $7,43 \pm 0,048 - \lg^{10}$  в группе гипотермии и  $7,42 \pm 0,048 - \lg^{10}$  в группе нормотермии ( $p=0,82$ ). Перед началом искусственного кровообращения показатели рН составляли  $7,49 \pm 0,07 - \lg^{10}$  в группе гипотермии и  $7,48 \pm 0,07 - \lg^{10}$  в группе нормотермии ( $p=0,44$ ). Через 1-2 часа после начала искусственного кровообращения показатели рН составили  $7,45 \pm 0,06 - \lg^{10}$  в группе гипотермии и  $7,44 \pm 0,06 - \lg^{10}$  в группе нормотермии ( $p=0,26$ ). По окончании искусственного кровообращения показатели рН составляли  $7,44 \pm 0,065 - \lg^{10}$  в группе гипотермии и  $7,43 \pm 0,065 - \lg^{10}$  в группе нормотермии ( $p=0,67$ ). После перевода пациента в палату реанимации и интенсивной терапии показатели рН составляли  $7,42 \pm 0,07 - \lg^{10}$  в группе гипотермии и  $7,42 \pm 0,07 - \lg^{10}$  в группе нормотермии ( $p=0,51$ ). На первые сутки показатели рН составили  $7,42 \pm 0,035 - \lg^{10}$  в группе гипотермии и  $7,42 \pm 0,035 - \lg^{10}$  в группе нормотермии ( $p=0,87$ ).

После индукции анестезии показатели  $p_aO_2$  также не имели статистически значимой разницы между исследуемыми группами и

составили  $320,84 \pm 104,75$  мм рт. ст. в группе гипотермии и  $312,06 \pm 104,75$  мм рт. ст. в группе нормотермии ( $p=0,68$ ). Перед началом искусственного отмечается статистически значимая разница в показателях  $p_aO_2$  между исследуемыми группами. В группе гипотермии  $p_aO_2$  составило  $306,35 \pm 89,34$  мм рт. ст., а в группе нормотермии  $239,51 \pm 89,34$  мм рт. ст. ( $p=0,00021$ ). По окончании искусственного кровообращения показатели  $p_aO_2$  составляли  $186,11 \pm 78,01$  мм рт. ст. в группе гипотермии и  $181,82 \pm 78,01$  мм рт. ст. в группе нормотермии ( $p=0,77$ ). После перевода пациента в палату реанимации и интенсивной терапии показатели  $p_aO_2$  составляли  $130,71 \pm 50,77$  мм рт. ст. в группе гипотермии и  $123,08 \pm 50,77$  мм рт. ст. в группе нормотермии ( $p=0,42$ ). На первые сутки отмечается статистически значимая разница в показателях  $p_aO_2$  между исследуемыми группами. В группе гипотермии  $p_aO_2$  составило  $99,81 \pm 48,73$  мм рт. ст., и  $125,85 \pm 48,73$  мм рт. ст. в группе нормотермии ( $p=0,04$ ).

Таблица 8. Показатели кислотно-основного равновесия и газового состава крови в двух группах.

Показатели		Гипотермия (n= 70)	Нормотермия (n=70)	P
pH, $-lg^{10}$	После индукции	$7,43 \pm 0,04$	$7,42 \pm 0,04$	0,82
	Перед ИК	$7,49 \pm 0,07$	$7,48 \pm 0,07$	0,44
	1-2 ч ИК	$7,45 \pm 0,06$	$7,44 \pm 0,06$	0,26
	После ИК	$7,44 \pm 0,06$	$7,43 \pm 0,06$	0,67
	ОРИТ	$7,42 \pm 0,07$	$7,42 \pm 0,07$	0,51
	1 сутки после ИК	$7,42 \pm 0,03$	$7,42 \pm 0,03$	0,87
$p_aO_2$ , мм рт. ст.	После индукции	$320,84 \pm 104,75$	$312,06 \pm 104,75$	0,68
	Перед ИК	$306,35 \pm 89,34$	$239,51 \pm 89,34$	<0,01
	1-2 ч ИК	$186,11 \pm 78,01$	$181,82 \pm 78,01$	0,77
	После ИК	$130,71 \pm 50,77$	$123,08 \pm 50,77$	0,42
	ОРИТ	$99,81 \pm 48,73$	$125,85 \pm 48,73$	0,04

$p_a\text{CO}_2$ , мм рт. ст.	После индукции	$36,12 \pm 6,80$	$35,80 \pm 6,8$	0,79
	Перед ИК	$32,67 \pm 4,01$	$32,34 \pm 4,01$	0,67
	1-2 ч ИК	$33,35 \pm 4,55$	$34,94 \pm 4,55$	0,08
	После ИК	$32,41 \pm 4,95$	$32,54 \pm 4,95$	0,89
	ОРИТ	$34,96 \pm 6,83$	$34,79 \pm 6,83$	0,89
	1 сутки после ИК	$40,05 \pm 4,23$	$40,75 \pm 4,23$	0,39
BE, ммоль/л	После индукции	$-0,62 \pm 2,94$	$-0,87 \pm 2,94$	0,65
	Перед ИК	$1,80 \pm 4,25$	$0,92 \pm 4,25$	0,28
	1-2 ч ИК	$-0,82 \pm 2,64$	$-0,45 \pm 2,64$	0,51
	После ИК	$-2,28 \pm 2,44$	$-2,49 \pm 2,44$	0,68
	ОРИТ	$-1,40 \pm 2,81$	$-1,27 \pm 2,81$	0,88
	1 сутки после ИК	$1,73 \pm 3,22$	$2,34 \pm 3,22$	0,32

Количественные признаки представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение.

#### ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО И НОРМОТЕРМИЧЕСКОГО ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Результаты нашего исследования показали, что время искусственной вентиляции лёгких (респираторной поддержки) в раннем послеоперационном периоде в группе нормотермии статистически значимо превышает таковое в группе гипотермии и составляет  $9,5 \pm 7,3$  часа и  $7,4 \pm 3,8$  часа соответственно. Этот факт требует дальнейшего изучения. Однако известно, что интароперационно инфузионная терапия проводилась кристаллоидными и коллоидными (гелофузин) растворами для поддержания систолического артериального давления более 90 мм рт. ст. и ЦВД более 6 см. вод. ст.. Гидробаланс после окончания искусственного кровообращения был близким к нулю в обеих группах исследования.

Не было обнаружено статистически значимой разницы между группами в длительности нахождения пациента в палате реанимации и интенсивной терапии, а также длительности госпитализации. Длительность нахождения пациента в палате реанимации и интенсивной терапии в группе гипотермии составила  $2,9 \pm 2,5$  дня и  $2,9 \pm 2,3$  дня в группе нормотермии. Длительность госпитализации пациентов в группах гипотермии и нормотермии составила  $16,8 \pm 7,1$  дня и  $17,5 \pm 8,4$  дня соответственно.

Зафиксирован один летальный исход в группе с применением гипотермического искусственного кровообращения. Пациент повторно поступил в палату интенсивной терапии на 3-е сутки после выполненного оперативного вмешательства с картиной острой мозговой симптоматики. По МСКТ получены данные за субдуральную гематому, выполнена декомпрессионная трепанация черепа, установка наружного вентрикулярного

дренажа. На 7-е сутки после оперативного вмешательства на фоне нарастающей общемозговой симптоматики зафиксирован летальный исход.

Периоперационные характеристики пациентов представлены в таблице 6. Потребность в инотропной поддержке кровообращения отмечается у 29 пациентов в группе гипотермии (41,4%) и 24 пациентов в группе нормотермии (34,3%).

Фибрилляция предсердий в раннем послеоперационном периоде отмечается у 20 пациентов в группе гипотермии (28, 6%) и 19 пациентов в группе нормотермии (27, 1%).

Периоперационный инфаркт миокарда отмечается у 2 пациентов в группе нормотермии. Инфаркт миокарда подтверждён электрокардиографическим, эхокардиографическим и биохимическими методами исследования.

В обеих группах исследования отсутствовали пациенты, которым потребовалась почечно-заместительная терапия в раннем послеоперационном периоде в связи с развитием острой почечной недостаточности.

Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в раннем послеоперационном периоде отмечается у 2 пациентов в группе гипотермии (2,9%) и одного пациента в группе нормотермии (1,4%), что было подтверждено данными компьютерной томографии. Также развитие энцефалопатии в раннем послеоперационном периоде отмечается у 8 пациентов в группе гипотермии (11,4%) и 7 пациентов в группе нормотермии (10%).

Развитие медиастинита и нестабильности грудины отмечается у 2 пациентов в группе гипотермии (2,9%) и 3 пациентов в группе нормотермии (4,3%).

В обеих группах была проведена хирургическая коррекция как одного, так и нескольких клапанов. Протезирование одного клапана было проведено у 29 пациентов в группе гипотермии (41,4%) и 38 в группе нормотермии



(54,3%), 2 клапанов 37 (52,9%) и 29 (41,4%) соответственно. Хирургическая коррекция 3 клапанов была проведена у 4 пациентов в группе гипотермии (5,7%) и 3 пациентов в группе нормотермии (4,3%).

В наше исследование также были включены и пациенты, перенесшие симультантные оперативные вмешательства. Реваскуляризация миокарда (аортокоронарное шунтирование) было проведено у 9 пациентов в группе гипотермии (12,9%) и 5 пациентов в группе нормотермии (7,1%). Радиочастотная абляция была проведена у 11 пациентов в группе гипотермии (15,7%) и 7 пациентов в группе нормотермии (10%). В первые сутки после оперативного вмешательства объём дренажных потерь в группе гипотермии был несколько больше по сравнению с группой нормотермии и составил  $2,4 \pm 1,5$  мл/кг и  $1,9 \pm 1,1$  мл/кг соответственно. Но эта разница оказалась статистически не значима.

Потребность в трансфузии компонентов крови человека в обеих группах оказалась сопоставимой друг с другом. Но потребность в трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) отмечается у 14 пациентов в группе гипотермии (15,6%) и 21 пациента в группе нормотермии (26,2%).

Время искусственного кровообращения составило  $110,7 \pm 39,2$  минут в группе гипотермии и  $99,1 \pm 39,9$  минут в группе нормотермии. Время окклюзии аорты составило  $89,1 \pm 34,2$  мин в группе гипотермии и  $77,9 \pm 35,1$  минут в группе нормотермии.

Таблица 9. Периоперационные характеристики больных.

Параметр	Гипотермия	Нормотермия	p
ИВЛ, час	$7,4 \pm 3,8$	$9,5 \pm 7,3$	0,01
Длительность нахождения в ПИТ, дней	$2,9 \pm 2,5$	$2,9 \pm 2,3$	0,90
Длительность госпитализации, дней	$16,8 \pm 7,1$	$17,5 \pm 8,4$	0,62
Летальность	1 (1,4%)	0 (0,0%)	>0,99

Потребность в инотропной поддержке		29 (41,4%)	24 (34,3%)	0,60
Фибрилляция предсердий		20 (28,6%)	19 (27,1%)	0,90
Периоперационный ИМ		0 (0,0%)	2 (2,4%)	0,50
Диализзависимая ОПН		0 (0,0%)	0 (0,0%)	>0,99
ОНМК		2 (2,9%)	1 (1,4%)	0,99
Энцефалопатия		8 (11,4%)	7 (10,0%)	>0,99
Медиастинит		2 (2,9%)	3 (4,3%)	>0,99
Объем вмешательства	1 кл	29 (41,4%)	38 (54,3%)	0,41
	2 кл	37 (52,9%)	29 (41,4%)	0,45
	3 кл	4 (5,7%)	3 (4,3%)	>0,99
	+ АКШ	9 (12,9%)	5 (7,1%)	0,35
	+ РЧА	11 (15,7%)	7 (10,0%)	0,40
Кровопотеря в первые 24 ч, мл/кг		2,4 ±1,5	1,9 ±1,1	0,92
Трансфузия компонентов крови	Все компоненты	21 (25,3%)	18 (20,7%)	0,95
	Эритроцит-содержащие среды	9 (11,2%)	11 (12,2%)	0,96
	СЗП	14 (15,6%)	21 (26,2%)	0,12
Время ИК, мин		110,7±39,2	99,1±39,9	0,11
Время окклюзии аорты, мин		89,1±34,2	77,9±35,1	0,21

Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений (%). Количественные признаки представлены в виде среднего ± стандартное отклонение. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ПИТ – палата интенсивной терапии; ИМ – инфаркт миокарда; ОПН – острая почечная недостаточность; ОНМК=острая недостаточность мозгового

кровообращения; АКШ=аортокоронарное шунтирование;  
РЧА=радиочастотная абляция; СЗП=свежезамороженная плазма;  
ИК=искусственное кровообращение.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Искусственное кровообращение в настоящее время является неотъемлемой составляющей хирургического лечения ишемической болезни сердца и клапанной патологии (Patel MR et al., 2009; Vonow RO et al., 2008). Тем не менее, операции на сердце в условиях искусственного кровообращения относятся к разряду выраженной хирургической агрессии, к патологическим факторам которой относятся контакт крови с чужеродной поверхностью контуров аппарата ИК, воздействие гипотермии, не пульсирующий характер кровотока, ишемически-реперфузионное повреждение и многие другие. С момента внедрения технологии ИК в клиническую практику Дж. Гиббоном в 1953 году предпринимались попытки минимизации отрицательного воздействия перфузии на организм пациента (Mora CT., 1995). Одним из таких протективных методов являлось применение искусственной гипотермии. Фундаментальный эффект гипотермии заключается в прогрессивном снижении движения молекул (Rebeyk I., 1994). Это связано с действием холода на скорость метаболических процессов, подчиняющихся закону Вант-Гоффа-Аррениуса (Zeienock GB, et al., 1990). Согласно современным представлениям, защитный эффект гипотермии основан на увеличении толерантности всех органов и систем организма к кислородному голоданию, которое всегда имеет место при операциях в условиях ИК.

Однако, все положительные эффекты гипотермии заканчиваются при согревании пациента к моменту остановки ИК. Как правило, у пациентов, оперированных в условиях гипотермического искусственного кровообращения, в послеоперационном периоде развивается та или иная степень гипертермии, которая может нивелировать нейропротективное действие гипотермии (Grigore AM et al., 2002; Nathan HJ et al., 2001). Развитие гипергликемии вследствие интенсификации метаболизма может

способствовать усугублению нейронального и почечного повреждения (Kuntschen JR et al., 1986; Haga KK et al., 2011), а активация сократительного термогенеза в послеоперационном периоде создает повышенную нагрузку на сердечно-сосудистую систему, что может явиться причиной осложнений в послеоперационном периоде (Hanhela R et al., 1999).

До настоящего времени, большинство исследований температурного режима во время искусственного кровообращения проводилось у пациентов с ишемической болезнью сердца (Ho KM, Tan JA, 2011). В ходе исследований было показано, что использование гипотермического искусственного кровообращения не обладает преимуществом перед нормотермическим искусственным кровообращением в отношении церебропротекции (Boodhwani M et al., 2007), функции легких (Birdi I., Regragui I. et al., 1996) и почек (Boodhwani M et al., 2009). Более того, гипотермия во время искусственного кровообращения не увеличивает эффективность кардиопротективных мероприятий у пациентов с ишемической болезнью сердца (De Paulis R et al., 2002). В исследовании, проведенном Tosson и коллегами не было показано наличие достоверно значимой разницы между нормотермическим и гипотермическим искусственным кровообращением в отношении частоты развития неврологических осложнений, почечной дисфункции и сердечной недостаточности у пациентов с патологией аортального клапана (Tosson R et al., 2001).

Адекватная защита миокарда при кардиохирургических вмешательствах является одним из важных условий для успешного клинического исхода. Эпизоды периоперационной ишемии миокарда, реперфузионного повреждения, как проявления неадекватной защиты миокарда, могут привести к развитию миокардиальной дисфункции, что связано с повышением уровня внутригоспитальной летальности (Cohen G et al., 1999).

В клинической практике существует ряд причин, которые вызывают увеличение концентрации тропонина I при кардиохирургических

вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. Наиболее частые причины: неадекватная защита миокарда, непосредственно само хирургическое вмешательство, атриотомия, реперфузионное повреждение (Takeda S et al., 2002). Результаты недавних мета-анализов показали взаимосвязь между послеоперационной концентрацией тропонина I и летальностью кардиохирургических пациентов в краткосрочном и среднесрочном периоде (Lurati Buse GA et al., 2010). Гипотермия уменьшает ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда посредством ряда механизмов, которые включают сохранение энергетических запасов, ингибирование экспрессии E-селектина эндотелиоцитами, модификация функций митохондрий (Ning XH et al., 1998). Кроме того, кардиопротективные свойства гипотермии обусловлены экспрессией белков теплового шока (Qing M et al., 2002), повышенным уровнем противовоспалительных цитокинов (Varquez-Jimenez JF et al., 2001). Уменьшение повреждения органов при системной гипотермии может быть объяснено и сниженной концентрацией  $TNF-\alpha$ , как в плазме, так и в самом миокарде (Qing M et al., 2001).

Тем не менее, несмотря на многочисленные экспериментальные данные, подтверждающие кардиопротективные преимущества гипотермии, результаты клинических исследований остаются довольно противоречивыми. Birdi с соавторами показали, что использование гипотермического искусственного кровообращения не обеспечивает дополнительного кардиопротективного эффекта у пациентов низкого риска с ишемической болезнью сердца (Birdi I et al., 1999). Более того, гипотермическое искусственное кровообращение вызывает усиление апоптоза у пациентов с патологией аортального клапана (Castedo E et al., 2007). Также, интраоперационная гипотермия, несмотря на определённые положительные стороны, связана с некоторыми неблагоприятными результатами, включающими неравномерный метаболизм медикаментозных препаратов,

дисфункцию диафрагмы, длительное пробуждения после анестезии, инфекционные осложнения послеоперационной раны и послеоперационную дрожь (Mills GH et al., 1997; Insler SR et al., 2006).

Несмотря на то, что мы не обнаружили различий в динамике тропонина I между группами, субгрупповой анализ выявил, что у пациентов с аортальным стенозом уровень тропонина I был достоверно ниже при использовании гипотермического ИК. Наличие гипертрофии левого желудочка сопровождается увеличением риска повреждения миокарда (Attarian DE et al., 1981) и основных осложнений послеопераций протезирования аортального клапана (Orsinelli DA et al., 1993; Mehta RH et al., 2001). Причинами недостаточной защиты миокарда у этой категории пациентов являются: неадекватная доставка кардиopleгического раствора в связи с высокой плотностью капиллярного бассейна, увеличением диффузионного расстояния для кислорода и метаболитов от капилляров к кардиомиоцитам, нарушение реакций окислительного фосфорилирования, что ведет к снижению содержания высокоэнергетических фосфатов (Tomanek RJ et al., 1986; Vache RJ et al., 1981; Lydell CP et al., 2002; Howell NJ et al., 2001). Очевидно, использование гипотермического ИК у такой категории пациентов способствует усилению защитных свойств гипотермии при протезировании аортального клапана.

Для защиты миокарда мы использовали раствор гистидин-триптофан-кетоглутарата (Кустодиол) у всех пациентов в связи с тем, что Браатеном и соавт. было показано, что даже однократное введение этого препарата пациентам с пороками митрального клапана обладает такими же кардиопротективными свойствами, как и использование антеградной кровяной кардиopleгии (Braathen V et al., 2011). Потребность в инотропной поддержке между группами не различалась. Принимая во внимание тот факт, что степень увеличения тропонина I в послеоперационном периоде между группами не различалась, можно заключить, что использование этого

раствора является эффективным методом кардиопротекции как при гипотермическом, так и нормотермическом искусственном кровообращении, вне зависимости от температуры окружающих сердце тканей. Эффективность миокардиальной защиты препаратом “Кустодиол” у пациентов с гипертрофией левого желудочка до настоящего времени не исследовалась.

Другой важный аспект в хирургии приобретенных пороков сердца заключается в том, что анестезиолог, обеспечивающий вмешательства у больных с приобретенными пороками сердца, должен знать о функциональном состоянии сердца, чтобы предвидеть возможные осложнения (прежде всего сердечную недостаточность) в послеоперационном периоде. Эхокардиографическое обследование больных с патологией клапанного аппарата не всегда отражает истинную сократимость миокарда (например, при митральном стенозе). Кроме того, предоперационная оценка функции левого желудочка может не всегда являться предиктором насосной функции сердца в послеоперационном периоде, особенно при развитии такого состояния, как оглушенность миокарда. К ценным биохимическим маркерам, отражающим функцию сердца, относятся натрийуретические пептиды. Промозговой натрийуретический пептид является пропептидом, состоящим из 108 аминокислот, синтезируемым миоцитами (преимущественно левого желудочка) в ответ на увеличение нагрузки на стенки сердца (перегрузка объемом и давлением) (Rushkoaho H et al., 1998). При выбросе пропептид расщепляется на 2 фрагмента: активный мозговой пептид (BNP) и N-терминальный пептид (NT-proBNP). Концентрация этих двух нейрогормонов повышаются у пациентов с симптоматической левожелудочковой дисфункцией и коррелирует с классом сердечной недостаточности по NYHA (Maisel AS et al., 2002). Ряд исследований показали, что предоперационный и послеоперационный уровень BNP является прогностическим фактором у



кардиохирургических пациентов (Hutfless R et al., 2004; Provenchere S et al., 2006). Увеличение уровня BNP послеопераци и у пациентов с клапанной патологией рассматривается как независимый предиктор послеоперационной сердечной недостаточности (Nozohoor S et al., 2009) и отдаленной летальности (Fellahi JL et al., 2012). У пациентов с застойной сердечной недостаточностью, которым выполнялась реваскуляризация миокарда, уровень NT-proBNP после операции являлся предиктором отдаленной летальности (Rothenburger M et al., 2006). Учитывая факт, что период полужизни NT-proBNP (60-120 минут) превышает аналогичный показатель BNP (20 мин), определение NT-proBNP может иметь обладать более точно диагностической значимостью на этапах периоперационного периода (Crescenzi G et al., 2009). В нашем исследовании мы не получили достоверных различий в динамике NT-proBNP между группами, что может свидетельствовать о сходном влиянии как гипотермического, так и нормотермического ИК на интегративные функциональные показатели сердечно-сосудистой системы. Тем не менее, мы обнаружили, что увеличение плазменной концентрации NT-proBNP в первые сутки после операции выше 183 пг/мл, а также возраст, ХОБЛ, максимальный класс ХСН, длительность ИВЛ, эпизоды ФП в послеоперационном периоде, являются предиктором продленной госпитализации.

Результаты нашего исследования показали, что поддержание нормотермического ИК не связано с увеличением риска неврологических осложнений у больных приобретенными пороками сердца. И хотя теоретически, гипотермия может обладать протективным эффектом против фокальной и глобальной ишемии головного мозга, множество исследований, проведенных у больных ИБС, оперированных в условиях ИК, не показали ее защитного действия в отношении центральной нервной системы. Это может быть обусловлено рядом факторов. Во-первых, развитие инсульта или нейрокогнитивной дисфункции после операций на сердце может быть

связано с рядом демографических факторов, а не с самой технологией ИК (женский пол, атеросклероз аорты, генетический полиморфизм) (Hogue CW Jr et al., 1888; Grott HP et al., 2005). Во-вторых, величина церебральной эмболизации, оцениваемой с помощью транскраниального доплера, не коррелирует со степенью снижения в нейрокогнитивном статусе (Boodhwani M et al., 2007). Кроме того, во всех проведенных исследованиях нормотермия сравнивалась лишь с коротким периодом гипотермии во время ИК. Последние экспериментальные исследования показали, что для достижения нейропротективного эффекта гипотермии при инсульте необходимо ее применение в течение не менее 12 часов (Clark DL et al., 2008).

По имеющимся данным, гипотермическое искусственное кровообращение характеризуется увеличением объема кровопотери в раннем послеоперационном периоде и, соответственно, необходимостью трансфузии препаратов донорской крови (Tönz M et al., 1995). Это, вероятно, объясняется более выраженной активацией тромбоцитов, эндотелиальной дисфункцией, ведущей к более глубоким изменениям гемостаза (Speziale G et al., 2000). При использовании нормотермического искусственного кровообращения у пациентов с ишемической болезнью сердца объем кровопотери достоверно не отличается от гипотермического (Gaudino M et al., 2002). Не отличался и общий объем трансфузии препаратов донорской крови в раннем послеоперационном периоде (Birdi I et al., 1997). Не было выявлено зависимости между температурой ИК и нарушением оксигенации в раннем послеоперационном периоде (Rasmussen BS et al., 2006). Результаты нашего исследования показали, что достоверных различий в величине послеоперационной кровопотери между группами выявлено не было. С одной стороны этот факт может быть объяснен тем, что в исследование были включены пациенты без исходных нарушений в системе гемостаза, которые могли усугубиться при операции в условиях искусственного кровообращения. С другой стороны, длительность искусственного

кровообращения в обеих группах в среднем не превышала двух часов, что является недостаточным для проявления грубых расстройств в системе свертывания крови.

Интересной находкой нашего исследования явился тот факт, что гипотермическое искусственное кровообращение способствовало достоверному снижению длительности искусственной вентиляции легких по сравнению с нормотермическим искусственным кровообращением.

Патогенез послеоперационной легочной дисфункции после кардиохирургических вмешательств является многофакторным (Clark SC., 2006). В большой степени, активация и секвестрация нейтрофилов является одной из основных причин дисфункции легких после операций в условиях искусственного кровообращения (Royston D., 1997). В многочисленных исследованиях не было выявлено зависимости между температурным уровнем перфузии и воспалительным ответом (Birdi I et al., 1999), содержанием внесосудистой жидкости в легких (Honore PM et al., 2001) и функцией легких после операций реваскуляризации миокарда (Rasmussen BS et al., 2006; Birdi I et al., 1996). К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют данные об интенсивности системного воспалительного ответа у пациентов с приобретенными пороками сердца, оперированными в условиях различных температурных уровней.

Установлено, что продленная вентиляция легких может способствовать повреждению сурфактанта при операциях в условиях искусственного кровообращения (Ellison LT et al., 1967). Степень повреждения сурфактанта, в свою очередь, достоверно коррелирует с тяжестью поражения дыхательной функции (Yang Y et al., 2006). Ряд экспериментальных исследований показали, что гипотермия может защищать легких взрослых животных от острого повреждения легких на фоне введения эндотоксина (Hong SB et al., 2005; Chin JY et al., 2007). Тем не менее, более низкая длительность искусственной вентиляции легких не способствовала сокращению сроков

пребывания в реанимации у больных, оперированных в условиях гипотермического искусственного кровообращения.

Наше исследование не лишено ряда ограничений. Во-первых, мы не изучали температуру миокарда во время выполнения основного этапа операции. Мы посчитали это нецелесообразным, поскольку было показано, что периодичность подачи кардиopleгии в зависимости от температуры миокарда не позволяет избежать появления ишемии ткани и не обеспечивает достаточную защиту сердца (Dearani JA et al., 2001). Во-вторых, мы не определяли содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В-третьих, мы исследовали только поверхностную гипотермию, которая широко используется в кардиохирургии (Rasmussen BS et al., 2006; Nonogre PM et al., 2001). Ряд исследований показало отсутствие каких-либо преимуществ более глубоких уровней гипотермии по сравнению с поверхностной при операциях реваскуляризации миокарда (Provenchere S et al., 2006; Birdi I et al., 1999). В связи с тем, что мы не изучали механизмы послеоперационной дисфункции легких, включая легочный газообмен, содержание внесосудистой жидкости в легких, мы не можем говорить об истинной причине увеличения сроков искусственной вентиляции легких в нормотермической группе. Кроме того, количество пациентов в группах недостаточно для однозначного заключения о безопасности нормотермического искусственного кровообращения в плане развития неврологических осложнений. В наше исследование мы не включали экстренные операции, где гипотермия теоретически могла оказать защитное действие.

Таким образом, как показали результаты нашего исследования, нормотермическое искусственное кровообращение не уступает по клинической эффективности и безопасности гипотермической перфузии в хирургии неосложненных приобретенных пороков сердца. Тем не менее, использование гипотермического искусственного кровообращения

способствует более надежной защите миокарда у пациентов с гипертрофией левого желудочка в связи с особенностями его метаболизма. Во всех остальных случаях нормотермической перфузии следует отдавать предпочтение.

## ВЫВОДЫ

1) Проведение гипотермического искусственного кровообращения у пациентов с приобретенными пороками сердца не сопровождается достоверным снижением концентрации тропонина I в послеоперационном периоде по сравнению с нормотермическим искусственным кровообращением. При проведении субгруппового анализа было выявлено, что у больных с изолированным аортальным стенозом концентрация тропонина I через 6 часов после операции была достоверно ниже в группе гипотермического искусственного кровообращения по сравнению с нормотермией (4,84 и 14,56 нг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ).

2) Степень увеличения послеоперационного уровня NT-proBNP не зависит от температурного режима перфузии. Плазменная концентрация NT-proBNP в первые сутки после операции, возраст, ХОБЛ, максимальный класс ХСН, длительность ИВЛ, эпизоды ФП в послеоперационном периоде, являются независимыми предикторами продленной госпитализации.

3) Статистически значимых различий в показателях кислотно-основного состояния у пациентов, оперированных в условиях нормотермического и гипотермического искусственного кровообращения, выявлено не было. Динамика изменений показателей кислотно-основного состояния на этапах операционного и послеоперационного периодов в двух группах носила сходный характер.

4) Анализ клинического течения послеоперационного периода показал отсутствие достоверных различий в частоте серьезных осложнений между группами гипотермического и нормотермического искусственного кровообращения. Длительность ИВЛ была достоверно выше при нормотермической перфузии, чем при гипотермической ( $9,5 \pm 7,3$  и  $7,4 \pm 3,8$  часов соответственно,  $p = 0,016$ ), что, однако, не оказывало влияния на длительность пребывания в реанимации и продолжительность госпитализации.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) При выполнении кардиохирургических оперативных вмешательств у взрослых пациентов с приобретёнными пороками сердца следует применять нормотермический режим искусственного кровообращения (36-37 °С).
- 2) При выполнении кардиохирургических вмешательств у взрослых пациентов с изолированным стенозом аортального клапана следует применять гипотермический режим искусственного кровообращения (31-32°С).
- 3) С целью выявления группы пациентов с высоким риском продленной госпитализации необходимо определение маркера сердечной недостаточности NT-proBNP на первые сутки после операции, концентрация которого (>183 пг/мл), является достоверным предиктором данного осложнения.
- 4) С целью достижения оптимальной кардиопротекции дозировка Кустодиола должна составлять 20 мл/кг массы тела. Повторное введение Кустодиола в дозировке 10 мл/кг показано при длительности окклюзии аорты более 120 минут.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

## Отечественная:

1. Демонстрация прибора для переживающих органов на II Всероссийском съезде патологов / С.С. Брюхоненко // Клинич. мед.-1926.-№ 2(42).-С.78.
2. Академик Амосов Н.М. и его школа / Г.В. Кнышов // Анналы хирургии.-1996.-№ 4.-С.4-6.
3. Состояние гормональной регуляции при кардиохирургических операциях в условиях «сухого» сердца / Е.Е. Литасова, А.Н. Малыгина, И.И. Евнина [и соавт.] // Анестезиология и реаниматология.-1994.-№2.-С.50-53.
4. Normothermic cardiopulmonary bypass increase cerebral tissue oxygenation during valve surgery: a single-center, randomized trial / AI Lenkin, VI Zaharov, PI Lenkin [et al.] // Interact Cardiovasc Thorac Surg.-2013.-Vol.16,№5.-P.595-601.
5. Methylprednisolone use is associated with endothelial cell activation following cardiac surgery / VV Lomivorotov, SM Efremov, AP Kalinichenko [et al.] // Heart. Lung Circ. 2013.-Vol.22,№1.-P.25-30.
6. Выбор температурного режима искусственного кровообращения при протезировании аортального клапана / Ю.Н. Петрищев, А.Л. Левит // Анестезиология и реаниматология.-2007.-№3.-С.36-38.
7. Повреждение лёгких активными формами кислорода при хирургической патологии (Обзор литературы) / Е.Б. Петухов, Л.А. Головина, И.Ю. Лапшина // Вестн. интенсив. терапии.-1994.-№2.-С.24-29.
8. Влияние анестетиков на динамику окислительного стресса у пациентов высокого анестезиологического риска в послеоперационном периоде коронарного шунтирования / М.В. Чумаков, А.А. Ефремов, Н.Ю. Зверева [и соавт.] // Анестезиология и реаниматология.-2008.- №4.С. 5-8.



## Зарубежная:

9. Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation / I Adatia, C Lillehei, JH Arnold // *The Ann. Thorac. Surg.*-1994.-Vol.57, №5.-P.1311-1318.
10. Presence of circulating endotoxins during cardiac operations / LW Andersen, L Baek, H Degn [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1987.-Vol.91,№1.-P.115-119.
11. Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass / LW Andersen, L Landow, L Baek [et al.] // *Crit. Care Med.*-1993.-Vol.21,№2.-P.210-217.
12. Hemofiltration modifies complement activation after extracorporeal circulation in infants / S Andreasson, S Göthberg, H Berggren [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1993.-Vol.56, №6.-P.1515-1517.
13. Characteristics of chronic left ventricular hypertrophy induced by subcoronary valvular aortic stenosis, II: response to ischemia / DE Attrian, RN Jones, WD Currie [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1981.-Vol.81.-P.389-395.
14. Regional myocardial blood flow during exercise in dogs with chronic left ventricular hypertrophy / RJ Bache, TR Vrobel, WS Ring [et al.] // *Circ. Res.*-1981.-Vol.48.-P.76-87.
15. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery / T Baehner, O Boehm, C Probst [et al.] // *Anaesthesist.*-2012.-Vol.61,№10.-P.846-856.
16. Randomized placebo-controlled double-blind study of three aprotinin regimens in primary cardiac surgery / CR Bailey, AA Kelleher, AK Wielogorski // *Br. J. Surg.*-1994.-Vol.81,№71.-P.969-973.
17. Modulation of oxygen-free radicals from human leukocytes during halothane- and enflurane- induced general anesthesia / J Barth, W Petermann, P Entzian [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.*-1987.-Vol.3,№8.-P.740-743.
18. General hypothermia for experimental intracardiac surgery: The use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill, and radio-

- frequency rewarming in general hypothermia / WG Bigelow, JC Callaghan, JA Hopps // *Ann. Surg.*-1950.-Vol.132.-P.531-539.
19. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass / I Birdi, M Caputo, M Underwood, AJ Bryan [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.*-1999.-Vol.116.-P.540-545.
  20. Influence of normothermic systemic perfusion temperature on cold myocardial protection during coronary artery bypass surgery / I Birdi, M Caputo, M Underwood [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg.*-1999.-Vol.7,№3.-P.369-374.
  21. Effects of cardiopulmonary bypass temperature on pulmonary gas exchange after coronary artery operations / I Birdi, IA Rezagui, MB Izzat [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1996.-Vol.61,№1.-P.118-123.
  22. Influence of normothermic systemic perfusion during coronary artery bypass operations: a randomized prospective study / I Birdi, I Rezagui, MB Izzat [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1997.-Vol.114,№3.-P.475-481.
  23. The control of aldosterone secretion / JR Blair-West, JP Coghlan, DA Denton [et al.] // *Recent Prog. Horm. Res.*-1963.-Vol.19.-P.311-383.
  24. Two thousand eight focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology, Am. Heart Assoc. Task Force on Pract. Guidelines (Writ. Commit. to revise the 1998 guidelines for the management of with valvular heart disease). Endorsed by the Soc. of Cardiovasc. Anesthesiolog. / RO Bonow, BA Carabello, K Chatterjee [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*-2008.-Vol.52,№13.-P. e 1-142.
  25. Two thousand eight focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology, Am. Heart Association Task Force on Pract. Guidelines (Writ. Commit. to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Soc. of Cardiovasc. Anesthesiolog. Soc. for Cardiovasc. Angiography and Interventions, and Soc. of

- Thorac. Surg. / RO Bonow, BA Carabello, K Chatterjee [et al.] // Circulation.-2008.-Vol.118,№15.-P. e 523-661.
26. Effects of sustained mild hypothermia on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind study / M Boodhwani, F Rubens, D Wozny et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-2007.-Vol.134,№6.-P.1443-1450.
27. Effects of sustained mild hypothermia on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind study / M Boodhwani, F Rubens, D Wozny [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-2007.-Vol. 134,№6.-P.1443-1450;discus. 1451-1452.
28. Effects of mild hypothermia and rewarming on renal function after coronary artery bypass grafting / M Boodhwani, F Rubens, D Wozny [et al.] // Ann. Thorac. Surg.-2009.-Vol.87,№2.-P.489-495.
29. Heparin-coated circuits reduce activation of granulocytes during cardiopulmonary bypass. A clinical study / J Borowiec, S Thelin, L Bagge [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1992.-Vol.104, №3.-P.642-647.
30. One single dose of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution gives equally good myocardial protection in elective mitral valve surgery as repetitive cold cardioplegia: a prospective randomized study / B Braathen, A Jeppsson, H Schersten [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-2011.-Vol.141.-P.995-1001.
31. The effects of hypothermia on renal function and haemodynamics in the rat / M Broman, O Källskog //Acta Physiol. Scand.-1995.-Vol.153,№2.-P.179-184.
32. Short-term neuropsychologic differences after normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass / D Buschbeck, FC Riess, B Dobritzsch [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1998.-Vol.116,№2.-P.350-353.
33. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain / R Busto, MY Globus, WD Dietrich [et al.] // Stroke.-1989.-Vol.20,№7.-P.904-910.
34. Influence of cytomatrix proteins on water and on ions in cells / IL Cameron, GD Fullerton, NK Smith // Scan. Microsc. Int.-1988.-Vol.2,№1.-P.275-288.

35. Principles of clinical hypothermia / DE Cameron, TJ Gardner // *Cardiac surg.: state of the art reviews.*-1988.-Vol.2.-P.13-25.
36. Influence of hypothermia on right atrial cardiomyocyte apoptosis in patients undergoing aortic valve replacement / E Castedo, R Castejon, E Monguio [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.*-2007.-Vo;.2.-P.7.
37. Cardiovascular effects of protamine sulfate / NC Cavarocchi // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1985.-Vol.90,№2.-P.312.
38. Pulmonary effects of methylprednisolone in patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation / MA Chaney, MP Nikolov, D Blakeman [et al.] // *Anesth. Analg. J.*-1998.-Vol.87,№1.P.27-33.
39. Hemodynamic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac operation and early extubation / MA Chaney, MP Nikolov, BP Blakeman [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1999.-Vol.67,№4.-P.1006-1011.
40. Plasma endothelin levels and surgically correctable pulmonary hypertension / H Chang, GJ Wu, SM Wang [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1993.-Vol.55,№2.-P.450-458.
41. Normothermic cardiopulmonary bypass & post-operative blood loss / S Chauhan, R Gaurishankar, SK Choudhary [et al.] // *Indian J. Med. Res.*-1998.-Vol.108.-P.66-70.
42. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins / DE Chenoweth, SW Cooper, TE Hugi [et al.] // *N. Eng. J. Med.*-1981.-Vol.26.-№304(9).-P.497-503.
43. The effects of hypothermia on endotoxin-primed lung / JY Chin, Y Koh, MJ Kim [et al.] // *Anesth. Analg. J.*-2007.-Vol.104.-P.1171-1178.
44. A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery / GT Christakis, JP Koch, KA Deemar [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1992.-Vol.54,№3.-P.449-457;discus.P.457-459.
45. The effects of sevoflurane on systemic and pulmonary inflammatory responses after cardiopulmonary bypass / EJ Cho, JH Yoon, SJ Hong [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*-2009.-Vo;.,23,№6.-P.639-645.

46. Comparison of 12, 24 and 48 h of systemic hypothermia on outcome after permanent focal ischemia in rat / DL Clark, M Penner, IM Orellana-Jordan [et al.] // *Exp. Neurol.*-2008.-Vol.212.-P.386-392.
47. Lung injury after cardiopulmonary bypass / SC Clark // *Perfusion.*-Vol.21.-P.225-228.
48. Intraoperative myocardial protection: current trends and future perspectives / G Cohen, MA Borger, RD Weisel [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1999.-Vol.68,№5.-P.1995-2001.
49. Changing temperature management for cardiopulmonary bypass / DJ Cook // *Anesth. Analg.*-1999.-Vol.88,№6.-P.1254-1271.
50. A prospective, randomized comparison of cerebral venous oxygen saturation during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass / DJ Cook, WC Oliver, TA Orszulak [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1994.-Vol.107,№4.-P.1020-1028;discus.1028-1029.
51. The circulation in hypothermia / KE Cooper // *Br. Med. Bull.: Oxf. J. (Med. Health).*-1961.-Vol.17.-P.48-51.
52. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations / J Cremer, M Martin, H Redl [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1996.-Vol.61,№6.-P.1714-1720.
53. N-Terminal B-Natriuretic peptide after coronary artery bypass graft surgery / G Crescenzi, G Landoni, E Bignami [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*-2009.-Vol.23.-P.147-150.
54. Platelet-leukocyte plasmapheresis attenuates the deleterious effects of cardiopulmonary bypass / GG Davies, DG Wells, TM Mabee [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1992.-Vol.53,№2.-P.274-277.
55. *Cardiopulmonary bypass, principles and practice.*-3.-ed. / LK Davies; e.d. JP Gravlee; Philadelphia: Lippicott. 2008 -410p.
56. Role of myocardial temperature measurement in monitoring the adequacy of myocardial protection during cardiac surgery / JA Dearani, TC Axford, MA Patel [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-2001.-Vol.72,№6.-P.2235-2243.

57. Calcium-independent nitric oxide synthase activity in human lung after cardiopulmonary bypass / R Delgado, A Rojas, LA Glaria [et al.] // *Thorax*.-1995.-Vol.50,№4.-P.403-404.
58. Troponin I release after CABG surgery using two different strategies of myocardial protection and systemic perfusion / R De Paulis, A Penta De Peppo, L Colagrande [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg.*-2002.-Vo.;43,№ 2.-P.153-159.
59. Effect of pre-bypass methylprednisolone on post-operative renal function following correction of atrial septal defect under cardiopulmonary bypass / S Dhar, Z Rahman, K Hasan [et al.] // *Mymensingh Med. J.*-2012.-Vol.2,№1.-P.72-79.
60. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults / JM Dielman, J van Paassen, D van Dijk [et al.] // *Cochrane Database Systemat. Rev.*-2011.-Vol.5.-C.D005566.doi;pub3.
61. Cerebral protection for aortic arch surgery: deep hypothermia / G Di Luozzo, RB Griep // *Seminars in Thorac. and Cardiovasc. Surg.*-2012.-Vol.24,№2.-P.127-130.
62. Elective cardiac arrest / B Dreyer, DG Melrose, HH Bentall [et al.] // *Lancet*.-1955.-Vol.2,№269(6879).-P.21-22.
63. Pulsatile compared with nonpulsatile perfusion using a centrifugal pump for cardiopulmonary bypass during coronary artery bypass grafting. Effects on systemic haemodynamics, oxygenation, and inflammatory response parameters / JJ Driessen, H Dhaese, G Fransen [et al.] // *Perfusion*.-1995.-Vol.10,№1.-P.1-12.
64. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass / SW Downing, LH Jr Edmunds // *Ann. Thorac. Surg.*-1992.-Vol.10,№1.-P.3-12.
65. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1 / J Dupuis, DJ Stewart, P Cernacek [et al.] // *Circulation*.-1996.-Vol.94,№1.-P-1578-1584.
66. Evidence of cardiac inflammation after open heart operations / SA Elgebaly, SL Houser, AF el Kerm [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1994.-Vol.57,№2.-P.391-396.
67. Effect of intravenous N-acetylcysteine on outcomes after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / I El-

- Hamamsy, LM Stevens, M Carrier [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-2007.-Vol.133,№1.-P.7-12.
68. Pulmonary compliance following open-heart surgery and its relationship to ventilation and gas exchange / LT Ellison, JF 3<sup>rd</sup> Duke, RG Ellison // Circulation.-1967.-№35.-P.1217-1225.
69. L-arginine reduces endothelial inflammation and myocardial stunning during ischemia/reperfusion / DT Engelman, M Watanabe, N Maulik [et al.] // Ann. Thorac. Surg.-1995.-Vol.60,№5.-P.1275-1281.
70. What is the best perfusion temperature for coronary revascularization? / RM Engelman, AB Pleet, JA Rousou [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1996.-Vol.112,№1.-P.1622-1632;discus.1632-1633.
71. Prostacyclin in cardiopulmonary bypass operations / A Faichney, KG Davidson, DJ Wheatley [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1982.-Vol.84,№4.-P.601-608.
72. The prognostic value of B-Type Natriuretic Peptide after cardiac surgery: A comparative study between coronary artery bypass graft surgery and aortic valve replacement / JL Fellahi, G Daccache, Y Makroum [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.-2012.-Vol.26.-P.624-630.
73. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? / D Fergusson, KC Glass, B Hutton [et al.] // Clin. Trials.-2005.-Vol.2,№3.-P.218-229;discus.229-232.
74. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery / DA Fergusson, PC Hébert, CD Mazer [et al.] // N. Eng. J. Med.-2008.-Vol.358,№22.-P.2319-2331.
75. The antioxidant N-acetylcysteine preserves myocardial function and diminishes oxidative stress after cardioplegic arrest / UM Fischer, CS Jr Cox, SJ Allen [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-2003.-Vol.126,№5.-P.1483-1488.
76. Effects of methylprednisolone on complement activation and leukocyte counts during cardiopulmonary bypass / E Fosse, TE Mollnes, A Osterud [et al.] // Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1987.-Vol.21,№3.-P.255-261.

77. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass on early graft function after single lung allotransplantation: evaluation of a heparin-coated bypass circuit / NA Francalancia, R Aeba, SA Yousem [et al.] // J. Heart Lung Transplant.-1994.-Vol.13,№3.-P.498-507.
78. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass / B Frering, I Philip, M Dehoux [et al.] //J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1994.-Vol.108,№4.-P.636-641.
79. Altered beta-adrenergic and cholinergic pulmonary vascular responses after total cardiopulmonary bypass / M Friedman, SY Wang, GL Stahl [et al.] // J. Appl. Physiol. (1985).-1995.-Vol.79,№6.-P.1998-2006.
80. Neutrophil leukotriene generation increases after cardiopulmonary bypass / D Gadaleta, AL Fahey, M Verma [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1994.-Vol.108,№4.-P.642-647.
81. Pulmonary failure and the production of leukotrienes / D Gadaleta, JM Davis // J. Am. Coll. Surg.-1994.-Vol.178,№3.-P.309-319.
82. Leukotriene generation and pulmonary dysfunction following aortic cross clamp in humans / D Gadaleta, GA Fantini, MF Silane [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci.-1994.-Vol.723,№17.-P.470-472.
83. Normothermia does not improve postoperative hemostasis nor does it reduce inflammatory activation in patients undergoing primary isolated coronary artery bypass / M Gaudino, R Zamparelli, F Andreotti [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-2002.-Vol.123,№6.-P.1092-1100.
84. The closure of interventricular septal defects in dogs during open cardiectomy with the maintenance of the cardiorespiratory functions by a pump-oxygenator / JH Jr Gibbon, BJ Miller, AR Dobell [et al.] // J. Thorac. Surg.-1954.-Vol.28,№3.-P.235-240.
85. Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: a study in the complement-deficient dog / AM Gillinov, JM Redmond, JA Winkelstein [et al.] // Ann. Thorac. Surg.-1994.-Vol.57,№2.-P.345-352.



86. The effects of deep hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral blood flow in infants and children / WJ Greeley, RM Underleider, LR Smith [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1989.-Vol.97,№5.-P.737-745.
87. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery / AM Grigore, J Mathew, HP Grocott [et al.] // Anesthesiology.-2001.-Vol.95,№5.-P.1110-1119.
88. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery / AM Grigore, HP Grocott, JP Mathew [et al.] // Anesth. Analg. J.-2002.-Vol.94,№1.-P.4-10.
89. Normothermic cardiopulmonary bypass is beneficial for cognitive brain function after coronary artery bypass grafting—a prospective randomized trial / M Grimm, M Czerny, H Baumer [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg.-2000.-Vol.18,№3.-P.270-275.
90. Perioperative Genetics and Safety Outcomes Study (PEGASUS) Investigative Team. Genetic polymorphisms and the risk of stroke after cardiac surgery / HP Grott, WD White , RW Morris [et al.] // Stroke.-2005.-№36.-P.1854-1858.
91. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis / KM Ho, JA Tan // Circulation.-2009.-Vol.14,№119(14).-P.1853-1856.
92. Benefits and risks of maintaining normothermia during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery: a systematic review / KM Ho, JA Tan // Cardiovasc. Therapeut.-2011.-Vol.29,№4.-P.260-269.
93. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis / KK Haga, KL McClymont, SClarke [et al.] // J. Cardiothorac. Surg.-2011.-Vol.10,№6.-P.3.
94. The effects of two rewarming strategies on heat balance and metabolism after coronary artery bypass surgery with moderate hypothermia / R Hanhela, A

- Mustonen, I Korhonen [et al.] // Acta Anaesth. Scand.-1999.-Vol.43,№10.-P.979-988.
95. Myocardial protection during aortic valve replacement: normothermia versus hypothermia / M Haraphongse, RS Fraser, RE Rossall [et al.] // Can. J. Surg.-1978.-Vol.21,№2.-P.101-103.
96. Platelet kinetics during deep hypothermia / Hessel EA 2-nd, G Schmer, DH Dillard [et al.] // J. Surg. Res.-1980.-Vol.28,№1.-P.23-34.
97. Whole-body oxygen consumption during low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass / RF Hickey, PF Hoar // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1983.-Vol.86,№6.-P.903-906.
98. Glucocorticoid reduction of bronchial epithelial inflammation during cardiopulmonary bypass / GE Hill, S Snider, TA Galbraith [et al.] // Am. J. Respiratory and Critical Care Med.-1995.-Vol.152,№6,Pt1.-P.1791-1795.
99. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery / CW Hogue, SF Murphy, KB Schechtman [et al.] // Circulation.-1999.-Vol.100,№6.-P.642-647.
100. Induced hypothermia as a new approach to lung rest for the acutely injured lung / SB Hong, Y Koh, IC Lee [et al.] // Crit. Care Med.-2005.-Vol.33.-P.2049-2055.
101. Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial / PM Honore, LM Jacquet, RJ Beale [et al.] // Crit. Care Med.-2001.-Vol.29.-P.1903-1909.
102. Glucose-insulin-potassium reduces the incidence of low cardiac output episodes after aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with left ventricular hypertrophy: results from the Hypertrophy, Insulin, Glucose, and Electrolytes (HINGE) trial / HJ Howell, H Ashrafian, NE Drury [et al.] // Circulation.-2001.-Vol.123,№2.-P.170-177.
103. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery / R Hutfless, R Kazanegra, M Madani [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.-2004.-Vol.43.-P.1873-1879.

104. Perioperative thermoregulation and temperature monitoring / SR Insler, DI Sessler // *Anesth. Clin.*-2006.-Vol.24,№4.-P.823-837.
105. Elevated levels of plasma endothelin-1 in young patients with pulmonary hypertension caused by congenital heart disease are decreased after successful surgical repair / S Ishikawa, T Miyauchi, S Sakai [et al.] // *J.Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1995.-Vol.110,№1.-P.271-273.
106. Reoperation and the centrifugal pump? / H Jakob, G Hafner, S Iversen [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*-1992.-Vol.6.-suppl.1.-P.59-63.
107. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass / N Jansen, W van Oeveren, YJ Gu [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1992.-Vol.54,№4.-P.744-748.
108. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery / T Kawamura, M Kadosaki, N Nara [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*-2006.-Vol.20,№4.-P.503-508.
109. Clinical efficacy of leukofiltration on cardiopulmonary bypass related inflammatory response: Fact or Foe? / D Kilic, S Gunaydin, U Kisa [et al.] // *J. Inflammation Res.*-2009.-Vol.58,№6.-P.292-297.
110. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state / JK Kirklin, DE Chenoweth, DC Naftel [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1986.-Vol.41,№2.-P.193-199.
111. The science of cardiac surgery / JW Kirklin // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*-1990.-Vol.4,№2.-P.63-71.
112. Hypothermia, circulatory arrest and cardiopulmonary bypass / JW Kirklin, Barratt-BG Boyes eds. // *Cardiac surgery.*-2<sup>nd</sup> ed.-New York: Churchill Livingstone,1993.-P.61-127.
113. Hypothermic bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta / NT Kouchoukos, BB Daily, CK Rokkas [et al.] // *The Ann. Thorac. Surg.*-1995.-Vol.60,№1.-P.61-76;discus.76-77.

114. Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system / C Kowalski, S Zahler, BF Becker // *Anesthesiology*.-1997.-Vol.86,№1.-P.188-195.
115. Glucose-insulin interactions during cardiopulmonary bypass / JR Kuntschen, PM Galletti, C Hahn // *J. Cardiovasc. Surg.*-1986.-Vol.91.-P.451-459.
116. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators / A Laupacis, D Fergusson // *Anesth. Analg. J.*-1997.-Vol.85,№6.-P.1258-1267.
117. Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass / JJ Lehot, H Piriz, J Villard [et al.] // *Chest*.-1992.-Vol.102,№1.-P.106-111.
118. Natriuretic peptides / ER Levin, DG Gardner, WK Samson // *N. Eng. J. Med.*-1998.-Vol.339.-P.321-328.
119. Plasma vasopressin levels and urinary sodium excretion during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow / FH Levine, DM Philbin, K Kono [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1981.-Vol.32,№1.-P.63-67.
120. Heparin and protamine stimulate the production of nitric oxide / JM Li, H Hajarizadeh, CA La Rosa [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg.*-1996.-Vol.37,№5.-P.445-452.
121. Cardiopulmonary and systemic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac surgery / OJ Liakopoulos, JD Schmitto, S Kazmaier [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-2007.-Vol.84,№1.-P.110-118;discus.118-119.
122. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk / J Litmathe, U Boeken, G Bohlen [et al.] // *Hellenic J. Cardiology*.-2011.-Vol.52,№6.-P.493-500.
123. The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery-A meta-analysis / GA Lurati Buse, MT Koller, M Grapow [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*-2010.-Vol.32,№2.-P.399-406.

124. In-line leukocyte filtration during bypass. Clinical results from a randomized prospective trial / RM Lust, AP Bode, L Yang [et al.] // ASAIO J.-1996.-Vol.42,№5.-P.M819-822.
125. Pyruvate dehydrogenase and the regulation of glucose oxidation in hypertrophied rat hearts / CP Lydell, A Chan, RB Wambolt [et al.] // Cardiovasc. Res.-2002.-Vol.53.-P.841–851.
126. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure / AS Maisel, P Krishnaswamy, RM Nowak[et al.] // N. En. J. Med.-2002.-Vol.347.-P.161-167.
127. Intracellular pH in cold-blooded vertebrates as a function of body temperature / A Malan, TL Wilson, RB Reeves // Respiratory Physiology.-1976.-Vol.28,№1.-P.29-47.
128. Pathophysiology of accidental hypothermia / ML Mallet // QJM: An Int. J. Med.-2002.-Vol.95,№2.-P.775-785.
129. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery / DT Mangano, IC Tudor, C Dietzel // N. Eng. J. Med.-2006.-Vol.26,№354(4).-P.
130. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass operations: the effect of temperature and pulsatility / RT Mathie, SK Ohri, JJ Batten [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1997.-Vol.114,№2.-P.292-293.
131. Cerebral metabolism and circulatory arrest: Effects of duration and strategies for protection / JR Mault, S Ohtake, ME Klingensmith [et al.] // Ann. Thorac. Surg.-1993.-Vol.55,№1.-P.57-64.
132. Synergistic immunosuppression caused by high-dose methylprednisolone and cardiopulmonary bypass / H Mayumi, QW Zhang, A Nakashima [et al.] // Ann. Thorac. Surg.-1997.-Vol.63,№1.-P.129-137.
133. Platelet activation in warm and cold heart surgery / CD Mazer, A Hornstein, J Freedman // Ann. Thorac. Surg.-1995.-Vol.59,№6.-P.1481-1486.
134. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury / JM McCord // N. Eng. J. Med.-1985.-Vol.17,№312(3).-P.159-163.

135. Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction / RF McLean, BI Wong, CD Naylor [et al.] // *Circulation*.-1994.-Vol.90,5 Pt. 2.-P.II 250-255.
136. Anesthetic problems in cardiac surgery in children / WO McQuiston // *Anesthesiology*.-1949.-№10.-P.590-600.
137. Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions? / P Menasché, J Peynet, J Larivière [et al.] // *Circulation*.-1994.-Vol.90,5 Pt. 2.-P.II 275-279.
138. Oxidized low-density lipoproteins facilitate leukocyte adhesion to aortic intima without affecting endothelium-dependent relaxation. Role of P-selectin / A Mehta, B Yang, S Khan [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis Vasc. Biol*.-1995.-Vol.15,№11.-P.2076-2083.
139. Reduction of nitric oxide synthase activity in human neutrophils by oxidized low-density lipoproteins. Reversal of the effect of oxidized low-density lipoproteins by high-density lipoproteins and L-arginine / JL Mehta, JL Bryant, P Mehta // *Biochemical Pharmacology*.-1995.-Vol.12,№50(8).-P.1181-1185.
140. Implications of increased left ventricular mass index on in-hospital outcomes in patients undergoing aortic valve surgery / RH Mehta, D Ruckman, S Das [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*.-2001.-Vol.122.-P.919-928.
141. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass / AB Millar, L Armstrong, J van der Linden [et al.] // *Ann. Thorac/ Surg*.-1993.Vol.56,№6.-P.1499-1502.
142. Effects of temperature on phrenic nerve and diaphragmatic function during cardiac surgery / GH Mills, ZP Khan, J Moxham [et al.] // *Br. J. Anaesth*.-1997.-Vol.79,№6.-P.726-732.
143. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells / H Mitsuhashi, R Shimizu, NN Yokoyama // *Int. J. Immunopharmacol*.-1995.-Vol.17,№6.-P.529-534.

144. Predictors of cardiac troponin release after mitral valve surgery / F Monaco, G Landoni, C Biselli [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*-2010.-Vol.24,№6.-P.931-938.
145. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution / FD Jr Moore, KG Warner, S Assousa [et al.] // *Ann. Surg.*-1988.-Vol.208,№1.-P.95-103.
146. *Cardiopulmonary bypass. Principles and Techniques of Extracorporeal Circulation* / CT Mora // New York: Springer-Verlag,1995.-580 p.
147. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization / CT Mora, MB Henson, WS Weintraub [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1996.-Vol.112,№2.-P.514-522.
148. A pulmonary mock circulation model for a better understanding of protamine reversal of heparin / M Morea, R DePaulis, SF Mohammad [et al.] // *ASAIO.*-1988.-Vol.34,№3.-P.367-370.
149. Effects of corticosteroids on the circulation in shock: experimental and clinical results / GJ Motsay, A Alho, T Jaeger [et al.] // *Federation proceedings.*-1970.-Vol.29,№6.-P.1861-1873.
150. Anesthetic myocardial protection with sevoflurane / ND Nader, CM Li, WZ Khadra [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*-2004.-Vol.18,№3.-P.269-274.
151. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: A randomized trial / HJ Nathan, GA Wells, JL Munson [et al.] // *Circulation.*-2001.-Vol.18,№104.-№12.-Suppl 1.-P.I85-I91.
152. Aprotinin in primary cardiac surgery: operative outcome of propensity score-matched study / DL Ngaage, AR Cale, ME Cowen [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-2008.-Vol.85,№4.-P.1195-1202.
153. Hypothermia preserves function and signaling for mitochondrial biogenesis during subsequent ischemia in isolated rabbit heart / XH Ning, CS Xu, YC Song[et al.] // *Heart Circ. Physiol.*-1998.-Vol.274,№3.-P.786-793.

154. B-Type natriuretic peptide as a predictor of postoperative heart failure after aortic valve replacement / S Nozohoor, J Nilsson, C Lührs [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*-2009.-Vol.23,№2.-P.161-165.
155. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate / NA Nussmeier, C Arlund, S Slogoff // *Anesthesiology.*-1986.-Vo;.64,№2.-P.165-170.
156. Normothermia has beneficial effects in cardiopulmonary bypass attenuating inflammatory reactions / T Ohata, Y Sawa, K Kadoba [et al.] // *ASAIO J.*-1995.-Vol.41,№3.-P,M288-291.
157. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability / SK Ohri, I Bjarnason, V Pathi [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1993.-Vol.55,№5.-P.1080-1086.
158. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis: a high risk subgroup indentified by preoperative wall thickness / DA Orsinelli, GP Aurigemma, S Batista [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*-1993.-Vol.15,№22(6).-P.1679-1683.
159. Increased circulating bradykinin during hypothermia and cardiopulmonary bypass in children / LM Pang, SA Stalcup, JS Lipset // *Circulation.*-1979.-Vol.60,№7.-P.1503-1507.
160. Normothermic versus hypothermic perfusion during cardiopulmonary bypass. A randomized study on 132 patients / E Parodi, A Lijoi, F Scarano [et al.] // *Minerva Cardioangiol.*-2000.-Vol.48№2.-P.435-440.
161. Pro/Anti-inflammatory cytokine imbalance in posts ischemic left ventricular remodeling / AL Pasqui, Di Renzo, S Maffei [et al.] // *Mediators Inflamm.*-2010.-№974694.(Epub 2010 May 9).
162. Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovasc. Angiography and Interventions, Society of Thorac. Surg., Am. Ass. for Thorac. Surg., Am. Heart Association, and the Am. Soc. of Nucl. Card.: Endorsed by the Am. Soc. of Echocardiography, the Heart Failure Society



of Am., and the Society of Cardiovasc. Comp. Tomography. Am. Coii. Cardiol. / MR Patel, GJ Dehmer, JW Hirshfeld [et al.] // Circulation.-2009.-Vol.119,№9.-P.1330-1352.

163. Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery / K Prasad, J Kalra, B Bharadwaj [et al.] // Am. Heart J.-1992.-Vol.123,№1.-P.37-45.
164. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: Association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality / S Provenchere, C Berroeta, C Reynaud [et al.] // Crit. Care Med.-2006.-Vol.34.-P.995-1000.
165. Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and post-operative organ damage / M Qing, JF Vasquez-Jimenez, B Klosterhalfen [et al.] // Shock.-2001.-Vol.15,№5.P.372-377.
166. Moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass increases intramyocardial synthesis of heat shock protein 72 / M Qing, JF Vazquez-Jimenez, K Schumacher [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-2002.-Vol.124,№4.-P.724-731.
167. Body temperature and acid-base regulation. (Review article) / H Rahn // Pneumonologie.-1974.-Vol.151,№2.-P.87-94.
168. Normothermic perfusion and lung function after cardiopulmonary bypass: effects in pulmonary risk patients / M Ranucci, G Soro, A Frigiola [et al.] // Perfusion.-1997.-Vol.12,№5.-P.309-315.
169. A prospective randomised study of continuous warm versus intermittent cold blood cardioplegia for coronary artery surgery: preliminary report / A Rashid, BM Fabri, M Jackson [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg.-1994.-Vol.8,№5.-P265-269.
170. Oxygenation within the first 120 h following coronary artery bypass grafting. Influence of systemic hypothermia (32 degrees C) or normothermia (36 degrees C) during the cardiopulmonary bypass: a randomized clinical trial / BS Rasmussen, J Sollid, SE Rees // Acta Anaesthesiol. Scand.-2006.-Vol.50,№1.-P.64-71.
171. Hypothermic cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children / I Rebeky // Butter Worth-heinemann.-1994.-Vol.3.-P. 50-66.

172. Nitric oxide: an overview / DA Radeberg, MS Chaet, RC Bass // *Am. J. Surg.*-1995.-Vol.170,№3.-P.292-303.
173. Effects of dopamine on porcine myocardial action potentials and contractions at 37 degrees C and 32 degrees C / R Roscher, P Arlock, T Sjoberg [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.*-2001.-Vol.45,№4.-P.421-426.
174. Aminoterminal B-type pro-natriuretic peptide as a marker of recovery after high-risk coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease and severe impaired left ventricular function / M Rothenburger, J Stypmann, C Bruch [et al.] // *J. Heart Lung Transplant.*-2006.-Vol.25.-P.596-602.
175. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage / SM Rothman, JW Olney // *Ann. Neurol.*-1986.-Vol.19,№2.-P.105-111.
176. The inflammatory response and extracorporeal circulation / D Royston // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*-1997.-Vol.11.-P.341-354.
177. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure / H Rushkoaho // *Endocr. Rev.*-2003.-Vol.24.-P.341-356.
178. Nitric oxide release during hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass / G Ruvolo, G Speziale, E Greco [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*-1995.-Vol.9,№11.-P.651-654.
179. Our European present / PW Serruys // *EuroIntervention.*-2009.-Vol.5,№3.-P.283.
180. Nitric oxide synthesis in cardiac myocytes and fibroblasts by inflammatory cytokines / Y Shindo, U Ikeda, F Ohkawa [et al.] // *Cardiovasc. Res.*-1995.-Vol.29,№6.-P.813-819.
181. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability / DG Sinclair, PL Haslam, GJ Quinlan [et al.] // *CHEST J.*-1995.-Vol.108,№3.-P.718-724.
182. Pretreatment with antioxidants and allopurinol diminishes cardiac onset events in coronary artery bypass grafting / T Sisto, H Paajanen, T Metsä-Ketelä [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1995.-Vol.59,№6.-P.1519-1523.

183. Metabolism of the heart and brain during hypothermic cardiopulmonary bypass / JA Swain, TJ McDonald Jr, RS Balaban [et al.] // Ann. Thorac. Surg.-1991.-Vol.51,№1.-P.105-109.
184. Role of perfusion pressure and flow in major organ dysfunction after cardiopulmonary bypass / S Slogoff, GJ Reul, AS Keats [et al.] // Ann. Thorac. Surg.-1990.-Vol.50,№6.-P.911-918.
185. Temperature effects and cooling / JH Southard // Clinical Ischemic Syndromes./ GB Zeienock, LG D'Aleey, JC Fantone [et al.]// St. Louis: CV Mosby.-1990.-P.303-325.
186. Effect of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cytokine production and platelet function / G Speziale, P Ferroni, G Ruvolo [et al.] // J. Cardiovasc. Surg.-2000.-Vol.41,№6.-P.819-827.
187. A prospective, randomized study of cardiopulmonary bypass temperature and blood transfusion / PE Stensrud, GA Nuttall, MA de Castro [et al.] // Ann. Thorac. Surg.-1999.-Vol.67,№3.-P.711-715.
188. A reappraisal of the microcirculation during general hypothermia / M Suzuki, I Penn // Surgery.-1965.-Vol.58,№6.-P.1049-1060.
189. Report of a substudy on warm versus cold cardiopulmonary bypass: changes in creatinine clearance / M Swaminathan, C East, B Phillips-Bute [et al.] // Ann. Thorac. Surg.-2001.-Vol.72,№5.-P.1603-1609.
190. Cardiac marker responses to coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping / S Takeda, K Nakanishi, H Ikezaki [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.-2002.-Vol.16,№4.-P.421-425.
191. Halothane inhibits the intraalveolar recruitment of neutrophils, lymphocytes, and macrophages in response to influenza virus infection in mice / AR Tait, BA Davidson, KJ Johnson [et al.] // Anesth. Analg. J.-1993.-Vol.76,№5.-P.1106-1113.
192. Gut mucosal ischemia during normothermic cardiopulmonary bypass results from blood flow redistribution and increased oxygen demand / W Tao, JB Zwischenberger, TT Nguyen [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.-1995.-Vol.110,№3.-P.819-828.

193. Circulating endothelin in cardiac operations: influence of blood pressure and endotoxin / H te Velthuis, PG Jansen, HM Oudermans van Straaten [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1996.-Vol.61,№3.-P.904-908.
194. The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass / SD Tennenberg, WW Bailey, LA Cotta [et al.] // *Surgery.*-1986.-Vol.100,№2.-P.134-142.
195. The Warm Heart Investigators. Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery / *Lancet.*-1994.-Vol.5,№343(8897).-P.559-563.
196. Morphometry of canine coronary arteries, arterioles, and capillaries during hypertension and left ventricular hypertrophy / RJ Tomanek, PJ Palmer, GL Peiffer [et al.] // *Circ. Res.*-1986.-Vol.58.-P.38-46.
197. Treatment of acute pulmonary hypertension with inhaled nitric oxide / M Tonz, LK von Segesser, J Schilling [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1994.-Vol.58,№4.-P.1031-1035.
198. Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial / M Tonz, T Mihaljevic, LK von Segesser [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1995.-Vol.59,№1.-P.137-143.
199. The impact of normothermia on the outcome of aortic valve surgery / R Tosson, D Buchwald, K Klak [et al.] // *Perfusion.*-2001.-Vol.16,№4.-P.319-324.
200. Induction of nitric oxide synthase gene by interleukin-1 beta in cultured rat cardiocytes / M Tsujino, Hirata, T Imai [et al.] // *Circulation.*-1994.-Vol.90,№1.-P.375-383.
201. Effects of hypothermia, hemodilution, and pump oxygenation on organ water content, blood flow and oxygen delivery, and renal function / JR Utley, C Wachtel, RB Cain [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-1981.-Vol.31,№2.-P.121-133.
202. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues / JR Utley // *J. Card. Surg.*-1990.-Vol.5,№3.-P.177-189.

203. Regulation of pulmonary vascular resistance by endogenous and exogenous nitric oxide / JR Van Camp, C Yian, FM Lupinetti // *Ann. Thorac. Surg.*-1994.-Vol.-58,№4.-P.1025-1029.
204. Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass / W Van Oeveren, MP Harder, KJ Roozendaal [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1990.-Vol.99,№5.-P.788-796;discus.796-797.
205. Moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass reduces myocardial cell damage and myocardial cell death related to cardiac surgery / JF Varquez-Jimenez, M Qing, B Hermanns [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*-2001.-Vol.38,№4.-P.1216-1223.
206. Nitric oxide donors improve gut function after prolonged hypothermic ischemia / D Villarreal, MB Grisham, DN Granger // *Transplantation.*-1995.-Vol.59,№5.-P.685-689.
207. Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion / YT Wachtfogel, U Kucich, CE Hack [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1993.-Vol.106,№1.-P.1-9;discus. 9-10.
208. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies / S Wan, JL Le Clerc, JL Vincent // *CHEST J.*-1997.-Vol.112,№3.-P.676-692.
209. A clinical study on the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass on the blood endotoxin levels / S Watarida, A Mori, M Onoe [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*-1994.-Vol.108,№4.-P.620-625.
210. Normovolemic modified ultrafiltration is associated with better preserved platelet function and less postoperative blood loss in patients undergoing complex cardiac surgery: a randomized and controlled study / CF Weber, C Jámbor, C Strasser [et al.]// *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*-2011.-Vol.141,№5.-P.1298-1304.
211. The sympathetic response to profound hypothermia and circulatory arrest in infants / M Wood, DG Shand, AJ Wood // *Can. J. Anesth.*-1980.-Vol.27,№2.-P.125-131.

212. Better protection of pulmonary surfactant integrity with deep hypothermia and circulatory arrest / Y Yang, J Cai, S Wang [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*-2006.-Vol.82.-P.131-136.
213. The effect of warm heart surgery on postoperative bleeding / TM Yau, S Carson, RD Weisel [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*-1992.-Vol.103,№6.-P.1155-1162;discus.1162-1163.
214. Molecular evidence for induction of intracellular adhesion molecule-1 in the viable border zone associated with ischemia-reperfusion injury of the dog heart / KA Youker, HK Hawkins, GL Kukielka [et al.] // *Circulation.*-1994.-Vol.89.-P2736-2746.
215. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration / S Yusuf, D Zucker, P Peduzzi [et al.] // *Lancet.*-1994.-Vol.27,№344(8922).-P.563-570.
216. Effect of subzero-balanced ultrafiltration on lung gas exchange capacity after cardiopulmonary bypass in adult patients with heart valve disease / T Zhang, SL Jiang, CQ Gao [et al.] // *Heart Surg. Forum.*-2011.-Vol.14,№1.-E 22-7.