

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

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Подпись
соискателя

Новосибирск – 2017

**Работа выполнена в Центре анестезиологии и реаниматологии
ФГБУ «Сибирский Федеральный биомедицинский исследовательский центр
имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ**

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН
ЛОМИВОРОТОВ Владимир Владимирович

Официальные оппоненты:

БАУТИН Андрей Евгеньевич, доктор медицинских наук, доцент по специальности
14.01.20 – анестезиология и реаниматология
(Научно-исследовательская лаборатория анестезиологии и реаниматологии
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава РФ; заведующий научно-исследовательской лабораторией).

ГРИГОРЬЕВ Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор
(Федерально государственное бюджетное научное учреждение «Научно-
исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Заместитель директора по научной и лечебной работе; ведущий научный сотрудник
лаборатории критических состояний отдела мультифокального атеросклероза).

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего
образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
(194044 , Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, лит. Ж, 6).

Защита состоится **28.02. 2018 года в 10 часов** на заседании диссертационного совета
Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.
e-mail: Lenko@meshalkin.ru

http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
и на сайте http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

Автореферат разослан 26.01. 2018 года

Ученый секретарь совета по защите
докторских и кандидатских диссертаций
д-р мед. наук, профессор

Ленько Евгений Владимирович

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BE	Избыток или дефицит буферных оснований
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II – модель, которая позволяет рассчитать риск смерти после операции на сердце
NT-proBNP	N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида
NYHA	Нью-Йоркская классификация функционального состояния хронической сердечной недостаточности
pH	Мера активности ионов водорода в растворе, количественно выражающая его кислотность
PaO ₂	Напряжение кислорода в артериальной крови
PaCO ₂	Напряжение углекислого газа в артериальной крови
ROC	Receiver Operator Characteristic
SaO ₂	Степень насыщения артериальной крови кислородом
АД	Артериальное давление
АГ	Артериальная гипертензия
АИК	Аппарат искусственного кровообращения
БЦА	Брахиоцефальные артерии
ВАК	Высшая аттестационная комиссия
ДИ	Доверительный интервал
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИК	Искусственное кровообращение
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМТ	Индекс массы тела
ННИИ	Новосибирский научно-исследовательский институт
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН	Острая почечная недостаточность
ОПСС	Общее периферическое сосудистое сопротивление
ПИКС	Постинфарктный кардиосклероз

РАМН	Российская академия медицинских наук
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
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЦВД	Центральное венозное давление
ЧСС	Частота сердечных сокращений

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Ho KM, Tan 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 W. O. , 1949, Bigelow W. G. , 1950). Поддержание гипотермии в ходе искусственного кровообращения способствует снижению потребности головного мозга и других органов и тканей в кислороде, оказывая отчетливый органопротективный эффект (Cook D. J. , 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 напряжения кислорода в центральном венозном русле, 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 ИБС (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 нормотермического искусственного кровообращения у больных с приобретенными пороками сердца не сопровождается увеличением концентрации тропонина I в послеоперационном периоде по сравнению с гипотермической 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.

Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования

В исследовании участвовали 140 пациентов (63 мужчины и 77 женщин), которым выполнялась коррекция приобретенного порока сердца в условиях искусственного кровообращения.

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%).

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.

Соответственно задачам исследования пациенты исходно 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).

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

Методика искусственного кровообращения выполнялась согласно медицинской технологии, основанной на опыте работы ФГБУ «НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина министерства здравоохранения Российской Федерации».

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

В ходе анестезиологического пособия у всех пациентов определялись показатели гемодинамики (АД, ЦВД, ЧСС), оксигенации и кислотно-основного равновесия (SaO_2 , PaO_2 , $PaCO_2$, pH, BE), длительность искусственного кровообращения, назофарингеальная температура, объем диуреза и кровопотери.

Были определены следующие этапы исследования: для маркеров повреждения миокарда (тропонин I): 1 – после индукции анестезии (T0); 2 – конец операции (T1); 3 – 6 часов после завершения ИК (T2); 4 – первые сутки после оперативного вмешательства (T3); 5 – вторые сутки после оперативного вмешательства (T4). Для маркеров СН (NT-proBNP): 1 – после индукции анестезии (T0); 2 – первые сутки после оперативного вмешательства (T1). Для показателей кислотно-основного равновесия: 1 – после вводной анестезии (T0); 2 – перед началом ИК (T1); 3 – 1-2 часа ИК (T2); 4 – после завершения ИК (T3); 5 – после перевода в ОРИТ (T4); 6 – первые сутки после завершения ИК (T5).

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_x64 2. 15. 0 statistical programm in glanguage (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 χ^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.

Использованное оснащение, оборудование и аппаратура

Определение в крови концентрации тропонина I выполнялось методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов фирмы Biomerica (США) на автоматическом анализаторе ELx808 Absorbance Microplate Reader (США). Определение концентрации NT-proBNP проводилось методом иммуноферментного анализа на аппарате ELx 808 (фирма Biotek Instruments, США), с помощью стандартных наборов реагентов фирмы «Biomedica» (Словакия). Образцы крови центрифугировались со скоростью 3000 об/мин., полученная сыворотка замораживалась при температуре -20°C . Анализ газов крови осуществляли с помощью газоанализатора Rapidlab 865 (Bayer Corporation, Великобритания). В послеоперационном периоде ИВЛ осуществлялась аппаратами: Draeger Evita – 4, Evita XL, Puritan Bennett - Tyco NBP 760. Мониторинг жизненноважных показателей с помощью мониторинговых систем Philips V24 (Нидерланды) или Intellivue MP60/ MP70.

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.

Реализация и внедрение результатов исследований

Результаты кандидатской диссертации применяются в клинической практике Отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «ННИИПК имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы и публикации по теме диссертации

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на заседании экспертного совета ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. Академика РАМН Е. Н. Мешалкина» и второй научно-практической конференции с

международным участием «Современные стандарты в кардиоанестезиологии. От науки к практике» (Новосибирск, 2013).

По теме диссертации опубликовано 5 научных статей в журналах, рекомендованных в перечне ВАК, в которых отражены полученные новые научные результаты.

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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Соответственно задачам исследования пациенты исходно 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.

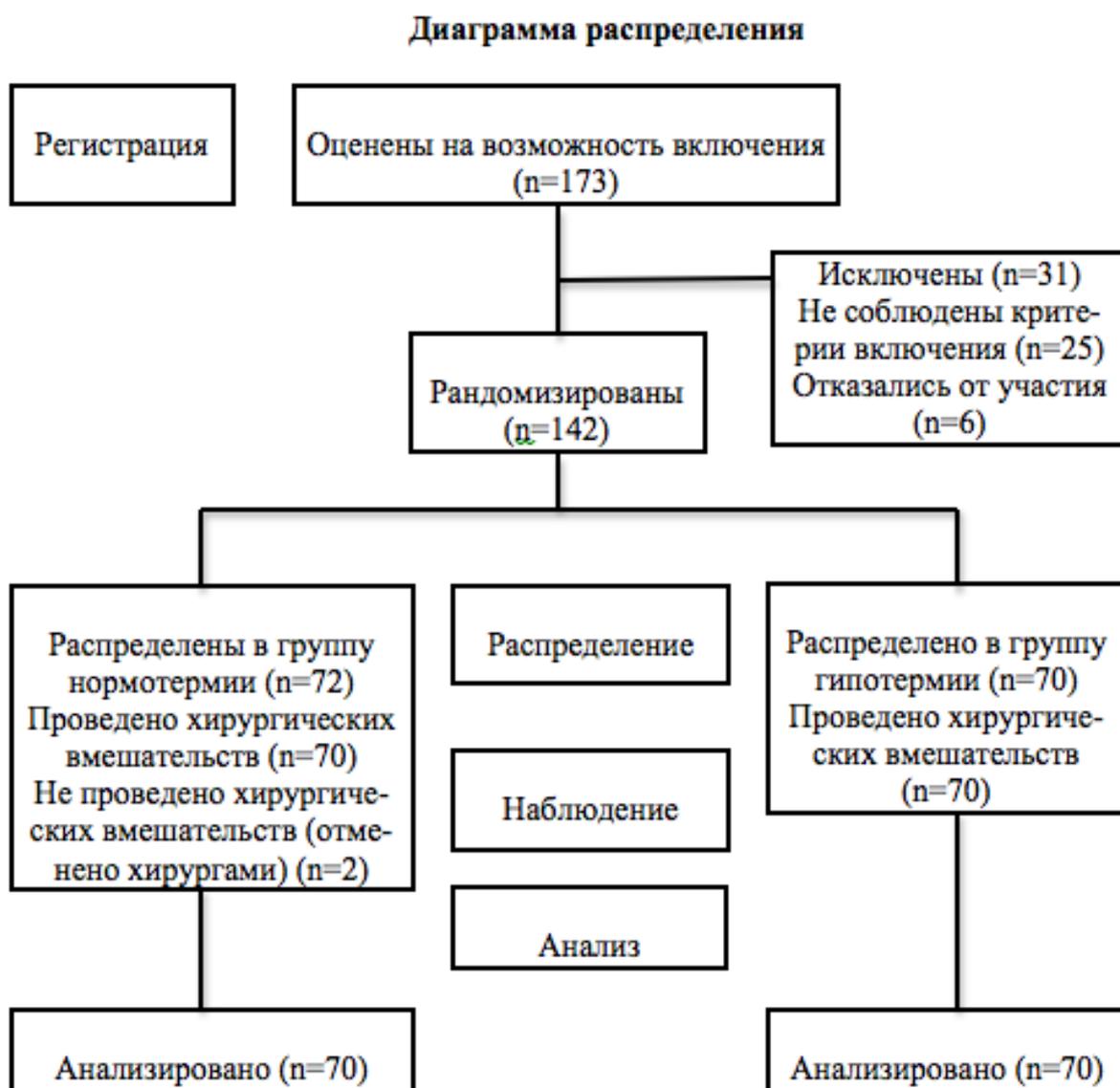


Рисунок 1. Диаграмма распределения пациентов.

Предоперационные характеристики пациентов показаны в таблице 1.

Таблица 1. Предоперационная характеристика пациентов

Количество пациентов	140
Пол (мужской/женский)	80/60
Возраст (лет)	51,5±4,94
Индекс массы тела (кг/м ²)	27,6±6,49
ПИКС, n	5(3,57%)
Атеросклероз БЦА, n	21 (15%)
ОНМК в анамнезе, n	14 (10%)
EuroSCORE II, баллы	1,3 [1–4]
ФКХСН (NYHA):	
I	3 (2,14%)
II	25 (17,85%)
III	106 (75,71%)
IV	2 (1,42%)

Качественные признаки представлены в виде пропорций. Количественные признаки представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (σ).

Исследуемые группы были сопоставимы в отношении демографических и клинических характеристик (таблица 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 ²	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
Артериальная гипертензия, n	34 (48,6%)	30 (42,9%)	0,75

Диабет, n		8 (11,4%)	8 (11,4%)	>0,99
ХОБЛ, n		3 (4,3%)	2 (2,9%)	>0,99
Фибрилляция предсердий, 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 \pm стандартное отклонение.

Адекватная защита миокарда при кардиохирургических вмешательствах является одним из важных условий для успешного клинического исхода. Тропонин I служит маркером повреждения миокарда и является наиболее чувствительным и специфичным показателем. Средние предоперационные значения тропонина I в обеих группах были в пределах нормы и составляли 0,02 (95% ДИ: 0,01 - 0,22) нг/мл в группе гипотермии и 0,01 (95% ДИ: 0,01 - 0,59) нг/мл в группе нормотермии (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. Максимальные значения показателя были зафиксированы через 6 часов после окончания операции. На последующих этапах отмечалось достоверное снижение уровня тропонина I в обеих группах (таблица 3). В настоящем исследовании нами не получено данных, указывающих на статистически значимые различия концентрации тропонина I между группами 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).

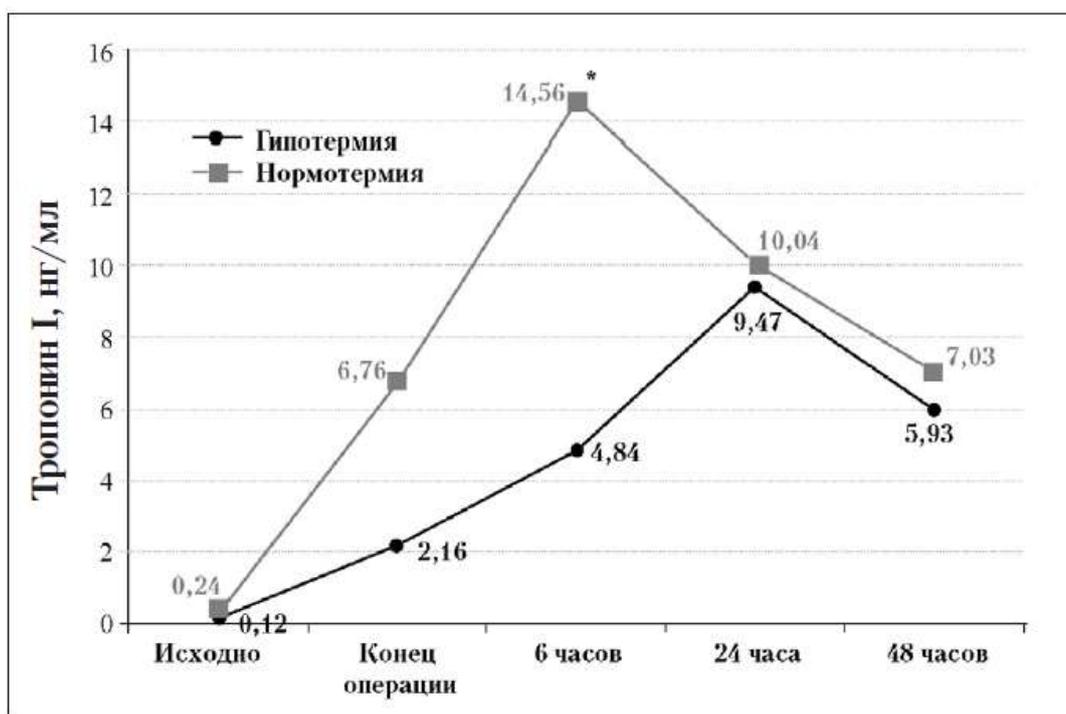


Рисунок 2. Периоперационная динамика Тропонина I (нг/мл) у пациентов с изолированным вмешательством на аортальном клапане (n=27). Данные представлены как медиана. * $p < 0,01$.

Наличие гипертрофии левого желудочка сопровождается увеличением риска повреждения миокарда (Attarian DE et al., 1981) и основных осложнений после операций протезирования аортального клапана (Mehta RN et al., 2001). Причинами недостаточной защиты миокарда у этой категории пациентов являются: неадекватная доставка кардиоплегического 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). Очевидно, использование гипотермического ИК у такой категории пациентов способствует усилению защитных свойств гипотермии при протезировании аортального клапана.

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. Ряд исследований показал, что увеличение уровня BNP после операции у пациентов с клапанной патологией рассматривается как важный предиктор 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). В нашем исследовании мы не получили достоверных различий в содержании NT-proBNP между группами в первые сутки после операции ($82,9 \pm 60,6$ пг/мл в группе с применением гипотермии и $96,1 \pm 131,6$ пг/мл в группе с применением нормотермии, $p=0.87$), что может свидетельствовать о сходном влиянии как гипотермического, так и нормотермического ИК на интегративные функциональные показатели сердечно-сосудистой системы. 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)	р
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 (таблица 6). 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. 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
NT-proBNP# 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;

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.

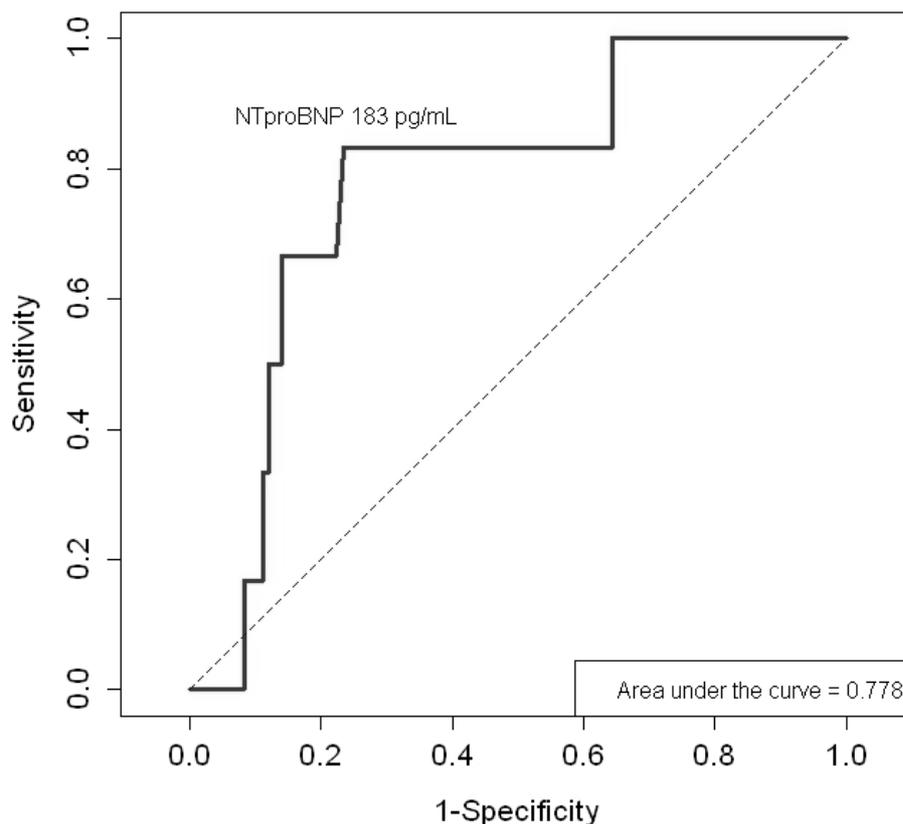


Рисунок 3. ROC-кривая: NT-proBNP в первые сутки после операции как предиктор длительной (более 31 дня) госпитализации.

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 ²	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 \pm 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 ($p=0,03$), что согласуется с многочисленными данными о диагностической ценности мозговых натрийуретических пептидов у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

В качестве показателей кислотно-основного равновесия на этапах исследования нами определялись рН, p_aO_2 , p_aCO_2 и ВЕ (таблица 8). Нами не было обнаружено достоверных различий в показателях кислотно-основного равновесия между группами.

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

Показатели		Гипотермия (n= 70)	Нормотермия (n=70)	р
рН, $-lg^{10}$	После индукции	7,43 ± 0,04	7,42 ± 0,04	0,82
	Перед ИК	7,49 ± 0,07	7,48 ± 0,07	0,44
	1-2 ч ИК	7,45 ± 0,06	7,44 ± 0,06	0,26
	После ИК	7,44 ± 0,06	7,43 ± 0,06	0,67
	ОРИТ	7,42 ± 0,07	7,42 ± 0,07	0,51
	1 сутки после ИК	7,42 ± 0,03	7,42 ± 0,03	0,87
p_aO_2 , мм рт. ст.	После индукции	320,84 ± 104,75	312,06 ± 104,75	0,68
	Перед ИК	306,35 ± 89,34	239,51 ± 89,34	<0,01
	1-2 ч ИК	186,11 ± 78,01	181,82 ± 78,01	0,77
	После ИК	130,71 ± 50,77	123,08 ± 50,77	0,42
	ОРИТ	99,81 ± 48,73	125,85 ± 48,73	0,04
p_aCO_2 , мм рт. ст.	После индукции	36,12 ± 6,80	35,80 ± 6,8	0,79
	Перед ИК	32,67 ± 4,01	32,34 ± 4,01	0,67
	1-2 ч ИК	33,35 ± 4,55	34,94 ± 4,55	0,08
	После ИК	32,41 ± 4,95	32,54 ± 4,95	0,89
	ОРИТ	34,96 ± 6,83	34,79 ± 6,83	0,89
	1 сутки после ИК	40,05 ± 4,23	40,75 ± 4,23	0,39
ВЕ, ммоль/л	После индукции	-0,62 ± 2,94	-0,87 ± 2,94	0,65
	Перед ИК	1,80 ± 4,25	0,92 ± 4,25	0,28
	1-2 ч ИК	-0,82 ± 2,64	-0,45 ± 2,64	0,51
	После ИК	-2,28 ± 2,44	-2,49 ± 2,44	0,68
	ОРИТ	-1,40 ± 2,81	-1,27 ± 2,81	0,88
	1 сутки после ИК	1,73 ± 3,22	2,34 ± 3,22	0,32

Количественные признаки представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение.

Периоперационные характеристики пациентов представлены в таблице 9.

Интересной находкой нашего исследования явился тот факт, что гипотермическое искусственное кровообращение способствовало достоверному снижению длительности искусственной вентиляции легких по сравнению с нормотермическим искусственным кровообращением ($7,4 \pm 3,8$ и $9,5 \pm 7,3$ часа, соответственно, $p=0.01$). 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). Тем не менее, более низкая длительность искусственной вентиляции легких не способствовала сокращению сроков пребывания в реанимации у больных, оперированных в условиях гипотермического искусственного кровообращения.

Кроме того, нами не было обнаружено достоверных различий между группами в частоте основных послеоперационных осложнений, длительности пребывания в палате реанимации и времени госпитализации.

Из всех пациентов, включенных в исследование, умер 1 пациент, оперированный в условиях гипотермического искусственного кровообращения. Ближайший послеоперационный период у данного пациента протекал без осложнений и он был переведен в общее отделение. На 3-е сутки после выполненного оперативного вмешательства больной вновь поступил в отделение реанимации с картиной острой мозговой симптоматики. По данным МСКТ диагностирована субдуральная гематома, выполнена декомпрессионная трепанация черепа и установлен наружный вентрикулярный дренаж. Тем не менее, на 7-е сутки после оперативного

вмешательства на фоне нарастающей общемозговой симптоматики был зафиксирован летальный исход.

Таблица 9. Периоперационные характеристики больных.

Параметр		Гипотермия	Нормотермия	p
ИВЛ, час		7,4±3,8	9,5±7,3	0,01
Длительность нахождения в ПИТ, дней		2,9±2,5	2,9 ±2,3	0,90
Длительность госпитализации, дней		16,8±7,1	17,5±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	9 (11,2%)	11 (12,2%)	0,96

	среды			
	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.

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; Nonore 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.

ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ
РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих рецензируемых изданиях рекомендованных в действующем перечне ВАК

1) Нормотермический или гипотермический режимы искусственного кровообращения у пациентов с приобретёнными пороками сердца/ В. В. Ломиворотов, В. А. Шмырев, С. М. Ефремов, Д. Н. Пономарев, Г. Б. Мороз, Д. Г. Шахин, И. А. Корнилов, А. Н. Шилова, В. Н. Ломиворотов, С. И. Железнев// Общая реаниматология. Москва, 2013. № 4. С. 42-49.

2) Динамика содержания тропонина I в сыворотке крови взрослых пациентов с приобретёнными пороками сердца, оперированных в условиях нормотермического и гипотермического искусственного кровообращения/ В. В. Ломиворотов, В. А. Шмырев, С. М. Ефремов, Д. Н. Пономарев, Г. Б. Мороз, Д. Г. Шахин, И. А. Корнилов, А. Н. Шилова, В. Н. Ломиворотов, С. И. Железнев// Вестник анестезиологии и реаниматологии. Москва, 2014. № 1. С. 3-10.

3) Периоперационная динамика показателей кислотно-основного равновесия и газового состава крови при хирургической коррекции приобретённых пороков сердца в условиях нормо- и гипотермического искусственного кровообращения / В. В. Ломиворотов, В. А. Шмырев, С. М. Ефремов, Д. Н. Пономарёв, Г. Б. Мороз, И. А. Корнилов, А. Н. Шилова, В. Н. Ломиворотов, Д. Г. Шахин, Д. В. Шматов, М. А. Новиков// Вестник анестезиологии и реаниматологии. Москва, 2015. № 4. С. 8-14.

4) Предикторы длительной госпитализации у взрослых пациентов с приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях гипотермического и нормотермического искусственного кровообращения / Д.Г. Шахин, В.А. Шмырёв, С.М. Ефремов, Д.Н. Пономарёв, Г.Б. Мороз, И.А. Корнилов, А.Н. Шилова, В.Н. Ломиворотов, О.В. Кулешов, М.А. Новиков, В.В. Ломиворотов// Вестник анестезиологии и реаниматологии. Москва, 2017. № 1. С. 14-23.

5) Hypothermic Versus Normothermic Cardiopulmonary Bypass in Patients With Valvular Heart Disease/ Vladimir V. Lomivorotov, Vladimir A. Shmirev, Sergey M. Efremov, Dmitry N. Ponomarev, Gleb B. Moroz, Denis G. Shahin, Igor A. Kornilov, Anna N. Shilova, Vladimir N. Lomivorotov, Alexander M. Karaskov// Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2014.- Vol.28.N2.-P.295-300.

