На правах рукописи

Клыпа Татьяна Валерьевна

ПРОФИЛАКТИКА И РАННЯЯ КОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ.

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва 2017

Работа выполнена в ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ВЫСОКИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ» ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Александр Анатольевич Еременко.

Официальные оппоненты:

Полушин Юрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ.

Лихванцев Валерий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Савин Иван Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением реаниматологии и интенсивной терапии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения РФ.

Защита состоится « » 2018 года в часов на заседании диссертационного Совета Д001.027.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» по адресу: Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» и на сайте www.med.ru.

Автореферат разослан « » 2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук В.В.Никода

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Кардиохирургия является одной из наиболее динамично развивающихся отраслей современной высокотехнологичной медицины. Увеличение количества операций, улучшение результатов кардиохирургического лечения является приоритетной государственной задачей [Бокерия Л.А. и др., 2013].

Несмотря на совершенствование хирургической техники, анестезиологического и реанимационного обеспечения, искусственного кровообращения, внедрения новых технологий, материалов и лекарственных средств, частота осложнений все еще остается высокой, а спектр осложнений практически не меняется с годами, что является посылкой для дальнейших разработок мер их профилактики и увеличения эффективности лечения [Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Zanatta P. и др., 2011; Nicolini F. и др., 2013; Culley D.J., Crosby G., 2016; Kuroda K. и др., 2016].

Проблема неврологического дефицита после операций на сердце остаётся одной из актуальных проблем на протяжении всей истории кардиохирургии. Последствия данной категории осложнений влекут за собой медицинские, материальные и социальные проблемы [Nicolini F. и др., 2013; Kuroda K. и др., 2016]. Все больше внимания в последние годы уделяют изучению послеоперационных когнитивных и психических дисфункций, развивающихся после операций на сердце [Fudickar A. и др., 2011; Haga K.K. и др., 2011;Tournay-Jetté E. de и др., 2011; Evered L.A. и др., 2016]. По различным данным дисфункция центральной нервной системы (ЦНС) в кардиохирургии проявляется в виде нейрокогнитивных и психических нарушений у 20%-90%, которые могут сохраняться у 15-56% пациентов до одного года, в некоторых случаях остаются до 5 лет после операции [StroobantN. и др., 2010; MiyazakiS. и др., 2011].

Состояние нейрокогнитивной функции (НКФ) в отдаленном периоде кореллирует со Шкалой ежедневной жизненной активности (Instrumental Activities of Daily Living scores), а послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) значимо влияет на качество жизни больного [Ahlgren E. и др., 2003; Fontes M.T. и др., 2013].

В настоящее время целевыми задачами специалистов являются уже не только улучшение ранних результатов и минимизация тяжелых осложнений, но и оптимизация отдаленных результатов и качества жизни пациента в целом, что во многом определяется послеоперационной функцией ЦНС [Бокерия Л.А. и др., 2005; Мороз В.В., Салмина А.Б., Фурсов А.А., 2008; Goto T., Maekawa K., 2014; Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015].

Ранняя диагностика и профилактика неврологических осложнений (НО) становится еще более актуальной в условиях расширения оказания кардиохирургической помощи пациентам старческого возраста, для которых характерны предшествующие

психоневрологические нарушения на фоне артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), хронических нарушений мозгового кровообращения, что увеличивает риски НО после операций на сердце [Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В., 2012;Murkin J.M. и др., 2011].

В настоящее время очевидными являются многофакторность развития НО, а также большая эффективность профилактики и ранней диагностики церебральных нарушений, чем их лечения. Результаты и прогноз эффективности лечения поврежденного мозга до сих пор остаются неудовлетворительными [Székely A. и др., 2011; Saver J.L. и др., 2014].Однако до настоящего времени не разработаны единые подходы, направленные на предотвращение развития НО.

Осознавая многофакторность патологических воздействий, приводящих к формированию повреждения мозга, можно быть уверенным в том, что одномоментное воздействие на разные звенья каскада патофизиологических реакций позволит синергично усилить профилактический и лечебный эффекты [Bilotta F. и др., 2013; Grupke S. и др., 2015]. Задачи кардиоанестезиологии в настоящее время также расширяются и включают в себя не только собственно анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств, но и более широкий спектр лечебных и профилактических мер, направленных на периоперационнуюорганопротекцию и снижение количества послеоперационных осложнений, в том числе, неврологических. [Трубникова О.А. и др., 2015;Murkin J.M. и др., 2011; Zanatta P. и др., 2011; Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015; Hernández-García C., Rodríguez-Rodríguez A., Egea-Guerrero J.J., 2016].

Изложенное определило актуальность темы исследования, его ***цель и задачи***.

Цель исследования: Снизить количество послеоперационных неврологических осложнений в кардиохирургии путем разработки системы мер их профилактики, своевременной диагностики и ранней коррекции в периоперационном периоде.

Задачи исследования:

1) Выделить группу риска развития послеоперационных неврологических осложнений различной степени тяжести на основании изученных особенностей предоперационного состояния пациентов кардиохирургического профиля.
2) Выделить интраоперационные факторы, способствующие развитию послеоперационных неврологических осложнений различной степени тяжести.
3) Оптимизировать мониторинг состояния головного мозга в интраоперационном периоде и определить его эффективность с точки зрения ранней диагностики церебральных нарушений.
4) Выявить предикторы послеоперационных когнитивных нарушений.

5) Определить информативность методов диагностики различных церебральных нарушений в периоперационном периоде.
6) На основании полученных данных разработать алгоритм профилактики, ранней диагностики и коррекции неврологических осложнений в рамках оптимизации анестезиологического обеспечения кардиохирургических вмешательств.

Научная новизна. Научная новизна заключается в разработке методологического подхода, представляющего собой целостную систему мер профилактики, своевременной диагностики и ранней коррекции НО.

Выявлены достоверные предикторы развития НО. На основании их анализа предложены новые направления лечебно-профилактических мер в целях снижения НО у больных кардиохирургического профиля.

Доказана необходимость выделения пациентов группы риска и возможной коррекции исходных факторов развития НО перед оперативным вмешательством.

Сформулирован комплексный алгоритм интраоперационной коррекции ряда показателей, которые оказывают негативное влияние на функцию головного мозга.

Доказана необходимость рутинного применения различных видов нейромониторинга при операциях кардиохирургического профиля.

Проведена диагностика послеоперационных когнитивных нарушений при помощи тестирования когнитивного статуса, а также изучена информативность использования дополнительных методов исследования, не входящих в рутинную практику: изучение исходной состояния электроэнцефалограммы у кардиохирургических больных и ее изменение в послеоперационном периоде, измерение уровня маркеров системного воспаления и нейронального повреждения в оттекающей от ГМ крови.

Выполнен анализ, направленный на выявление взаимозависимости различных видов сопутствующей патологии, а также сформулирована клиническая важность ранней послеоперационной ЭП, которая может являться первой манифестацией дальнейшей послеоперационной когнитивной дисфункции.

Впервые проведен комплексный анализ изолированных неврологических осложнений различных степеней тяжести, выявлены общие для всех типов НО предикторы их развития, а также проведен отдельный анализ факторов риска в зависимости от типа НО.

Теоретическая и практическая значимость работы. Научно обоснован и внедрён в практику алгоритм прогнозирования, ранней диагностики и профилактики послеоперационныхневрологических осложнений.

Разработаны практические рекомендации по оптимизации анестезиологического мониторинга и интенсивной терапии во время указанных оперативных вмешательств с целью уменьшения количества послеоперационных неврологических осложнений.

Обоснована диагностическая ценностьпоказателей церебрального мониторинга и цель-ориентированная коррекция данных мониторинга как основы профилактики неврологических осложнений в послеоперационном периоде.

Определена клиническая важность развития послеоперационной когнитивной дисфункции и разработана система мер ее профилактики.

Выявлены наиболее информативные лабораторные показатели нейронального повреждения во время кардиохирургических вмешательств.

Обоснована эффективность применения алгоритма профилактики и ранней коррекции неврологических осложненийв рамкаханестезиологического пособия при кардиохирургических операциях.

Реализация результатов работы.

Результаты выполненных исследований внедрены в практическую работу отделения анестезиологии-реанимации, отделения кардиохирургии Центра Сердечно-Сосудистой Хирургии Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения Федерального Клинического Центра Высокотехнологической помощи ФМБА России, а также Федерального Научно-Клинического Центра ФМБА России. Практические рекомендации по оптимизации диагностики, профилактики и раннего начала лечения неврологических осложнений при кардиохирургических вмешательствах могут использоваться в деятельности различных лечебных учреждений, выполняющих любые виды операций на сердце.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Выделение больных, относящихся к группе риска по развитию послеоперационных неврологических осложнений, является целесообразным, и должно повлечь за собой максимально возможную предоперационную коррекцию факторов риска.
2. Интраоперационное анестезиологическое ведение кардиохирургических больных должно включать в себя своевременную профилактику и коррекцию факторов риска развития неврологических осложнений в послеоперационном периоде. Основой этого должна являться цель-ориентированная коррекция показателей церебрального мониторинга.
3. Послеоперационная когнитивная дисфункция является распространенным, но редко выявляемым осложнением кардиохирургических вмешательств, так как требует специальных методов тестирования. Необходимо проводить профилактические меры,

направленные на снижение частоты послеоперационной когнитивной дисфункции в периоперационном периоде, согласно выявленным в работе предикторам.

4. Ранняя послеоперационная энцефалопатия является фактором риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции и также требует проведения лечебно - профилактических мер.
5. Целесообразность введения в рутинную практику дополнительных диагностических мероприятий (до- и послеоперационная ЭЭГ, анализ воспалительных и нейроспецифических маркеров) для диагностики ПОКД является низкой, а результаты этих методов диагностики представляют скорее научный интерес и требуют дальнейших исследований.
6. Протокол профилактики и ранней коррекции НО является эффективным для снижения количества данных осложнений, а его внедрение в практику кардиоанестезиологии является важным для дальнейшего совершенствования качества оказания медицинской помощи в лечебных учреждениях.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на российских и зарубежных конференциях: Всероссийском конгрессе «Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в РФ», 2007г.; Всероссийском конгрессе и XIСъезде Федерации анестезиологов реаниматологов, Санкт-Петербург, Россия, 2008 г.; Iv съезде Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Москва, Россия, 2009г.; конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии», Москва, 2010г.; XXV Съезде Европейской ассоциации кардио-торакальных анестезиологов, Шотландия, Эдинбург, 2010г. (EACTA-2010); XII, XIII и XIV ежегодных сессиях МНОАР, Голицыно, Московская область, 2011, 2012, 2013 гг.; IV, V и VI Международных конференциях «Проблема безопасности в анестезиологии», РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского РАМН, Москва, Россия, 2011, 2013, 2015 гг; Научной конференции клинических подразделений КБ№119 ФГБУЗ ФМБА России, Новогорск, Московская область, 2012г.; 25-м ежегодном конгрессе Европейского общества интенсивной терапии, Португалия, Лиссабон, 15октября 2012г.; XI Всероссийской научно-методической конференции с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», г. Геленджик. 2014г.; Третьей научно-практической конференции «Современные стандарты в кардиоанестезиологии. От науки к практике», Новосибирск, 2015 г.; Первом московском городском съезде анестезиологов-реаниматологов 2016г., Москва; Межкафедральной комиссии Института последипломного профессионального образования Федерального государственного бюджетного учреждения«Государственный научный центр Российской Федерации -

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» 2017 г.; Межотделенческой конференции Российского Центра Хирургии им. Б. В. Петровского 2017 г.

Объём и структура диссертации.Диссертационная работа состоит из введения, 7 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 384 ссылки на работы отечественныхи зарубежныхавторов. Диссертация изложенана 237 страницах,содержит 63таблицы, 21диаграмм и рисунков.

Публикации. Диссертант является автором 73 научныхработ. По теме диссертации опубликовано 17 статей в центральных рецензируемых ВАК журналах.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автор самостоятельно определяла выбор и направления исследований, разрабатывала их дизайн, обрабатывала и анализировала полученные результаты, делала выводы. Принимала участие в большинстве проведенных анестезиологических пособий, поэтапно внедряла разработанные протоколы и алгоритмы в клиническую практику. В работах, выполненных в соавторстве, вклад автора является ведущим на всех этапах исследований – от постановки задач до формулирования выводов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Общая характеристика наблюдений и методы исследования.

Всего в настоящее исследование включили 2757 пациентов (2105 (76,4%) мужчин и 652 (23,6%) женщин) в возрасте 60 (54; 66) лет, которым были выполнены кардиохирургические оперативные вмешательства с февраля 2007 по декабрь 2015 гг. на базе Центра сердечнососудистой и эндоваскулярной хирургии КБ № 119 ФГБУЗ ФМБА России, в дальнейшем переименована в ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России.

Работа состоит из ретроспективного (n=2757) и двух проспективных (n=140) исследований. При проведении ретроспективного исследования был выполнен комплексный анализ данных предоперационного обследования, интраоперационных данных мониторинга центральной и системой гемодинамики, лабораторных показателей, состава и дозировок анестезиологических и дополнительных препаратов, режимов ИВЛ, гемогидробаланса, данных церебрального мониторинга, состояния кислородотранспортной функции крови.

Пациенты были разделены в послеоперационном периоде на группы неосложненных больных и пациентов, у которых развились те или иные неврологические нарушения. К неврологическим осложнениям (НО) относили неврологические дисфункции, которые развивались у больных после стандартного анестезиологического

пособия, на фоне сохраненной почечной и печеночной функцией, нормотермии, допустимых значений лабораторных данных.У данной категории больных летальных исходов не было.

Из исследования **исключили** пациентов, у которых НО развивались в рамках полиорганной недостаточности (ПОН). Также из исследования были исключены наблюдения с летальными исходами, так как все они регистрировались на фоне ПОН. Общая 30-дневная летальность после плановых кардиохирургических вмешательств, не связанная с изолированными НО, за исследуемый период (2007-2015 гг.) составила 1-3,5%.

Отдельно анализировали данные больных с тяжелыми НО (**1 тип**) и больных с преходящими неврологическими нарушениями (**2 тип**). Частота зарегистрированных осложнений 1 и 2 типов представлены в таблице 1. Общее количество НО 1 и 2 типов составило 107 наблюдений (3,88%).

Таблица 1

1 и 2 типы неврологических осложнений в послеоперационном периоде.

Типы НО	**Описание**	**Частота**	**%**
НО 1 тип	Инсульт, подтвержденный клиническими данными и визуализирующими методами исследования	23	0,84
НО 2 тип	ТИА, делирий, судорожный синдром	84	3,04

Для выявления послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) или НО **3 типа** дополнительно в рамках нашего исследования было проведено проспективное исследование№ 1 (n=118) с тестированием нейрокогнитивных функций больных до и после оперативного вмешательства при помощи комбинации тестов.

Целью проспективного исследования №2 (n=22) явилось изучение взаимосвязи послеоперационной когнитивной дисфункции с потребностью в дополнительной послеоперационной седации, а также с данными предоперационной ЭЭГ и ее изменениями в послеоперационном периоде, кроме того была изучена динамика воспалительных и нейрональныхбиомаркеров в оттекающей от головного мозга крови и оценена информативность их изменений при развитии НО у кардиохирургических больных.

Тяжесть исходного состояния больных по функциональному классу Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) соответствовала 3,2±0,01 и шкале EuroSCORE (балл 3 (2;6); риск летальности 2,54 (1,78; 4,74). Спектр сопутствующей патологии представлен в таблице 2. Спектр выполненных операций представлен в таблице 3.

В большинстве наблюдений (более 70%) выполняли аортокоронарное шунтирование, реже – оперативные вмешательства по коррекции клапанной патологии

или сочетанные оперативные вмешательства. Для защиты миокарда чаще применяли кровяную кардиоплегию по методике Калафиори [Calafiore A.M. и др., 1995], также использовали растворы Консол и Кустодиол. В 17,4% наблюдений ИБС корригировали при помощи оперативных вмешательств без ИК.

Таблица 2

Сопутствующая патология у обследованных больных.

Сопутствующая патология	**Количество**	**%**
ДЭП	473	17,2
ОНМК	179	6,5
АГ	2315	84
Патология ЖКТ	1760	63,8
Патология легких	546	19,8
Патология почек	443	16,1
Нарушения ритма сердца	546	19,8
Патология щитовидной железы	164	5,9
Нарушение углеводного обмена	499	18,1
Стеноз ВСА более 50%	419	15,2
Мультифокальный атеросклероз	289	10,5
Стеноз ВСА более 70%	147	5,3

Таблица 3

Характеристика хирургических вмешательств.

Спектр и характеристика операций	**Частота (%), M (25%; 75%)**
Операции с ИК	2247 (81,5)
АКШ	1633 (59,2)
Протезирование клапанов	374 (13,6)
Сочетанные операции	236 (8,6)
ИК, мин.	80 (65; 100)
ИМ, мин.	52 (41; 61)
Кардиоплегия кровяная	1838 (81,8)
Кардиоплегия Консолом	293 (13)
Кардиоплегия Кустодиолом	116 (5,2)
Операций без ИК	495 (18)
Симультанные операции	15 (0,54)

Все пациенты были оперированы в условиях многокомпонентной общей анестезии с ИВЛ. Поддержание общей анестезии осуществляли комбинацией фентанила в дозе 1,9±0,3 мкг/кг/ч и ингаляционных анестетиков изофлюрана, севофлюрана или десфлюрана в дозах – 0,4 – 1,8 об %/ 0,7 – 2,4 об %/3 – 7,8 соответственно. При использовании ингаляционных анестетиков их уровень во вдыхаемой газовой смеси соответствовал 0,7-1,5 МАК. Во время нормотермического ИК вводили фентанил и пропофол. Для дозирования пропофола использовали функцию введения по целевой концентрации,

интегрированную в инфузионную систему фирмы Alaris (США) или Space (Bbraun). Поддерживали целевую концентрацию препарата 1,5±0,1 мкг/мл. Миорелаксацию у всех больных поддерживали стероидным миорелаксантом рокурониумом в средней дозе 0,3±0,03 мг/кг/ч.

При проведении проспективного исследования № 1, направленного на выявление ПОКД, половине из прошедших тестирование (59 из 118 пациентов) в качестве адьюванта анестезиологического пособия назначали постоянную инфузию дексмедетомидина в дозе 0,4 мкг/кг/ч. Инфузию начинали на вводной анестезии и продолжали до момента пробуждения больного.

ИВЛ проводили аппаратами S/5 Avans (Datex-Ohmeda, США) с FiO_2 0,4-0,7, дыхательным объёмом 6-10 мл/кг, уровнем положительного давления в конце выдоха 4-10 см вод. ст. и соотношением вдох/выдох 1:1. При назначении ингаляционных анестетиков применяли метод рециркуляции газов с потоком свежего газа 1-2 л/мин и адсорбером в контуре. Параметры ИВЛ (минутный и дыхательный объёмы, частота дыхательных движений, давление в дыхательном контуре в течение дыхательного цикла), состав вдыхаемой и выдыхаемой газовой смеси контролировали с помощью мониторных блоков или газоанализатора дыхательного аппарата.

Методика ИК была стандартизирована, использовали одноразовые мембранные оксигенаторы, основной этап операции у всех пациентов выполняли в условиях нормотермии 35,8 – 36,7 ºС, непульсирующего режима в режиме α-Stat. Объемная скорость перфузии составляла 2,4-2,6 л/мин/м^2.

Коррекцию гипергликемии в интраоперационном периоде проводили путем постоянной инфузии раствора инсулина по протоколу Пенсильванского университета [Хенсли Ф.А., Мартин Д.Е., Грэвли Г.П., 2008].

Всем пациентам до операции проводили дуплексное исследование БЦА и стандартное предоперационное трансторакальное эхокардиографическое (ЭХОКГ) обследование ультразвуковым аппаратом Vivid 7 pro фирмы GeneralElectric (США).

Анализировали интраоперационные показатели газового состава крови, водно-электролитного состояния и КОС, Hb, Ht общепринятыми лабораторными методами с помощью автоматических газоанализаторов Rapidlab (BayerHealthCare, Великобритания) и StatProfilePhoxplus (Novabiomedical, Великобритания). Рассчитывали параметры кислородтранспортной функции крови (КТФК): индексы доставки (DO_2, мл/мин*м^2) и потребления (VO_2, мл/мин*м^2) кислорода, объемное содержание кислорода в артериальной (CaO_2, мл/100мл) и венозной (CvO_2, мл/100мл) крови, а также

артериовенозную разницу по кислороду (Ca-vO_2, мл/100 мл), коэффициент утилизации кислорода (КУO_2, %).

Мониторинг включал регистрацию ЭКГ в I, II, III стандартных и одном грудном (V_5) отведениях, частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульсоксиметрию, измерение систолического (АД с.), диастолического (АД д.) и АД ср. инвазивным методом (через канюлю, введённую в лучевую артерию и катетер, установленный в бедренной артерии), контроль температуры в пищеводе и ротоглотке. Параметры центральной гемодинамики измеряли при помощи катетера типа Swan-Ganz и/или катетера PICCO по стандартной методике (аппарат PICCO Plus, Германия). Сердечный индекс (СИ) измеряли методом болюсной или непрерывной термодилюции (Datex-Ohmeda (США) или аппарата PICCO Plus (Германия).

Мониторинг глубины анестезии осуществлялся посредством анализа ЭЭГ при воздействии вызванных слуховых потенциалов (аппарат AlarisAEP, Германия), при этом оценивали индекс AAI и BS (BurstSuppression) (общая продолжительность периода тотального угнетения спонтанного электроэнцефалографического сигнала)или посредством анализа BIS ЭЭГ (аппарат BISVistaMonitor, США). Во всех случаях проводили интраоперационный неинвазивный билатеральный мониторинг оксигенации кортикального отдела головного мозга в режиме реального времени аппаратом INVOS 4100 (Somanetics, США).

В рамках проспективных исследований всем пациентам по принципу скрининга было проведено тестирование нейрокогнитивных функций в день накануне операции, а затем на 2-3-и сутки после операции. Тестирование проводили при помощи тестов «Краткая шкала оценки психического статуса» (MiniMentalStateExamination - MMSE) [Molloy D.W., Standish T.I., 1997], теста Шульте (Schultetables) [Кулешова Л.Н., 2003], теста госпитальной шкалы тревоги и депрессии (CES-D) [Eaton W. идр., 2004], теста «Батареялобнойдисфункции» (FrontalAssessmentBattery – FAB) [Dubois B. и др., 2000].

При проведении проспективного исследования №2 всем пациентам выполняли ЭЭГ до операции и через 5 дней после операции. Исследование ЭЭГ проводилось на анализаторе функций мозга "Нейровизор-24" фирмы БИОСС, с использованием приложения Neurotravel EEG MonitorandRecordingSystem ATES.В день операции проводилась катетеризация луковицы внутренней яремной вены для забора проб в оттекающей от ГМ венозной крови. Катетер устанавливался ретроградно. Пункция луковицы проводилась через внутреннюю яремную вену под местной анестезией 2% раствором лидокаина [Щедренок В.В., 1971]. В пробах анализировали параметры кислотно-основного состояния (PO2, PCO2, Sat, pH, BE, глюкоза, лактат на приборе

RapidLab1265 фирмы Siemens), маркеры системного воспалительного ответа (интерлейкины (IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α), оксид азота (NO) и маркеры нейронального повреждения NSE, белок S-100. Количественное определение IL-1β, IL-6, TNF-α определялось иммунохемилюминестентным методом на анализаторе IMMULITE с использованием тест систем фирмы Siemens. Для оценки NO, S-100, IL-18 использовался иммуноферментный анализ. Для определения NO применяли набор фирмы RnDSystems, S-100 - FUJIREBO Diagnostics AB, IL-18 - BenderMedsystems.

Обозначения **временных этапов**: T0 - до операции (до индукции анестезии);T1 - начало операции;T2 – после введения гепарина;T3 – 5 минут ИК;T4 - 30 минут ИК;T5 - 60 минут ИК;T6 - после введения протамина;T7 - конец операции.

Статистическая обработка результатов исследования.

Все данные, полученные в ходе исследований архивировали с помощью коммерческой программы MicrosoftExcel. Статистический анализ данных производился при помощи пакета статистических программ SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA). Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Shapiro-Wilk. Для анализа количественных признаков использовались непараметрические критерии: Mann-Whitney и Kruscal-Walles. Количественные данные представлены в виде медианы (M) и квартилей (25%; 75%). Изучение различий в группах проводилось с использованием критерия Mann-Whitney для количественных признаков, критерия χ^2и точного критерия Fisher для качественных признаков. При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости устанавливалось при значении $p < 0,05$.

Для изучения корреляционных взаимоотношений использовался непараметрический коэффициент корреляции Spearman, оценивалась статистическая значимость связи (p). В зависимости от величины коэффициента корреляции выраженность взаимосвязи оценивали следующим образом: 1,0-0,7 – выраженная; 0,69-0,4 – умеренная; менее 0,39 – слабая взаимосвязь.

Для оценки прогностического влияния исследуемых факторов риска на возникновение названных осложнений раннего послеоперационного периода выполнили анализ соответствующих ROC (receiveroperatingcharacteristic)-кривых. Если влияние было значимым, на ROC-кривой определяли точку отсечения (cutoff), соответствующую оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. Таковой считали точку на ROC-кривой, наиболее удалённую от диагонали (индекс Youden). Значение cut-off считали равным уровню предиктора, указывающему на достоверную вероятность возникновения прогнозируемого осложнения [Zweig M.H., Campbell G., 1993].

Для создания модели, на основе которой может производиться прогноз развития НО, использовался метод логистической регрессии. В качестве бинарной зависимой переменной при проведении регрессионного анализа было выбрано наличие любых НО.

Для оценки дифференцирующей способности модели проводился ROC-анализ, строилась ROC-кривая, вычислялась площадь под кривой (AUC).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Предоперационная оценка риска развития неврологических осложнений у кардиохирургических больных.

Начальный этап ретроспективного исследования был посвящён возможностям предоперационного прогнозирования неврологических осложнений. Проанализировали особенности исходного состояния пациентов: демографические данные, спектр основной и сопутствующей патологии, данные предоперационных лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентов с развившимися послеоперационными НО 1 и 2 типов и пациентов без НО. Целью этого исследования явилось выделение пациентов группы риска развития НО.

Был выполнен анализ и выявление предикторов всех развившихся НО 1 и 2 типов без разделения на типы по степени тяжести. В этом случае выделили 2 группы сравнения – с НО (совместно 1 и 2 типы) и без манифестировавшейсяневрологической патологии.

При анализе демографических данных и исходной тяжести состояния по шкале Euroscore выявили достоверные отличия между группами больных с НО и без них. Для пациентов с развившимися послеоперационными НО были характерны: более старший возраст, меньший вес тела и рост с соответствующей меньшей ППТ, а также меньший ИМТ. Тяжесть исходного состояния по шкале Euroscore была значимо больше в группе с НО, также в этой группе было больше пациентов женского пола (таблица 4).

В рамках исследования ретроспективно изучили особенности дооперационных данных лабораторных методов исследования у пациентов с НО и без них. Выявили отличия в показателях гемоглобина, достоверно более низкие в группе с НО при тенденции к меньшему гематокриту в этой же группе. Также у пациентов с НО выявили достоверно больший сдвиг влево в лейкоцитарной формуле, более высокие значения палочкоядерных лейкоцитов при отсутствии значимых отличий в общем уровне лейкоцитов крови. Также в группах достоверно отличались уровни мочевины крови, с большими значениями в группе с НО при отсутствии разницы в уровне креатинина (таблица 4).

Была получена достоверность отличий при проведении сравнения уровня исходной гликемии в группах, в группе с НО уровень глюкозы натощак был достоверно выше, чем у неосложненных больных. Остальные лабораторные показатели в группах достоверно не отличались.

При анализе данных инструментальных методов обследования выявили отсутствие достоверных отличий в данных ЭХО-КГ, значимо не отличались ни ФИЛЖ, ни объемные показатели камер, ни толщина миокарда.

При билатеральном измерении церебральной оксигенации (ЦО) (rSO_2), выполненном до начала анестезиологического вмешательства, выявили достоверное отличие показателей исходной оксигенации ГМ в группах с НО и без них. Нужно отметить, что при выявленных достоверных отличиях, показатели в обеих группах укладывались в рамки нормальных значений (таблица 4).

Таблица 4

Дооперационные отличия у больных с НО и без них.

Показатели исходного состояния	**Без НО (n=2650)**		**С НО(n=107)**		**p**
	M	**25; 75%**	**M**	**25; 75%**	
Возраст, лет	60	54; 66	64	58; 70,5	**<0,001**
Балл по EuroSCORE	3	2; 5	5	3; 6	**<0,001**
Риск по EuroSCORE	2,54	1,58; 4,62	4,05	2,18; 7	**<0,001**
Вес, кг	82	73; 92	74	67,5; 82	**<0,001**
Рост, см	170	165; 176	168	160; 174	**<0,001**
ИМТ, кг/м^2	28,3	25,4; 31,35	26,95	24,56; 29,07	**<0,001**
ППТ, м^2	1,97	1,84; 2,10	1,86	1,75; 1,98	**<0,001**
Женский пол, n (%)		613 (23,1%)		38 (36,2%)	**0,002**
Гемоглобин, г/л	142	132; 152	139	128; 149	**0,05**
Палочкоядерные лейк., %	2	1; 3	3	1; 4	**0,04**
Мочевина, ммоль/л	6,1	5,2; 7,5	7,0	5,4; 8,6	**0,03**
Глюкоза, ммоль/л	5,7	5,0; 6,2	6,0	5,3; 6,7	**0,013**
rSO_2 л., %	69	63; 74	66	60; 71	**0,001**
rSO_2 пр., %	68	63; 74	65	61; 72	**0,008**

При дальнейшем анализе изучили спектр основной патологии, явившейся причиной для обращения за кардиохирургической помощью. Выявили, что у пациентов с изолированной ИБС реже развиваются НО, в отличие от пациентов с клапанной и

сочетанной патологией сердца. Наличие симультанных заболеваний не увеличило количество послеоперационных НО в случае одномоментного проведения их коррекции (таблица 5).

Также был проанализирован спектр **сопутствующей патологии** пациентов с НО и без них. При анализе были выявлены достоверные различия в частоте сопутствующей патологии артериальной сосудистой системы, то есть наличие мультифокального атеросклероза, включающего в себя атеросклероз сосудов нижних конечностей и/или атеросклероз аорты и/или атеросклеротические изменений БЦА, в первую очередь ВСА. Отдельно было проанализировано наличие стенозов ВСА более 50% и более 70% в группах и была выявлена достоверная разница с большей частотой данной патологии в группе больных с НО (таблица 5). Также значимыми явились отличия в частоте сопутствующих заболеваний ГМ, в первую очередь, ДЭП в изолированном виде или в сочетании с ОНМК в анамнезе.

Таблица 5

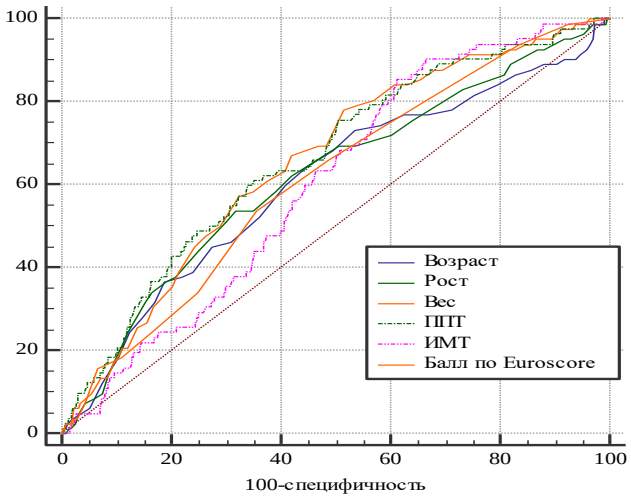
Различия в основной и сопутствующей патологии у пациентов с НО и без них.

Вид патологии	**Без НО (n=2650)**	**С НО (n=107)**	**p**
ИБС	2053 (77,5%)	75(70,1%)	**0,03**
Патология клапанов сердца	353 (13,3%)	21 (19,6%)	**0,04**
ДЭП	440 (16,6%)	33 (30,8%)	**<0.001**
ОНМК+ДЭП	514 (19,4%)	35 (32,7%)	**0,001**
Мультифокальный атеросклероз	269 (10,2%)	20 (18,7%)	**0,005**
Стенозы ВСА более 50%	394 (14,9%)	25 (23,8%)	**0,012**
Стенозы ВСА более 70%	135 (5,1%)	12 (11,2%)	**0,006**

На основании полученных данных был проведен логистический **регрессионный** анализ, в результате которого была получена серия уравнений, в которых в качестве бинарной зависимой переменной рассматривали наличие всех НО, а в качестве независимых переменных использовали в различных комбинациях вышеприведенные предикторы.

После отбора независимых переменных методом пошагового исключения была получена модель, с низким уровнем аппроксимации. При этом наибольшую значимость на всех этапах отбора переменных продемонстрировали следующие показатели: возраст более 61 года, балл по EuroSCORE более 4 и уровень rSO_2менее 65% (рисунок 1а) и 1б)).

а)



б)

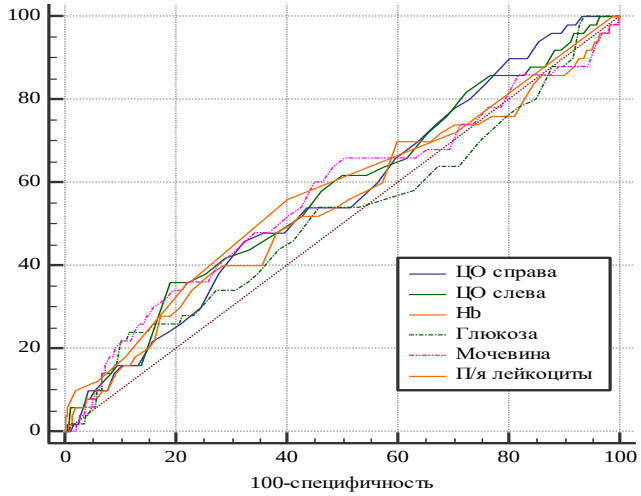


Рисунок 1 (а и б). Прогностическая ценность влияния исследуемых предоперационных показателей на развитие НО (ROC-кривые).

Следующим этапом последовательно были выявлены дооперационные факторы риска отдельно НО 1 и 2 типов. Для анализа наиболее значимых предоперационных факторов, а также общности или отличия предикторов для различных видов НО, представили **сводные данные** (таблица 6). При анализе выявили, что такие факторы риска как исходная тяжесть состояния пациента по шкале EuroSCORE, меньшие росто-весовые показатели, наличие сопутствующих стенозов ВСА более 50%, уровень мочевины и исходное снижение rSO_2 сохраняли свою высокую значимость при всех видах послеоперационных НО и поэтому могут быть отнесены к критериям группы риска. При анализе дооперационных факторов риска развития всех видов НО, без разделения на 1 и 2

типы, были значимыми также: наличие мультифокального атеросклероза, возраст, женский пол, сниженный гемоглобин, повышенный уровень глюкозы крови, а также наличие в анамнезе заболеваний ГМ, таких как ОНМК и/или ДЭП (таблица 6).

При анализе предоперационных данных пациентов с развившимися НО 1 типа выявили также достоверно большие размеры ЛЖ и меньший уровень общего белка, чем у неосложненных больных ($p<0,05$). Намного более широким является спектр факторов риска для НО 2 типа (таблица 6).

Таблица 6

Общий анализ предоперационных факторов риска различных НО.

Фактор риска	**НО 1 и 2 тип**	**1 тип**	**2 тип**
Возраст> 65 лет	+	-	+
Балл по EuroSCORE< 4	+	+	+
ППТ< 1,8 $м^2$	+	+	+
Женский пол	+	-	+
ОНМК в анамнезе	+	-	+
ДЭП в анамнезе	+	-	+
Анемия	+	-	+
Мочевина> 7,6ммоль/л	+	+	+
Глюкоза крови> 6 ммоль/л	+	-	+
Общий белок≤ 70 %	-	+	-
Мультифокальный атеросклероз	+	-	+
Стенозы ВСА более 50%	+	+	+
Стенозы ВСА более 70%	+	+	-
Исходная ЦО ≤ 65%	+	+	+

Примечание: + - относится к факторам риска, - не относится к факторам риска.

Интраоперационная оценка риска развития послеоперационных неврологических осложнений 1 и 2 типов с выявлением целевых предикторов для терапевтического воздействия.

Следующим этапом исследования изучили особенности интраоперационного периода, в анализ включили спектр оперативных вмешательств, временные параметры оперативного вмешательства, температурные режимы, показатели системной и центральной гемодинамики, данные церебрального мониторинга, лабораторные данные и расчетные показатели у пациентов с развившимися НО и без них. Задачей этого исследования явилось выявление интраоперационных предикторов развития НО с дальнейшей возможностью сделать их целевым объектом терапевтического воздействия и коррекции в рамках профилактики послеоперационных НО, особенно у больных группы риска, определенных на предыдущем этапе исследования.

При начальном этапе данного исследования выполнили анализ интраоперационного периода и выявление предикторов всех развившихся НО без

разделения на типы по степени тяжести. В этом случае выделили 2 группы сравнения – с НО и без них.

Спектр оперативных вмешательств у пациентов с послеоперационными НО и без них был сходным. Проанализировали взаимозависимости развития послеоперационных НО различных типов от наличия или отсутствия ИК. Не выявили значимой зависимости развития как всего пула НО, так и отдельно НО 1-го и 2-го типов от самого по себе наличия или отсутствия ИК во время основного этапа кардиохирургического вмешательства.С другой стороны, при проведении оперативного вмешательства в условиях ИК, длительность его достоверно влияла на развитие НО всех видов, а длительность ишемии миокарда значимо не отличалась в группах с НО и без них (таблица 7).

Таблица 7

Основные временные показатели периоперационного периода в группах с различными видами неврологических осложнений.

Показатель	**НО 1 и 2 типов**						p
	нет (n= 2171)			Да (n=91)			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
Длительность ИК, мин	80	65	100	91	68	108	0,038
Длительность ишемии, мин	52	42	67	54	41	72	0,464
Пребывание в ОРИТ, ч	20	19	22	22	20	44	<0,001
Продолжительность ИВЛ, мин	180	160	220	280	200	480	<0,001

Безусловно, развитие любых видов НО приводило к высокозначимому увеличению длительности ИВЛ и пребыванию пациентов в ОРИТ.

Проанализировали интраоперационные показатели гемодинамики, вазоактивных и симпатомиметических препаратов в интраоперационом периоде в группах с НО и без них. Так, было выявлено, что для пациентов с развившимися послеоперационными НО 1 и 2 типов характерно исходное снижение насосной функции сердца со снижением СИ, не связанном с гиповолемией, что потребовало больших дозировок допамина в предперфузионном периоде ($p<0,05$).

В постперфузионном периоде у пациентов с НО были выявлены более низкие показатели диастолического и среднего АД и более высокая ЧСС при отсутствии различий в дозировках симпатомиметиков и вазопрессоров.

При анализе категориальных данных выявили, что у пациентов с НО достоверно чаще использовали трансфузию СЗП ($p=0,002$). Была выявлена тенденция к увеличению частоты НО при переливании донорской эритроцитарной массы.

При анализе интраоперационных показателей газового состава крови и КОС в группах с НО и без них выявили следующие отличительные особенности: показатель

P_aO_2/FiO_2 на этапе гепарина и протамина в группах достоверно не отличался, для пациентов с НО были выявлены более высокие показатели парциального давления кислорода на всех этапах исследования, при этом устойчивая тенденция к гипокапнии в группе с НО, что на некоторых этапах приводило к сдвигу pH в щелочную сторону (таблица 9).

И только на этапе постперфузионного периода в группе НО была выявлена тенденция к большему дефициту оснований. Уровень лактата крови в этот период в группах достоверно не отличался (таблица 8).

Таблица 8

Интраоперационные отличия в группах с неврологическими осложнениями и без.

Показатель	**НО 1 и 2 типов**						p
	Нет (n=2650)			Да (n=107)			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
P_aO_2 T2, мм рт. ст.	189,2	154,1	221,5	204,0	170,0	230,0	0,038
P_aO_2/FIO_2 T2	433	354	502	445	379	524	0,064
Sat_aO_2 T2, %	99,0	98,7	99,5	99,1	99,0	99,6	0,021
P_aO_2 T3, мм рт. ст.	327,9	279,3	370,0	343,0	306,0	376,0	0,049
P_aCO_2 T3, мм рт. ст.	29,1	25,9	32,4	27,1	24,2	30,3	0,003
pH T3	7,510	7,470	7,560	7,540	7,490	7,590	0,009
P_aCO_2 T4, мм рт. ст.	29,4	26,2	32,8	27,1	24,3	30,3	<0,001
P_aO_2 T5, мм рт. ст.	272,0	220,0	315,0	303,0	252,0	342,0	0,006
P_aCO_2 T5, мм рт. ст.	30,7	27,0	34,3	26,8	23,4	30,6	<0,001
pH T5	7,49	7,45	7,53	7,51	7,49	7,55	0,003
P_vCO_2 T5, мм рт. ст.	34,0	30,0	38,0	30,1	25,6	33,0	<0,001
P_aO_2/FiO_2 T6	388	291	476	424	328	467	0,161
BE T6, ммоль/л	-1,8	-1,5	0,1	-2	-4	-0,4	0,061
Лактат T6, ммоль/л	1,66	1,17	2,38	1,80	1,12	2,50	0,606
C_aO_2T1, мл/100мл	174,96	161,66	187,46	169,98	156,06	184,81	0,038
C_vO_2T1, мл/100мл	129,96	115,91	145,04	123,36	107,86	137,90	0,012
C_aO_2T2, мл/100мл	175,77	161,91	188,38	169,01	156,97	180,45	0,007
C_aO_2T6, мл/100мл	145,08	130,93	158,04	133,63	115,12	152,79	0,001
C_vO_2T6, мл/100мл	111,07	96,12	126,07	102,27	84,57	123,04	0,006
DO_2 T6, мл/мин*м^2	461,06	397,59	540,41	422,00	366,38	501,96	0,025
Комплайнс дин T2, мл/мбар	60	50	71	55	46	64	0,005
Комплайнс дин T6, мл/мбар	70,0	57,0	84,0	65,0	51,0	80,0	0,028

Примечание: обозначение этапов T0-T7 см в разделе Методы исследования

Были рассчитаны данные КТФК на всех этапах исследования в группах с НО и без них. Выявлены достоверные отличия и тенденции на всех этапах к снижению содержания O_2 артериальной и венозной крови и доставки O_2в конце операции в группе с послеоперационными НО (таблица 8).

Параллельно с данными газов крови и показателей КТФК, проанализировали и параметры проводимой в группах ИВЛ и выяснили, что установленные параметры ИВЛ (ДО, МОД) в группах, независимо от режимов проводимой искусственной вентиляции, достоверно не отличались в случае пересчета данных параметров на идеальную массу тела пациентов. При этом в группе пациентов с послеоперационными НО в течение всего периоперационого периода выявляли более низкий комплайнс легких (таблица 8).

При проведении анализа режимов ИВЛ в группах было выявлено, что у больных с развившимися НО на всех этапах оперативного вмешательства достоверно реже использовали режим вентиляции по давлению ($p<0,05$).

Безусловно, самыми однонаправленными и высокодостоверными изменениями в лабораторных показателях в группах с НО и без них были показатели красной крови, отмеченные на всех этапах исследования. Эта разница была отмечена от начала оперативного вмешательства, особенно ярко она проявлялась на этапе ИК и сохраняла свою достоверность в постперфузионносм периоде. Это относилось и к Ht, и к Hb.

Также был выявлен значимо более высокий уровень глюкозы на основном этапе операции у больных с развившимися в последствии послеоперационными НО (таблица 9).

Таблица 9

Интраоперационные лабораторные показатели в группах с неврологическими осложнениями и у больных без патологии ЦНС.

Показатель	**НО 1 и 2 типов**						p
	Нет (n=2650)			Да (n=107)			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
Hb T1, г/л	131,0	121,0	141,0	127,0	117,0	138,0	0,016
Ht T1, %	39,0	36,0	41,0	38,0	34,0	41,0	0,015
Hb T2, г/л	132	122	142	127	117	135	0,016
Ht T2, %	39,0	36,0	42,0	38,0	35,0	41,0	0,044
Hb T3, г/л	91	80	101	84	75	95	<0,001
Ht T3, %	27	24	30	25	22	28	<0,001
Hb T4, г/л	94	84	103	88	80	98	<0,001
Ht T4, %	28,0	25,0	30,0	26,0	23,0	29,0	<0,001
Глюкоза T4, ммоль/л	8,0	7,0	9,4	8,9	7,2	10,0	0,026
Hb T5, г/л	96	86	104	91	84	98	0,004
Ht T5, %	28,0	25,0	31,0	26,0	23,5	28,0	0,001
Hb T6, г/л	109	99	120	101	87	115	<0,001
Ht T6, %	32,0	29,0	35,0	29,0	25,0	34,0	<0,001

Примечание: обозначение этапов T0-T7 см в разделе Методы исследования

Второй группой достоверных показателей, подтвердивших свою предикторную значимость развития НО, явилась группа показаний церебрального мониторинга, в первую очередь, данных rSO_2. Безусловно, этот показатель продемонстрировал себя как

динамичный, быстро реагирующий на любые изменения состояния больного и сохраняющий свою значимость на протяжении всего интраоперационного периода (таблица 10). Выявили, что в группе больных со снижением rSO_2 во время ИК менее 50% продолжительность послеоперационной ИВЛ значимо больше, чем у больных без снижения ЦО (200 мин (170;250) и 190 мин (160;240).

Помимо ЦО высокозначимым оказался еще один показатель церебрального мониторинга – глубина анестезии. Индекс слуховых вызванных потенциалов, были снижены в группе больных с послеоперационными НО (таблица 10).

Еще одним выявленным отличием явилась высокодостоверная разница в дозах наркотического анальгетика фентанила на всех этапах оперативного вмешательства и в общей интраоперационной дозе, в группе с послеоперационными НО дозы препарата в расчете на килограмм массы тела были значимо выше. Общие дозы у больных с НО и без них соответственно составили 11 (9,33; 12,7) и 10 (8,54; 11,4) мкг/кг.

Таблица 10

Интраоперационные показатели церебрального мониторинга в группах с неврологическими осложнениями и у больных без патологии ЦНС.

Показатель	**НО 1 и 2 типов**						p
	Нет (n=2650)			Да (n=107)			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
rSO_2 л. Т1, %	69	63	76	66	60	73	0,020
rSO_2 пр. Т1, %	68	62	75	67	60	73	0,081
rSO_2 л. Т3, %	57	52	63	56	49	61	0,034
rSO_2 пр. Т3, %	56	51	62	55	50	60	0,061
rSO_2 л. Т4, %	55	50	61	53	45	57	<0,001
rSO_2 пр. Т4, %	54	49	60	53	47	57	0,008
rSO_2 л. Т5, %	56	51	62	50	44	59	0,001
rSO_2 пр. Т5, %	55	50	60	49	45	58	0,002
AAI T3	17	14	22	15	8	19	0,002
AAI T4	17	14	24	12	7	19	<0,001
AAI T5	19	15	27	13	9	19	0,001
AAI T6	19	15	30	16	9	26	0,018

Примечание: обозначение этапов Т0-Т7 см в разделе Методы исследования

Выявили, что данные церебрального мониторинга, особенно церебральная оксиметрия, является одним из самых динамично оперделяемых и информативных с предикторной для развития НО точки зрения, показателем (рисунок 2).

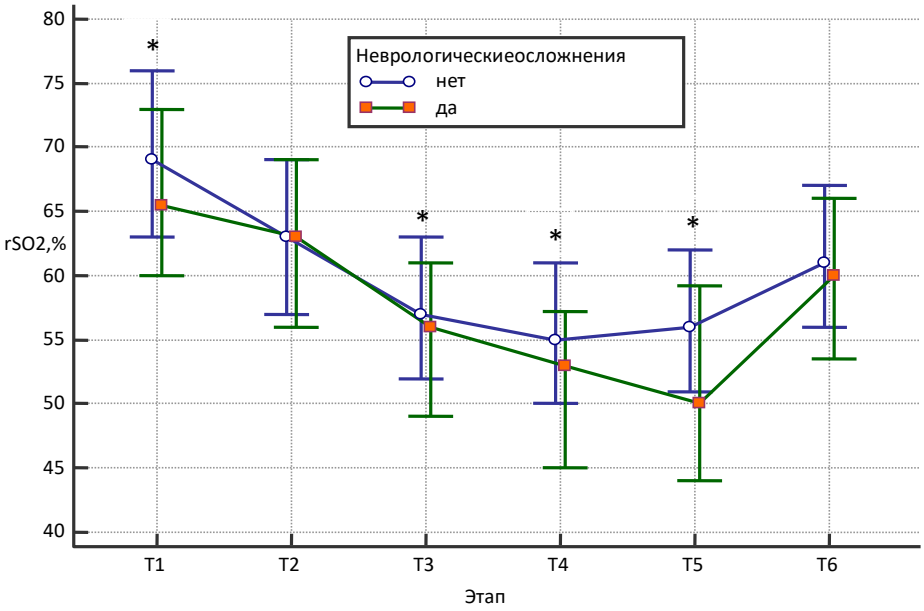


Рисунок 2. Интраоперационная динамика ЦО в группах больных с НО и у больных без патологии ЦНС. * - p<0,05

Также было выявлено, что в группе больных со снижением rSO_2 на всех этапах исследования были достоверно более низкие показатели гемоглобина и гематокрита (рисунок 3).

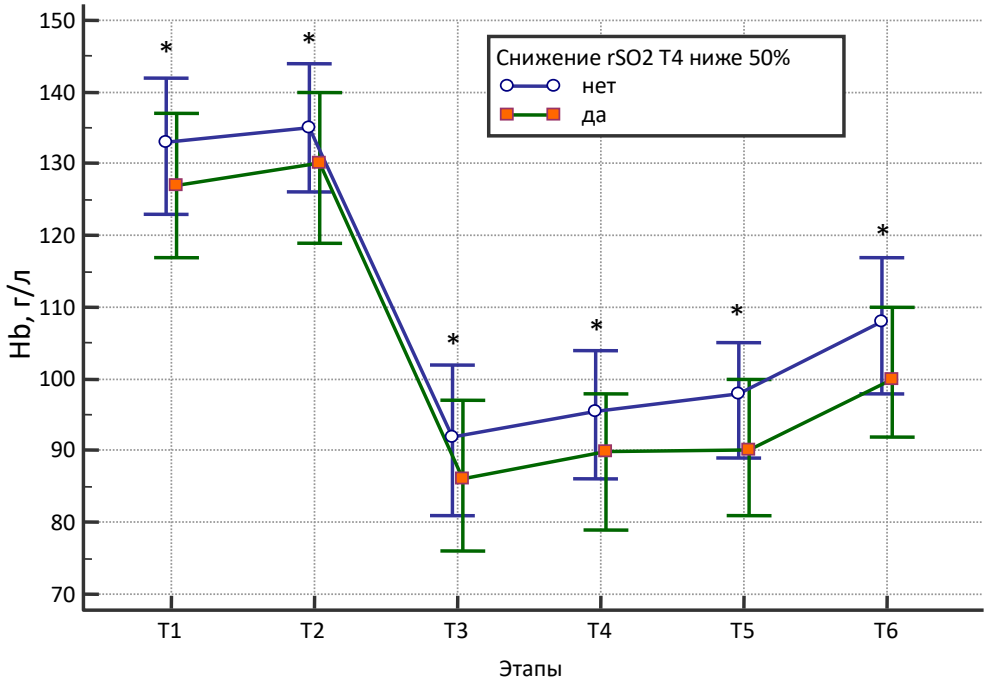


Рисунок 3. Интраоперационная динамика уровня гемоглобина и гематокрита в подгруппах со снижением rSO_2<50% на этапе 30 мин ИК и без снижения. * - p<0,05

При помощи анализа ROC - кривой для количественных переменных определили точку «отсечения» (Cut-off), для показателя гемоглобина на этапе 30 мин ИК, она составила менее 90 г/л. На рисунке представлены значения ППТ и вычисленных посредством определения индекса Youden точек отсечения. ППТ = 0,607 (0,585; 0,629), Youdenindex = 0,1945 (0,0983; 0,2831), Cut-off ≤90, Чувствительность 59,74; Специфичность 59,71.

Следующим этапом исследования выявили интраоперационные предикторы самого тяжелого из НО – инсульта. Для НО 1 типа – инсульта значимыми предикторами явились более высокие показатели внесосудистой воды легких в пред- и постперфузионном периоде, что можно трактовать как признаки наличия застойной сердечной недостаточности по малому кругу кровообращения, артериальная и венозная гипероксия на этапе ИК, более высокие дозы пропофола и фентанила, более низкое АД д. и наличие метаболического ацидоза в постперфузионном периоде (таблица 11).

Таблица 11

Интраоперационные предикторы развития неврологических осложнений 1 типа.

Показатель	**НО 1 типа**						p
	нет			Да			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
ELWI T1, мл/кг	8	7	9	9	8	11	0,065
Sat_aO_2 T2, %	99,0	98,7	99,5	99,3	99,0	99,7	0,012
P_aO_2 T5, мм рт. ст.	273,0	221,0	316,0	340,0	329,0	346,0	0,004
Sat_aO_2 T5, %	99,3	98,8	99,7	99,8	98,9	99,8	0,055
Sat_vO_2 T5, %	74,3	70,1	79,1	87,4	78,2	88,0	0,011
Пропофол T5, мг/кг	1,5	1,3	1,5	1,5	1,5	1,5	0,048
АД д. T6, мм рт. ст.	56	50	62	55	45	59	0,09
ELWI T6, мл/кг	8	7	9	9	8	10	0,081
BE T6, ммоль/л	-1,8	-3,5	,0	-3,1	-5,8	-2,0	0,004
Фентанил общая доза, мкг/кг	10,91	9,41	12,64	12,00	11,27	13,92	0,008

Примечание: обозначение этапов T0-T7 см в разделе Методы исследования

Факторы риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции у кардиохирургических больных.

Одним из этапов работы явилось проведение отдельного **проспективного** исследования №1, посвященного изучению проблемы малых неврологических осложнений после кардиохирургических вмешательств или так называемой ПОКД (НО 3 типа). В задачи исследования входили оценка динамики когнитивного статуса пациентов в раннем послеоперационном периоде при различных видах кардиохирургических вмешательств и в зависимости от вариантов анестезиологического обеспечения, а также выявление предикторов ухудшения когнитивных функций у данной категории больных.

В рутинной клинической практике данный вид неврологических отклонений далеко не всегда выявляют и регистрируют как осложнение [Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010]. По многочисленным данным литературы, частота ПОКД является огромной, их развитие приводит к значимому ухудшению качества жизни пациентов, а часто и к прогрессированию деменции в отдаленном послеоперационном периоде [Newman M.F. и др., 2001].

К ПОКД относят нарушение интеллектуально-мнестических и мыслительных функций (концентрация внимания, удержание в памяти и обработка новой информации, а также осмысление зрительных образов), ухудшение познавательной функции, изменение психомоторной деятельности, нарушение сна, появление психической патологии, которая включает личностные, тревожные и аффективные расстройства, а также более тяжелые психозы и депрессии [Малиновский Н.Н. и др., 2000; Бокерия Л.А. и др., 2005; Бузиашвили Ю.И., Алексахина Ю.А., Амбатьелло С.Г. М.С.Т., 2005; Иванов С.В., 2005; Fudickar A. и др., 2011].

В рамках проводимого этапа исследования обследовали 118 пациентов (97 мужчин и 21 женщина) в возрасте 59 (54; 65) лет, функциональный класс по Euroscore 3 (2; 4), перенесших кардиохирургические вмешательства - АКШ без ИК – 65 (55%), с ИК – 53 (45%) (длительность ИК 75 (62,5; 93) мин, ишемии миокарда 49 (41; 76) мин) в 2014г. В условиях ИК 32 (60,4%) пациентам выполнили АКШ, 9 (17%) – протезирование клапанов сердца и 12 (22,6%) сочетанные оперативные вмешательства.

Всем пациентам было проведено тестирование нейрокогнитивных функций за сутки до операции, а затем на 2-3-и сутки после операции.

При анализе данных нейрокогнитивного тестирования в сравнении до и после оперативного вмешательства первым этапом изучили динамику результатов по каждому проведенному тесту. Под ухудшением результатов понимали любое изменение в негативную сторону общего количества баллов по тесту. Также выделили больных, у которых ухудшились результаты более чем 2-х тестов и более чем 3-х тестов. Отмечали количество пропущенных тестов, что происходило, в первую очередь, при отказе больных от прохождения повторного тестирования (рисунок 4).

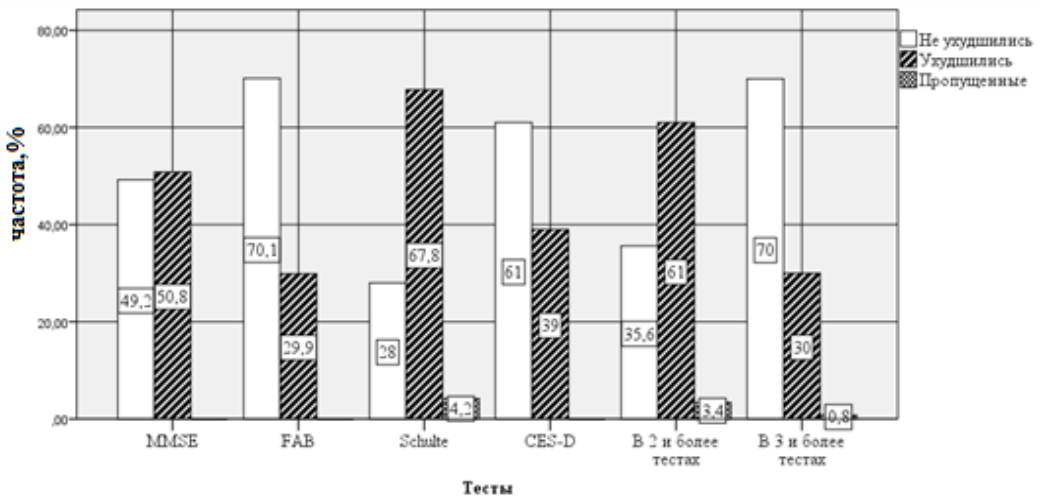


Рисунок 4. Сравнительная оценка результатов тестирования в динамике после операции.

При проведении предикторного анализа изучили и сравнили в группах с ухудшением результатов тестирований в послеоперационном периоде и без ухудшения следующие показатели: предоперационные данные, интраоперационные – показатели мониторинга глубины анестезии, полученные посредством измерения BIS, данные неинвазивного билатерального мониторинга оксигенации кортикального отдела ГМ, параметры гемодинамики, показатели кислотно-основного состояния и газов крови, параметры ИВЛ, частоту назначения и дозы симпатомиметиков, вазопрессоров, дозы фентанила, ингаляционных анестетиков, температуру тела. Также анализировали основные клинические показатели периоперационного периода.

Первым этапом проанализировали результаты **теста MMSE**, которые ухудшились у половины пациентов в послеоперационном периоде. При проведении предикторного анализа выявили, что ухудшение когнитивных функций пациентов были ассоциированы с большей исходной тяжестью больных по шкале EuroSCORE, разницей в КОС (pH у пациентов с послеоперационным ухудшением был выше при меньших значениях P_aCO_2 на различных этапах оперативного вмешательства), а также с большей глубиной анестезии и меньшим АД ср. в постперфузионном периоде.

Тест FAB предназначен для выявления грубой нейрокогнитивной дисфункции, в том числе, лобной симптоматики. Выявили, что ухудшение его результатов характерно для наименьшего количества больных по сравнению с остальными тестами. При анализе факторов, влияющих на результаты теста FAB выявили, что у пациентов с ухудшением результатов теста достоверно более низкая фракция изгнания левого желудочка, более

низкие показатели rSO_2, чем у больных без ухудшения результатов данного теста [Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В., 2012].

При анализе категориальных данных выявили, что у пациентов без ухудшения результатов тестадостоверно чаще применяли дексмедетомидин (P=0,014).

При анализе данных **теста Шульте** выявили, что именно он продемонстрировал наиболее частое ухудшение результатов в послеоперационном периоде. В литературе существуют указания на то, что именно цифровые тесты являются оптимальными и наиболее приемлемыми для анализа нейрокогнитивной функции и ее динамики [Бокерия Л.А. и др., 2011]. При оценке различий между пациентами с ухудшением и без ухудшения результатов теста Шульте выявили, что основным отличием между нимибыли параметры ИВЛ в течение операции. Достоверные отличия в дыхательном объеме/килограмм (ДО/кг), при пересчете на идеальную массу тела больного стали еще более значимыми и были выявлены на всех этапах оперативного вмешательства. Так в группе больных без послеоперационного ухудшения когнитивных функций дыхательные объемы были ниже, а частота дыханий выше. При этом достоверных отличий ни в газовом составе крови, ни в параметрах КОС, выявлено не было.

Помимо этого достоверно отличался уровень гликемии в течение ИК, который был выше в группе больных с послеоперационным ухудшением когнитивных функций. У этих больных также в течение операции регистрировали значимо большую степень снижения ЦО относительно исходных ее показателей.

При анализе результатов теста госпитальной тревоги и депрессии (**CES-D**) выявили, что у большей части больных результаты данного варианта тестирования не ухудшились в послеоперационном периоде. При анализе параметров интраоперационного периода были выявлены многочисленные достоверные отличия между группами с усилением депрессии в послеоперационном периоде и без такового. Также как и при анализе результатов теста Шульте было выявлено значимое влияние параметров ИВЛ, негативное влияние высоких ДО/кг массы тела было выявлено на всех этапах оперативного вмешательства. Более низкие объемы дыхания в группе пациентов без депрессии были компенсированы большей ЧДД и разницы в МОД получено не было. Данные церебрального мониторинга в группах достоверно различались - большая глубина анестезии продемонстрировала свое негативное влияние, значимым для ухудшения результатов теста было также и снижение ЦО. Детерминанты КТФК - меньший исходный уровень гемоглобина и показатели дооперационной задолженности кровообращения и сердечной недостаточности (BE и СИ на начальных этапах) также были значимы для ухудшения послеоперационных результатов. Достоверно отличалась в группах и

длительность ИК, которая в группе послеоперационных «депрессивных» больных была значимо больше.

При анализе категориальных данных выявили, что у пациентов с ухудшением результатов тестаCES-D достоверно чаще использовали ранее заготовленную аутокровь p=0,049 (0,029 односторонняя).

Следующим этапом анализа данных явилось выделение пациентов с **ухудшением результатов двух, трех и более тестов**, то есть пациентов со значимым ухудшением различных детерминант когнитивной функции. Нужно отметить, что такие результаты были получены более чем у половины (61%) обследованных пациентов.

Различия в параметрах ИВЛ достоверно отличались у пациентов с ухудшением двух и более тестов и без ухудшения. На всех этапах оперативного вмешательства ДО в пересчете на ИдМТбыл выше у больных с послеоперационным ухудшением когнитивной функции. У этих же больных выявили достоверно большие показатели давлений в дыхательных путях – давления плато и пикового. Негативно в своем влиянии на функцию ЦНС проявило себя и наличие исходной недостаточности кровообращения, выражавшееся в снижении СИ и доставки O_2. При этом назначение Допамина до ИК в необходимой для коррекции СИ дозе проявило себя положительным фактором в своем влиянии на когнитивный статус. Негативное влияние гипокапнии, тем более, реализовавшееся в повышении pH, было зарегистрировано на этапе ИК (таблица 12).

Таблица 12

Предикторы ухудшения 2 и более тестов после операции.

Показатель	**Без ухудшения** (n=42)		**С ухудшением** (n=72)		p
	M	**25; 75**	**M**	**25; 75**	
ЧСС T1, мин$^{-1}$	64,5	67; 70	68	62; 77	0,014
СИ T2, л/мин*м^2	2,50	2,28; 2,87	1,91	1,60; 2,50	0,026
DO_2 T2, мл/мин*м^2	459,39	341,78; 527,47	349,41	260,57; 367,27	0,045
Допамин T2, мкг/кг/мин	3	2; 3	2	0; 3	0,031
P_aO_2 T5, мм рт. ст.	256,80	251,90; 326,10	233,25	179,60; 274,00	0,029
P_vCO_2 T5, мм рт. ст.	30,2	26,6; 30,6	32,25	30,90; 35,50	0,041
pH T5	7,530	7,509; 7,566	7,474	7,445; 7,519	0,018
BE T6, ммоль/л	-1,70	-2,90; -0,05	-2,65	-3,90; -1,10	0,032
Лактат T6, ммоль/л	1,19	1,00; 1,54	1,47	1,15; 2,22	0,07
Десфлюран T2, об.%	5,70	5,30; 6,75	5,10	4,05; 5,50	0,020
Рпик T2, мбар	18	16; 20	20	17; 22	0,020
Рплато T2, мбар	17	14; 19	19	16,5; 21	0,022
ДО/ИдМТ T1, мл/кг	9,07	7,64; 10,39	9,75	8,45; 10,73	0,102
ДО/ИдМТ T2, мл/кг	8,81	7,48; 9,82	9,37	8,42; 10,22	0,280
ДО/ИдМТ T6, мл/кг	9,26	7,64; 10,39	9,90	8,40; 11,11	0,078
Максимальное снижение rSO2 за время операции, %	11,69	4,29; 17,91	20,86	13,89; 26,98	0,006

Примечание: обозначение этапов T0-T7 см в разделе Методы исследования

Недостаточность кровообращения, манифестировавшаяся после основного этапа операции в группе с ухудшением НКФ, проявилась меньшим BE и большим уровнем лактата. Доза Десфлюрана в группе без ухудшения НКФ была достоверно выше без разницы в уровне глубины анестезии. Максимальный процент снижения уровня ЦО относительно исходных показателей был значительно больше в группе больных с послеоперационным ухудшением НКФ (таблица 12).

При анализе категориальных данных выявили, что пациентам с ухудшением результатов двух и более тестов достоверно чаще выполняли операции на открытом сердце p=0,04.

Было выявлено, что у пациентов с ухудшением результатов 3-х и более тестов значимо чаще максимальное снижение показателей rSO_2 относительно исходных показателей составляло более 25% в течение оперативного вмешательства (p=0,026).

По результатам нашего исследования можно выделить несколько блоков **предикторов** ухудшения когнитивных функций у кардиохирургических больных – особенности исходного состояния, параметры интраоперационной ИВЛ, показатели гемодинамики, данные церебрального мониторинга и некоторые лабораторные показатели. Воздействие на данные группы предикторов может оказать непосредственное влияние на состояние НКФ у пациентов кардиохирургического профиля. Выявленные предикторы являются сходными в различных тестах, некоторые их них подтвердили свою значимость неоднократно.

В качестве бинарной зависимой переменной при проведении регрессионного анализа было выбрано ухудшение результатов в двух и более тестах, как наиболее информативной модели. Отбор независимых переменных для включения в модель проводился на основании оценки статистической значимости различий параметров в группах (уровень значимости p<0,1). После отбора переменных методом пошагового исключения переменных была построена модель, процент верных отнесений которой составил 75,8%, чувствительность – 70,3%, специфичность – 81,5%.

Вероятность ухудшения результатов в двух и более тестах (p) в полученной нами модели логистической регрессии оценивается следующим образом:

$p = \frac{e^{g(x)}}{1 + e^{g(x)}}$, где $g(x)$ – выражение, вычисляемое для каждого пациента по формуле: $g(x)$= - 8,89 + 0,236*EuroSCORE + 0,289*ДО/ИдМТ – 0,502*Допамин до ИК + 0,213*Рплато до ИК - 0,07*BIS после ИК + 1,024*лактат после ИК.Площадь под ROC кривой составила 0,829 (ДИ: 0,742 -0,916) (рисунок 5).

Данное уравнение было использовано для обозначения спектра параметров, возможно влияющих на развитие послеоперационной ПОКД.

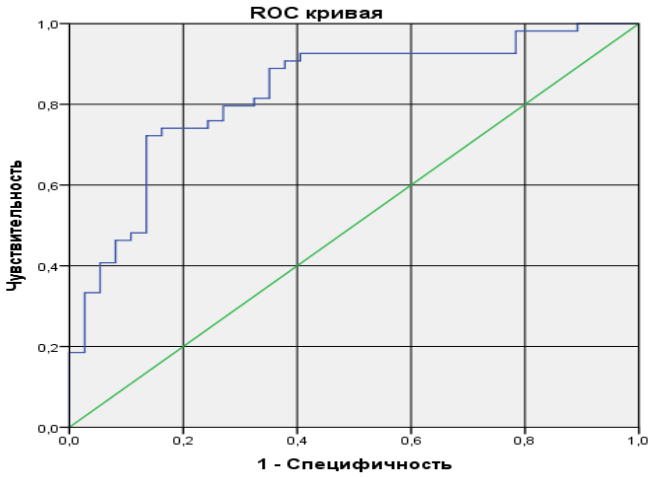


Рисунок 5. ROC-кривая для предсказанной вероятности развития НКД.

Дополнительные аспекты развития когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций.

Следующий этап исследования мы посвятили выявлению и анализу дополнительных факторов развития послеоперационной когнитивной дисфункции у кардиохирургических больных. Данная часть работы была также выполнена в виде **проспективного исследования (№2)**. Помимо общеклинических и лабораторных данных проанализированы результаты до- и послеоперационной электроэнцефалографии, исследованы периоперационные показатели нейронспецифических и воспалительных маркеров в оттекающей от головного мозга венозной крови, проведено до- и послеоперационное тестирование нейрокогнитивных функций больных.

В настоящее время очевидными являются многофакторность развития НО и важность проведения профилактических мероприятий развития церебральных нарушений. Однако до настоящего времени не разработаны единые подходы, направленные на предотвращение развития НО. По данной причине были проведены дополнительные исследования, не являющиеся стандартными при проведении кардиохирургических операций.

Анализировали проявления ранней послеоперационнойэнцефалопатии (РПЭП). К подгруппе РПЭП (n=10) отнесли пациентов, у которых отметили неадекватное пробуждение (с очевидной когнитивной дисфункцией, астенизацией, возбуждением, отсутствием продуктивого контакта, негативизмом и т.д.), потребовавшее дополнительной послеоперационной седации и/или продления периода послеоперационной ИВЛ. Эти

проявления быстро регрессировали в течение первых послеоперационных суток у 90% больных, отнесенных нами к группе РПЭП.

Всем пациентам проводили ЭЭГ до операции и через 5 дней после операции.При анализе ЭЭГ выделяли такие параметры, определяемые данным методом, как наличие дисфункции срединных структур и ствола ГМ, наличие зафиксированной эпиактивности и асимметрии полушарий; ирритацию или раздражение мозговых структур, что представляет собой сигнал, имеющий десинхронизированный характер с наличием большого числа бета-колебаний высокой частоты и амплитуды, а также пиков и острых волн; также анализировали наличие признаков корковой дисфункции.

Всем пациентам было проведено тестирование НКФ за сутки до операции, а затем на 3-и сутки после операции. Тестирование проводили при помощи тестов «Краткая шкала оценки психического статуса» (MiniMentalStateExamination - MMSE), теста «Батарея лобной дисфункции» (FrontalAssessmentBattery – FAB) (см. выше) и теста рисования часов [BrysonG.L. и др., 2011].

В день операции проводилась катетеризация луковицы внутренней яремной вены для забора проб в оттекающей от ГМ венозной крови [Щедренок В.В., 1971]. В пробах анализировали параметры кислотно-основного состояния (PO2, PCO2, Sat, pH, BE, глюкоза, лактат), маркеры системного воспалительного ответа (IL-1 β, IL-6, IL-18, TNF-α), оксид азота (NO) и маркеры нейронального повреждения (NSE, белок S-100).

Показатели центральной гемодинамики, церебральной оксиметрии, глубины анестезии, лабораторные показатели артериальной и венозной крови анализировали также на этапах Т0 – до операции, Т1 – 30 минут ИК, Т2 – по окончании ИК, Т3 – на утро после операции в отделении реанимации. Также анализировали данные пред- и послеоперационного обследования.

При анализе исходных ЭЭГ было выявлено, что для большинства больных характерно наличие умеренно выраженных общемозговых изменений, как в группе с РПЭП, так и без нее. Были выявлен, что достоверно чаще в группе РПЭП выявляют признаки исходной дисфункции срединных структур и ствола мозга (p=0,09), корковой дисфункции (p=0,08) и наличие очагов эпиактивности (p=0,13). Остальные исходные показатели ЭЭГ в группах больных с РПЭП и без нее не отличались. В послеоперационном периоде отмечены достоверные отличия в выраженности общемозговых изменений (p=0,03), ассиметрии полушарий (p=0,02), корковой дисфункции (p=0,02) и эпиактивности (p=0,03) в группе ЭП. Также было выявлено, что в группе без РПЭП показатели ЭЭГ до и после операции практически не отличаются, тогда

как у больных с РПЭП отметили тенденцию к ухудшению большинства показателей ЭЭГ в послеоперационном периоде.

При анализе исходных отличий в группах с РПЭП и без нее выявили, что больные с ЭП были достоверно старше неосложненных пациентов, чаще имели сопутствующие стенозы ВСА, а состояние их характеризовалось более высоким баллом по шкале EuroSCORE. Также была выявлена тенденция к более высокому содержанию глюкозы в оттекающей от ГМ венозной крови (таблица 13).

Таблица 13

Исходные отличия клинических и лабораторных показателей в группах.

Показатель	**Без РПЭП (n=12)**		**РПЭП (n=10)**		p
	M	**25; 75%**	**M**	**25; 75%**	
Возраст, лет	56	51; 63	67	64; 72	**0,02**
Балл по EuroSCORE	4	1; 5	7	7; 9	**0,01**
Риск по EuroSCORE, %	2,7	1,2; 3,8	7,8	6; 16	**0,08**
Стеноз ВСА более 50%		0 (0%)		3 (30%)	**0,04**
Глюкоза с, ммоль/л	5,4	5; 5,8	6	5,6; 6,8	**0,09**

Примечания: v – содержание в смешанной венозной крови, с – содержание в оттекающей от головного мозга венозной крови.

Проанализировали данные тестирования НКФ больных обеих групп до и после операции. При сравнении групп выявили отсутствие достоверных отличий в исходных данных тестирования. При сравнении результатов тестирования до и после операции внутри каждой группы выявили значимое ухудшение результатов теста FAB в группе с РПЭП (p=0,06), и тенденцию к ухудшению результатов MMSE и Теста Часов, тогда как в группе больных без РПЭП такой динамики отмечено не было.

При анализе выявили отличия в периоперационных клинических и лабораторных данных у пациентов двух групп. В группе больных с ЭП на этапе Т2 было достоверно более низкое АД д., больший уровень лактата в венозной крови и глюкозы и больший процент прироста содержания S-100 относительно Т0 в оттекающей от ГМ крови.

Также на этапе введения протамина выявили тенденцию к достоверно большему в группе РПЭП уровню белка S-100 в оттекающей от ГМ крови в данной группе. На утро после операции в группе РПЭП был достоверно выше уровень глюкозы в оттекающей от ГМ крови, также отмечена тенденция к большему содержанию белка S-100 на этом этапе (таблица 14).

Таблица 14

Отличия периоперационных показателей у больных с РПЭП и без РПЭП.

Показатель	**Без РПЭП(n=12)**		**С РПЭП(n=10)**		**p**
	M	**25; 75%**	**M**	**25; 75%**	
АД д Т2, мм рт. ст.	55	52; 59	46	40; 54	**0,02**
GEDI Т2, %	711	672; 753	751	719; 987	**0,09**
Лактатv Т2, ммоль/л	1,9	1,4; 2	3,5	2,7; 4	**0,02**
S-100 с Т2, пг/мл	291	175; 558	935	555; 1572	**0,08**
% прироста S-100 с Т2 от Т0, %	286	235; 460	767	691; 1084	**0,03**
Глюкоза с Т3, ммоль/л	7	6,6; 7,3	13	10; 16	**0,04**
S-100 с Т3, пг/мл	181	95; 230	272,5	217; 359	**0,1**

Примечания: v – содержание в смешанной венозной крови, с – содержание в оттекающей от головного мозга венозной крови, Т1-3 – этапы исследования.

При оценке периоперационной динамики IL-6 выявили достоверное увеличение уровня данного цитокина на этапах 30 мин ИК по сравнению с исходом (p<0,001), на 30 мин ИК и после протамина (p=0,001), а также значимое снижение уровня данного показателя на утро первых суток в сравнении с этапом после протамина (p=0,005). Достоверных отличий уровня IL-18 относительно исхода и между другими этапами не выявили.

Были выявлены достоверные отличия в уровне NO исходно и NO на утро первых послеоперационных суток (p=0,012), также NO после протамина и NO на утро первых послеоперационных суток (p=0,025). В динамике отмечено снижение данного показателя относительно исходных значений. При анализе периоперационной динамики TNFα определили его достоверное повышение относительно исхода на этапе после протамина (p=0,007). На утро первых послеоперационных суток значения данного показателя возвращались практически к исходному уровню.

При анализе динамики нейрональных маркеров NSE и S-100 были выявлены достоверные отличия их уровней на следующих этапах: NSE исходно и NSE 30 мин (p=0,027), NSE исходно и NSE на утро 1-х послеоперационных суток (p=0,039), уровень NSE увеличивался в сравнении с исходным. S-100 исходно и S-100 30 мин ИК (p<0,001), S-100 исходно и S-100 после протамина (p=0,001), S-100 после протамина и S-100 на утро 1-х послеоперационных суток (p=0,007). В динамике отмечено увеличение данного показателя относительно исходных значений. Наутро первых послеоперационных суток значения S-100 возвращались практически к исходному уровню в сравнении с этапом после протамина.При анализе динамики лактата в оттекающей от ГМ крови отметили значимое увеличение его уровня на этапах операции в сравнении с исходом (p=0,002).

Достоверное увеличение лактата в сравнении с начальным этапом зафиксировали и на утро первых послеоперационных суток (p=0,010).

При сравнении **в группах** уровней биомаркеров зарегистрировали достоверные отличия только одного показателя – белка S-100, он был достоверно выше в группе больных с ЭП на этапе после протамина (p=0,036) (рисунок 6).

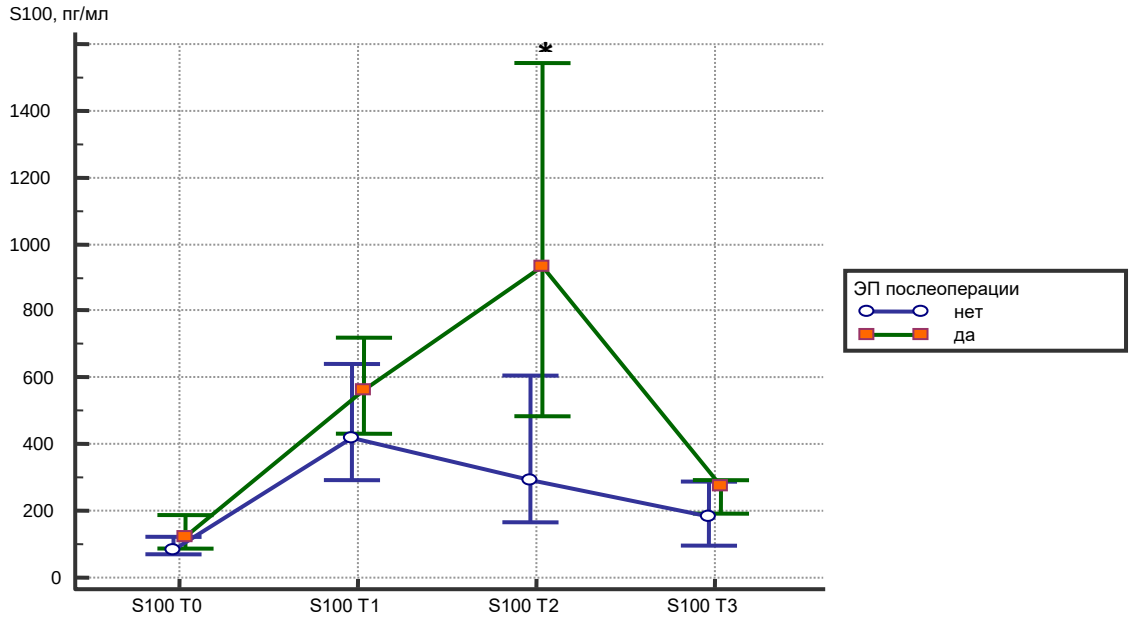


Рисунок 6. Периоперационная динамика S-100 в оттекающей от головного мозга венозной крови в группах с ранней энцефалопатией и без нее. * - p< 0,05

Выявили достоверное влияние некоторых клинических и лабораторных показателей на интраоперационную динамику нейрональных маркеров. Так, исходные показатели красной крови продемонстрировали высокую обратную корреляцию с уровнем повышения провоспалительного цитокина IL-6 на этапе постперфузионного периода. Также была выявлена обратная средняя взаимозависимость уровня NO и IL-6, а также IL-6 и PO2 в оттекающей от ГМ венозной крови.

Определили периоперационную динамику биомаркеров в оттекающей от ГМ венозной крови: для IL-6,TNF-α, NSE, S-100 и лактата характерно интраоперационное повышение показателей относительно исходных с их последующим снижением практически до нормы к утру 1-х послеоперационных суток; единственным достоверным отличием уровня биомаркеров в группах с ЭП и без нее был показатель белка S-100. Отмечена отрицательная динамика уровня NO к утру 1-х послеоперационных суток. Помимо этого выявили достоверную взаимосвязь различных биомаркеров: отрицательную - NO и IL-6, NO и NSE, а также влияние провоспалительныхинтерлейкинов на уровень

венозной оксигенации. Выявили прямую взаимосвязь провоспалительных цитокиновIL-6 иIL-18, а также нейрональных биомаркеров NSE и S-100.

Алгоритм профилактики и ранней коррекции неврологических осложнений после кардиохирургических вмешательств и результаты его внедрения в клиническую практику.

Заключительным этапом исследования явилось составление алгоритма профилактики, ранней диагностики и коррекции НО. Он был составлен на основании полученных и описанных выше данных.

Алгоритм профилактики НО состоит из нескольких этапов.

Первый этап – предоперационное ведение больных. Он включает в себя.

1) Оценка тяжести общего состояния на основании осмотра больного и данных стандартного общепринятого обследования (Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, ЭКГ, ЭХО-КГ, ХМ, рентгенограмма легких, ФВД по показаниям, УЗИ брюшной полости, гастроскопия).
2) Проведение обязательного дуплексного сканирования ВСА всем больным.
3) Оценка наличия факторов риска развития НО.
4) Коррекция факторов риска НО.

Из выделенных факторов предоперационного риска, выделяют подлежащие и неподлежащие коррекции.

Факторы риска, не подлежащие коррекции – 1) Возраст (>61 года), 2) женский пол, 3) мультифокальный атеросклероз, 4) стенозы ВСА более 50%, 5) балл по Euroscore (>4) - за исключением снижения креатинина, 6) ППТ, $м^2$ (≤ 1,89)

Факторы риска, подлежащие коррекции –

1) Гемоглобин, г/л (≤ 135). Менее 135 г/л – отказ от дооперационного аутозабора крови, менее 100 г/л при условии стабильности больного – диагностика и коррекция анемии.

2) Палочкоядерныелейк., % (> 2,9) Без сопутствующего лейкоцитоза обычно не проводится.

3) Мочевина, ммоль/л (>7,6). Без сопутствующего увеличения уровня креатинина обычно не проводится.

4) Глюкоза натощак, ммоль/л (> 6). Консультация эндокринолога, анализ гликозилированного гемоглобина, выполнение суточного профиля глюкозы – при любом из суточных показателей глюкозы более 10 ммоль/л (включая постпрандиальную гипергликемию) – перевод на инсулин до нормализации показателей.

5) Общий белок, г/л, ≤75, Добавление сиппингов к питанию за несколько дней до операции.

6) rSO_2 пр., % (≤ 65), При коррекции детерминант нормализуется самостоятельно.

7) КДО ЛЖ ≥170 мл. В сочетании со сниженной ФИЛЖ менее 40% - возможна предоперационная инфузиялевосимендана

8) Стенозы ВСА более 70%. Консилиум специалистов рассматривает возможность дооперационной коррекции ВСА или проведение симультанного вмешательства

9) ДЭП. Проведение тестирования НКФ. Позволяет оценить степень ухудшения в динамике. Возможно исследование уровня белка S-100 для оценки степени повреждения ГМ исходно и в динамике, а также оценки эффективности проводимой терапии. Возможно проведение ЭЭГ для выявления эпиактивности и назначения соответствующей терапии.

Второй этап – интраоперационное ведение больных. Он включает в себя:

I. **Общие мероприятия**

1) Коррекция гипергликемии в интраоперационном периоде путем постоянной инфузии раствора инсулина по протоколу Пенсильванского университета [Хенсли Ф.А., Мартин Д.Е., Грэвли Г.П., 2008].
2) Проведение нормотермического ИК с температурой 36-36,7 °С.
3) Проведение постоянного церебрального мониторинга, включающего в себя неинвазивное билатеральное измерение церебральной оксигенации и определение глубины анестезии любым из доступных методов.
4) При снижении показателя глубины анестезии ниже 45 по BIS уменьшить глубину анестезии.
5) Назначение трансфузии компонентов крови проводить по абсолютным показаниям.
6) Своевременная коррекция КОС с достижением нормальных значений pH в течение всего оперативного вмешательства.

II. **В предперфузионном периоде** у пациентов группы риска и при снижении rSO_2, как основного «целевого показателя», особенно при снижении его относительно исходных показателей более чем на 25%.

Проводить коррекцию исходной сердечной недостаточности, которая выражается в снижении СИ, АД, увеличении ВСВЛ. Своевременная коррекция кислородной задолженности и доставки O_2 в предперфузионный период уменьшает количество НО 1 и 2 типов. Гипероксия не является лечебной мерой и приводит к увеличению НО.

III. **В интраоперационном периоде, особенно В ГРУППЕ РИСКА И ПРИ СНИЖЕНИИ ЦО в динамике более, чем на 25% от первичных показателей:**

1) Поверхность тела < 1,8 м^2, исходный Hb<130 г/л, снижение Ht менее 28% - уменьшить объем заполнения АИК, предпочтение тепловой малообъемной кровяной кардиоплегии по Калаффиори, применение стимуляции диуреза в умеренных дозах, применение ультрафильтрации на этапе ИК, гемотрансфузия на этапе смещения.

2) PaCO2 < 35 мм рт.ст. - увеличить PaCO2. Уменьшить подачу газовой смеси во время ИК, ЧДД в другие периоды.

3) Снижение DO2 (расчет) - увеличить O2, Hb, СИ.

Дополнительно у пациентов группы риска:

1) Отдавать предпочтение ингаляционной анестезии десфлюраном при отсутствии противопоказаний. Позитивное влияние на НКФ оказывает применение дексмедетомидина как адьюванта анестезиологического пособия.
2) Отдавать предпочтение проведению ИВЛ в режиме контроля по давлению по протективной методике, особенно у больных со сниженным комплайнсом легких.

Третий этап – раннее послеоперационое ведение больных. Он включает в себя:

1) При пробуждении больного (по методике ранней активизации не более 1 часа) – оценка неврологического статуса.
2) Выявление ранней послеоперационной ЭП, требующей седации. Диагностируется при неадекватности словесного контакта с больным, возбуждении, без наличия грубой очаговой неврологической симптоматики. Ранняя послеоперационная ЭП может иметь важное клиническое значение, являясь первой манифестацией дальнейшей ПОКД.
3) При развитии ранней послеоперационной ЭП назначить инфузиюдексмидетомидина минимум на 2 часа, не препятствуя постепенной активизации больного с точки зрения расширения режимов ИВЛ. В случае крайнего возбуждения возможно болюсное введение пропофола и галоперидола в минимальных терапевтических дозах. Поддерживать седацию на уровне -2..-4 по шкале RASS. При восстановлении контакта с больным – дальнейшая активизация больного и экстубация трахеи.
4) При выявлении грубой неврологической симптоматики – консультация невролога, выполнение КТ ГМ, УЗИ БЦА. Далее – по результатам диагностических исследований.

Именно многофакторность и многоходовость мероприятий по профилактике НО являются залогом клинического успеха [Murkin J.M. и др., 2011].

В качестве бинарной зависимой переменной при проведении регрессионного анализа было выбрано наличие любых НО. Отбор независимых переменных для

включения в модель проводился на основании оценки статистической значимости различий для всех периоперационных параметров в группах с НО и без (принятый уровень значимости p<0,1), а также изучения характера и силы взаимосвязи между этими параметрами (таблица 15). После отбора переменных была получена модель, позволяющая прогнозировать НО в послеоперационном периоде на основании демографических и интраоперационных показателей. Вероятность НО в полученной модели логистической регрессии (p) оценивается следующим образом: $p = \frac{e^{g(x)}}{1 + e^{g(x)}}$, где $g(x)$ – выражение, вычисляемое для каждого пациента на основании полученных коэффициентов.

Таблица 15

Переменные в уравнении

Переменная	**Коэффициент**	**Значимость**
Константа	3,839	0,094
Возраст > 61 года	0,512	0,157
ППТ,м^2	-3,206	0,006
Общий белок < 76 г/л	0,090	0,816
Глюкоза 30 мин > 9ммоль/л	-0,629	0,076
$PaCO_2$ 30мин, мм рт. ст.	-0,008	0,832
PaO_2 30 мин > 326,8 мм рт. ст.	-0,654	0,072
ДО/ИдМТ протамин >10,9 мл/кг	-0,833	0,016
Фентанил суммарно >11,58 мкг/кг	0,298	0,439

Для оценки дифференцирующей способности уравнения проведен ROC – анализ, поострена ROC-кривая (рисунок 7).

Площадь под ROC кривой ППК=0,786 (95% ДИ: 0,761 – 0,810), p<0,001. В качестве точки отсечения (cut-off) выбрано значение предсказанной вероятности p=0,288, при этом чувствительность составляет 0,85, специфичность – 0,61.

Внедрение данного протокола профилактики, своевременной диагностики и ранней коррекции неврологических дисфункций в клиническую практику позволило значимо снизить количество НО в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.

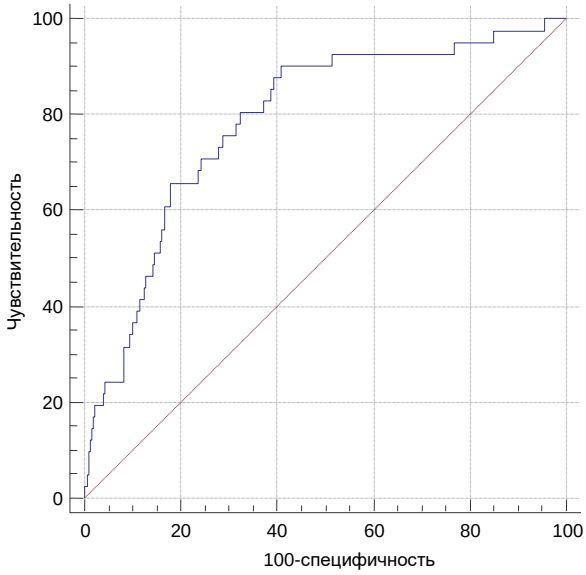


Рисунок 7. ROC-кривая для параметра предсказанной вероятности.

Оценка эффективности внедрения алгоритма профилактики и ранней коррекции неврологических осложнений.

Постадийное внедрение различных ступеней алгоритма в клиническую практику с 2007 по 2015 годы привело к достоверному снижению НО 1 и 2 типов (рисунок 8).

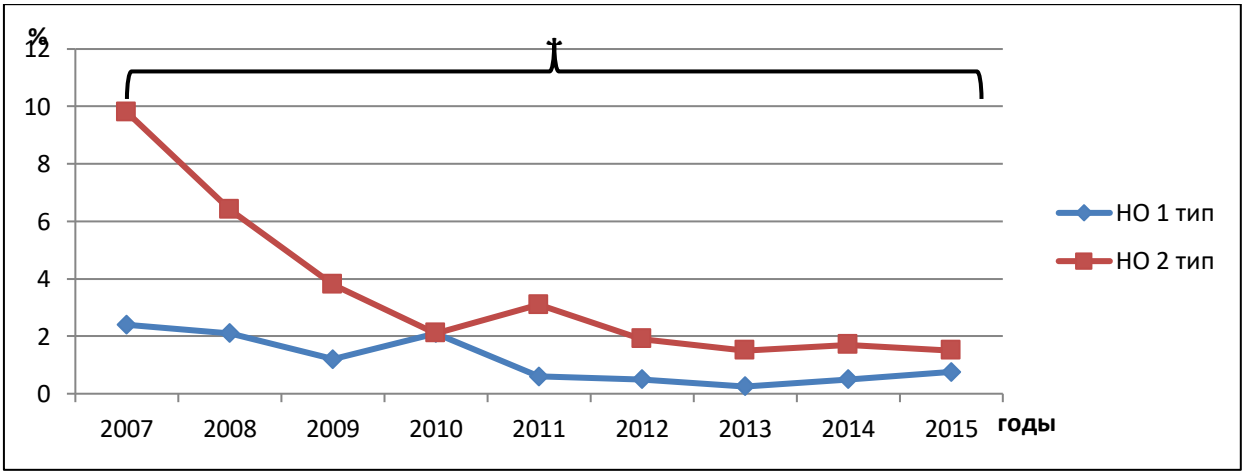


Рисунок 8. Динамика частоты развития неврологических осложнений 1 и 2 типов с 2007 по 2015 годы, * - $p < 0,05$.

ВЫВОДЫ.

1) Проведенные исследования позволили изучить частоту возникновения, факторы риска и клиническую значимость основных неврологических осложнений (инсульт, эцефалопатия и послеоперационная когнитивная дисфункция) у кардиохирургических больных и разработать комплекс мер по их профилактике и ранней коррекции.
2) Общая частота неврологических осложнений 1 и 2 типа (инсульт и эцефалопатия) у кардиохирургических больных составляет 3,9% (средний показатель с 2007 по 2015 гг.) Риск их развития повышается при наличии следующих предоперационных факторов: тяжесть состояния пациента по шкале Euroscore>4, площадь поверхности тела ≤ 1,8, наличие мультифокального атеросклероза, возраст >65лет, женский пол, наличие сопутствующих стенозов ВСА более 50%, наличие в анамнезе ОНМК и/или ДЭП, наличие клапанной и сочетанной патологии сердца, дооперационный гемоглобин ≤ 130 г/л, уровень глюкозы крови > 6 ммоль/л, уровень мочевины > 7,6 ммоль/л, воспалительные изменения в формуле крови, исходное снижение rSO_2≤ 65%,. Дополнительными факторами, свидетельствующими о риске развития тяжелых неврологических осложнений 1 типа (инсульта) являются увеличенные размеры левого желудочка и сниженный уровень общего белка ≤ 70 г/л.
3) К интраоперационным факторам развития неврологических осложнений относятся: длительность искусственного кровообращения>90 минут; наличие сердечной недостаточности в предперфузионном период (снижение сердечного индекса<.2,5 мл/мин/м^2 и увеличении внесосудистой воды легких>8 мл/кг); снижение комплайнса легких в постперфузионном периоде ≤ 70мл/мбар; интраоперационное повышение уровня глюкозы > 8,5 ммоль/л или развитие инсулинорезистентности; гемодилюция во время ИК с уровнем гемоглобина менее 90г/л; гипокапния (PaCO2 ≤ 30 мм рт.ст.; гипотермия ≤ 35,8С; глубина анестезии (БИС ≤ 45), высокие дозы наркотических анальгетиков >2,0 мкг/кг/ч; применение препаратов крови. Развитие данных осложнений увеличивает длительность ИВЛ и пребывание в отделении реанимации.
4) Обоснована необходимость применения мониторинга состояния головного мозга в интраоперационном периоде как наиболее эффективного метода ранней диагностики церебральных нарушений. Снижение церебральной оксигенации менее 50% является достоверным предиктором развития всех видов послеоперационных неврологических осложнений, так же как и снижение церебральной оксигенации более чем на 25% от исходных показателей; глубина анестезии менее 42 является предиктором развития неврологических осложнениий.

5) Различная степень ухудшения нейрокогнитивной функции в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств выявляется у 30-70% пациентов, информативным методом ее диагностики является тестирование в пред- и послеоперационном периоде. Наиболее значимыми предикторами ухудшения нейрокогнитивной функции являются глубина анестезии (БИС менее 40, интраоперационное снижение церебральной оксигенации относительно исхода более чем на 20%, сниженные значения сердечного индекса и доставки кислорода в предперфузионном периоде).
6) Выявлено значимое негативное влияние некоторых параметров ИВЛ на послеоперационную когнитивную функцию: высокий дыхательный объем более 9,5 мл/кг в пересчете на идеальную массу тела; гипероксия во время ИК более с PaO_2 более 250 мм рт.ст., гипервентиляция со снижением PaCO2 менее 32 мм рт.ст., снижение положительного давления в конце выдоха менее 6 мм рт.ст., повышение пикового давления более 18 мм рт.ст., проведение ИВЛ с контролем по объему.
7) Для выявления нейрокогнитивной дисфункции возможно использовать дополнительные методы диагностики церебральных нарушений: электроэнцефалографию, определение нейрональных биомаркеров. Ранняя энцефалопатия, требующая послеоперационной седации, является предиктором нейрокогнитивной дисфункции, и развивается чаще у пациентов в возрасте старше 67 лет с высоким баллом по шкале EuroSCORE. Интраоперационными предикторами развития ранней ЭП являются диастолическое АД менее 55 мм рт.ст., уровень лактата>1,8 ммоль/л, гипергликемия >8 ммоль/л и повышение уровня провоспалительных цитокинов и маркеров нейронального повреждения после ИК. Наиболее значимыми факторами, влияющими на уровень биомаркеров повреждения явились Hb и Ht, показатели церебральной оксиметрии и уровень pH во время операции. Наиболее информативным маркером церебрального повреждения является белок S-100.
8) На основании полученных данных разработан алгоритм профилактики, ранней диагностики и коррекции неврологических осложнений, позволяющий оптимизировать и повысить безопасность анестезиологического обеспечения кардиохирургических вмешательств, а также снизить количество неврологических осложнений различных степеней тяжести в послеоперационном периоде.
9) Благодаря внедрению комплекса мер профилактики и коррекции неврологических осложнений частота инсульта снизилась с 2,4 до 0,75%, энцефалопатии – с 9,8 до 1,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1) Применение поэтапного алгоритма оценки риска возникновения, профилактики и своевременной коррекции неврологических осложнений целесообразно использовать в практике кардиоанестезиологии с целью снижения количества неврологических осложнений.
2) Выявленные предоперационные факторы риска развития послеоперационных неврологических осложнений можно разделить на подлежащие и не подлежащие коррекции. Последние необходимо знать и у больных данной категории тщательно избегать дополнительных интраоперационных повреждающих факторов. Подлежащие изменению факторы необходимо корректировать перед оперативным вмешательством согласно алгоритму, что может значимо улучшить результат лечения и снизить количество возможных осложнений.
3) Следует своевременно корректировать сердечную недостаточность и доставку O2 в предперфузионый период, что уменьшает количество неврологических осложнений 1 и 2 типов. Гипероксия не является лечебной мерой и приводит к увеличению неврологических осложнений. Проведение ИВЛ по методике с контролем по давлению, использованием положительного давления в конце выдоха и пересчет дыхательных объемов на идеальную массу тела улучшает результаты лечения.
4) Оптимальной гемотрансфузионной тактикой с точки зрения влияния на функцию головного мозга является отказ от рутинного переливания компонентов крови, альтернативой является применение ранее заготовленной аутокрови. Минимизация гемодилюции, проведение нормотермического ИК снижает количество неврологических осложнений всех типов.
5) Необходимо рутинное применение методов церебрального мониторинга (определение глубины анестезии и церебральной оксиметрии) при кардиохирургических вмешательствах. Показано проведение мероприятий по поддержанию церебральной оксигенации в пределах нормы путем коррекции ее детерминант, что является наиболее эффективной профилактической мерой по предотвращению развития послеоперационных неврологических осложнений. Необходимо избегать излишней глубины анестезии, оптимальным считать уровень биспектрального индекса энцефалограммы 45-50.
6) Рекомендуется проведение интраоперационной коррекции гипергликемии путем инфузии инсулина, что улучшает нейрокогнитивную функцию в послеоперационном периоде.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Клыпа Т.В. Факторы развития когнитивной дисфунции после кардиохирургических операций / Клыпа Т.В., Шепелюк А.Н., Еременко А.А., Антонов И.О., Кричевский Л.А. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017, №1, том 10. с. 62-78.
2. Клыпа Т.В. Динамика когнитивного статуса кардиохирургических больных и ее предикторы / Клыпа Т.В., Антонов И.О., Вавакин А.С.. // Анестезиология и реаниматология, 2016, № 1, том 61, с. 18-23.
3. КлыпаТ.В. Возможности фармакологической нейропротекции у кардиохирургических больных. Препараты для общей анестезии /Клыпа Т.В., Еременко А.А., ШепелюкА.Н.,Антонов И.О. // Анестезиология и реаниматология, 2015, № 4, том 60, с. 43-49.
4. Клыпа Т.В. Возможности фармакологической нейропротекции у кардиохирургических больных. Препараты, не предназначенные для общей анестезии /Клыпа Т.В., Еременко А.А., ШепелюкА.Н., Антонов И.О. // Анестезиология и реаниматология, 2015, № 5, том 60, с. 85-89.
5. Клыпа Т.В. Гипергликемия критических состояний /КлыпаТ.В., ОреховаМ.С., ЗабросаеваЛ.И. // Сахарный диабет. 2015, Т.18. - №1 с. 33-42.
6. Шепелюк А.Н. Факторы риска послеоперационных неврологических осложнений в кардиохирургии /Шепелюк А.Н., КлыпаТ.В., Никифоров Ю.В. // Общая реаниматология. Том 8, № 5, 2012. с. 47-55.
7. Klypa T.Reasons of the postoperative encephalopathy in cardiosurgery / Klypa T, ShepelyukA //Abstracs of European society of intensive care medicine (ESICM). Lisboa, Portugal, 2012, abstract № 0357 p. 69.
8. ШепелюкА.Н.Церебральнаяоксиметриявкардиохирургии / ШепелюкА.Н., Т.В. Клыпа, НикифоровЮ.В. //Общая реаниматология. Том 8, № 2, 2012. с. 67-73.
9. Klypa T. The impotence of the cerebral oximetry for prediction of neurological dysfunction at cardiosurgery patients / Klypa T, ShepelyukA //CardioVascularandThoracicSurgeryJournal. 2011, Vol. 12, suppl. 1. CP-20
10. Шепелюк А.Н. Церебральная оксиметрия для прогнозирования неврологической дисфункции у кардиохирургических пациентов / Шепелюк А.Н., Т.В. Клыпа, Никифоров Ю.В. // Общая реаниматология, Том VII, № 1, 2011. с. 48-54.
11. Klypa T. Predictors of decreased cerebral oxygenation during onpump cardiac surgery / Klypa T, Shepelyuk A //Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2010; 24 (3 Supplement): S1-S35.

12. КлыпаТ.В. Синдром сосудистой недостаточности при операциях с искусственным кровообращением /КлыпаТ.В.// Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2006. № 1. с. 56-65.
13. Гиляревский С.Р. Кардиохирургические операции у 80-летних больных: достижение и проблемы / Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Соколов В.В., Богатырева О.В., Кипова В.Х., Клыпа Т.В. // Российский кардиологический журнал. 2003, №2.с. 77-86.
14. Козлов И.А. Обеспечение операций на открытом сердце у больных старшей возрастной группы – актуальная проблема кардиоанестезиологии / Козлов И.А., Клыпа Т.В. // Клиническая геронтология. 2003, том 9, № 2. с. 48-59.
15. Ермоленко А.Е. Общая анестезия, гемодинамика и гормональные показатели у больных старшего возраста, оперируемых с применением искусственного кровообращения /Ермоленко А.Е., Ильницкий В.В., Козлов И.А., Клыпа Т.В. // Клиническая геронтология. 2003, № 2, с. 27-35.
16. Соколов В.В.Исходное состояние и особенности интенсивной терапии гериатрических больных, оперированных с искусственным кровообращением / Соколов В.В., Козлов И.А., Алферов А.В., Богатырева О.В., Кипова В.Х., Клыпа Т.В.// Клиническая геронтология. 2002. №7. с. 16-22.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

AAI – индекс электроэнцефалограммы при воздействии слуховых вызванных потенциалов

BE – дефицит оснований

BIS – биспектральный индекс электроэнцефалограммы

BS – общая продолжительность периода тотального угнетения спонтанного электроэнцефалографического сигнала (BurstSuppression)

C_aO_2 – содержание кислорода в артериальной крови

C_vO_2 – содержание кислорода в смешанной венозной крови

DO_2 – доставкакислорода

EuroSCORE– European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси

IL-1, IL-18, IL-6, IL-8 – интерлейкины1,18,6,8

NO – оксид азота

NSE – нейронспецифическая энолаза

NYHA – New York Heart Association

rSO_2 – церебральная оксигенация

TNF-α, tumor necrotic factor, фактор некроза опухоли

VO_2 – потребление кислорода

АД – артериальное давление (с. – систолическое, ср. – среднее, д. – диастолическое)

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГГ - гипергликемия

ГМ – головной мозг

ГФИ - глобальная фракция изгнания, GEF (globalejectionfraction), %

ДО – дыхательный объем

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

ИМТ – индекс массы тела

КТФК – кислороно-транспортная функция крови

ЛЖ – левый желудочек

МАК – минимальная альвеолярная концентрация

НКФ – нейрокогнитивная функция

НО – неврологические осложнения

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция

ППТ – площадь поверхности тела

СД – сахарный диабет

СИ – сердечный индекс

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ФК – функциональный класс

ЦО – церебральная оксиметрия

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭП – энцефалопатия

ЭЭГ – электроэнцефалограмма