

**ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНСТВА  
РОССИИ**

На правах рукописи

Клыпа Татьяна Валерьевна

**ПРОФИЛАКТИКА И РАННЯЯ  
КОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ.**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант  
д.м.н., профессор  
член-корреспондент РАН  
А.А. Еременко

Москва – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>ГЛАВА I. ПРОБЛЕМА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).</b> .....	15
1.1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ.....	15
1.1.1. Терминология и классификация неврологических осложнений после операций на сердце.....	16
1.1.2. Частота развития неврологических осложнений при операциях на сердце.....	18
1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ. ПРЕДИКТОРЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	20
1.2.1. Этиология послеоперационных неврологических осложнений в кардиохирургии.....	20
1.2.2. Патогенез неврологических осложнений.....	30
1.2.3. Предикторы послеоперационных неврологических осложнений в кардиохирургии.....	31
1.3. ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	36
1.3.1. Аппаратные методы диагностики.....	37
1.3.2. Тестирование нейрокогнитивных функций у кардиохирургических больных.....	41
1.4. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОТЕКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	45
1.4.1. Фармпротекция препаратами для общей анестезии.....	46
1.4.2. Фармпротекция препаратами, не предназначенными для общей анестезии.....	49
1.5. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОТЕКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	53
1.6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	55
<b>ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И ВЫПОЛНЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.</b> .....	57
2.1. ОБСЛЕДОВАННЫЕ БОЛЬНЫЕ И ВЫПОЛНЕННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА.....	57
2.1.1. Общая характеристика пациентов и тяжести их исходного состояния.....	57
2.1.2. Характеристика исходных данных инструментальных и лабораторных методов обследования.....	58
2.1.3. Характеристика сопутствующей патологии обследованных больных.....	59
2.1.4. Показания к хирургическому лечению и характеристика выполненных оперативных вмешательств.....	60
2.1.5. Выявленные типы неврологических осложнений в послеоперационном периоде.....	61
2.2. МЕТОДИКИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ, ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.....	62
2.2.1. Методика анестезиологического пособия.....	62
2.2.2. Методика искусственного кровообращения и кардиоплегической защиты миокарда.....	63
2.2.3. Интраоперационные лечебные меры.....	65
2.3. ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ.....	66
2.4. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ.....	67
2.5. ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ НЕЙРОМОНИТОРИНГ.....	68
2.6. ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.....	70

2.7 НЕЙРОКОГНИТИВНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.....	70
2.7.1. Характеристика больных, которым было проведено тестирование.....	70
2.7.2. Характеристика выполненных тестов.....	71
2.8. ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.....	71
2.8.1. Характеристика больных, включенных в дополнительное исследование.....	72
2.8.2. Характеристика дополнительных инструментальных и лабораторных исследований.....	72
2.9. СБОР НАУЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ И СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. АРХИВИРОВАНИЕ ИНФОРМАЦИИ, ПРЕДСТАВЛЕНИЕ И СРАВНЕНИЕ ДАННЫХ.....	73
2.9.1. Архивирование информации, представление и сравнение данных.....	73
2.9.2. Корреляционный и регрессионный анализ.....	74
<b>ГЛАВА III. ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ 1 И 2 ТИПОВ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.....</b>	<b>76</b>
3.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	76
3.1.1. Выявление предоперационных предикторов всех развившихся неврологических осложнений.....	76
3.1.2. Общая оценка пациентов с развившимися неврологическими осложнениями и тяжести их исходного состояния.....	76
3.1.3. Анализ сопутствующей патологии у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями.....	78
3.1.4. Анализ взаимозависимости дисциркуляторной энцефалопатии и других видов патологии у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями.....	79
3.1.5. Анализ исходных данных лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями.....	80
3.1.6. Множественный регрессионный анализ возможных предоперационных предикторов. ROC анализ.....	82
3.2. ДООПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ИНСУЛЬТА.....	85
3.3 ДООПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ.....	88
3.4. СВОДНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДОПЕРАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗЛИЧНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	91
3.5. ОБСУЖДЕНИЕ.....	93
3.6. ВЫВОДЫ.....	100
<b>ГЛАВА IV. ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ 1 И 2 ТИПОВ С ВЫЯВЛЕНИЕМ ЦЕЛЕВЫХ ПРЕДИКТОРОВ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ.....</b>	<b>102</b>
4.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ. ВЫЯВЛЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ПРЕДИКТОРОВ ВСЕХ РАЗВИВШИХСЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	102
4.1.1. Анализ спектра выполненных оперативных вмешательств.....	103
4.1.2. Анализ интраоперационных показателей гемодинамики и некоторых аспектов лекарственной терапии у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями и без них.....	104
4.1.3. Анализ интраоперационных показателей кислотно-основного состояния, газов крови и КТФК у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями и без них.....	105

4.1.4. Анализ интраоперационных режимов и параметров ИВЛ у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями и без них. ....	107
4.1.5. Анализ интраоперационных лабораторных показателей у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями и без них. ....	108
4.1.6. Анализ интраоперационных данных церебрального мониторинга и доз опиоидов у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями и без них. ....	109
<b>4.2. АНАЛИЗ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ДАННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ И ПРЕДИКТОРЫ ЕЕ ИЗМЕНЕНИЯ. ....</b>	<b>111</b>
<b>4.3. ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА. ....</b>	<b>118</b>
<b>4.4. ОБСУЖДЕНИЕ. ....</b>	<b>119</b>
<b>4.5. ВЫВОДЫ. ....</b>	<b>123</b>
<b>ГЛАВА V. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. ....</b>	<b>125</b>
5.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ. ....	125
5.2. МЕТОДИКИ И АНАЛИЗ ДАННЫХ ТЕСТИРОВАНИЯ. ....	126
5.3. АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ УХУДШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ. ....	127
5.3.1 Анализ предикторов ухудшения результатов двух и более тестов в послеоперационном периоде. ....	133
5.4. ОБСУЖДЕНИЕ. ....	138
5.5. ВЫВОДЫ. ....	144
<b>ГЛАВА VI. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ. ....</b>	<b>145</b>
6.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ. ....	145
6.1.1. Критерии ранней послеоперационной энцефалопатии. ....	145
6.1.2. Выполненные исследования. ....	146
6.2. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЭГ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА. ....	147
6.3. ПРЕДИКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ БОЛЬНЫХ С РАННЕЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ. ....	148
6.3.1 Анализ результатов тестирования больных с ранней энцефалопатией. ....	149
6.3.2 Анализ клинических данных и результатов лабораторных методов исследования больных с ранней энцефалопатией. ....	149
6.4. ОБСУЖДЕНИЕ. ....	157
6.5. ВЫВОДЫ. ....	162
<b>ГЛАВА VII. АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ КОРРЕКЦИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЕГО ВНЕДРЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ. ....</b>	<b>163</b>
7.1. АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ. ....	163
7.2. ROC АНАЛИЗ. ФАКТОРЫ РИСКА ЛЮБЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ. ....	167
7.3. УРАВНЕНИЕ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ. ....	170
7.4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ АЛГОРИТМА ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ КОРРЕКЦИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ. ....	172
7.5. ОБСУЖДЕНИЕ. ....	172
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ....</b>	<b>173</b>
<b>ВЫВОДЫ. ....</b>	<b>203</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. ....</b>	<b>207</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ. ....</b>	<b>228</b>

## 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 (Burst Suppression)
- $C_aO_2$  – содержание кислорода в артериальной крови
- $C_vO_2$  – содержание кислорода в смешанной венозной крови
- $DO_2$  – доставка кислорода
- EuroSCORE – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
- $FiO_2$  – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
- Hb – гемоглобин
- Ht – гематокрит
- IL-1 – интерлейкин 1
- IL-18 – интерлейкин 18
- IL-6 – интерлейкин 6
- IL-8 – интерлейкин 8
- $KVO_2$  – индекс утилизации кислорода
- MMSE – Mini-mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса)
- NMDA – N-methyl-D-aspartate
- NO – оксид азота
- NSE – нейрон специфическая енолаза
- NYHA – New York Heart Association
- $rSO_2$  – церебральная оксигенация
- TNF- $\alpha$ , tumor necrotic factor, фактор некроза опухоли
- $VO_2$  – потребление кислорода
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление (с. – систолическое, ср. – среднее, д. – диастолическое)
- АКШ – аортокоронарное шунтирование

БЦА – брахиоцефальные артерии  
ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация  
ВСА – внутренняя сонная артерия  
ВЧД – внутричерепное давление  
ГГ - гипергликемия  
ГГБ – гемогидробаланс  
ГМ – головной мозг  
ГФИ - глобальная фракция изгнания, GEF (global ejection fraction), %  
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер  
ДЗЛА – давление заклинивания лёгочной артерии  
ДЛА – давление в лёгочной артерии (с. – систолическое, ср. – среднее, д. – диастолическое)  
ДО – дыхательный объем  
ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИА – ингаляционный анестетик  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких  
ИВСВЛ - индекс внесосудистой воды легких, ELWI (extravascular lung water index)  
ИГКДО - индекс глобального конечно-диастолического объема, GEDI (global end-diastolic volume index)  
ИК – искусственное кровообращение  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
КДОЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка  
КТ – компьютерная томография  
КТФК – кислородно-транспортная функция крови  
ЛЖ – левый желудочек  
МАК – минимальная альвеолярная концентрация  
МК – митральный клапан  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НКФ – нейрокогнитивная функция  
НО – неврологические осложнения

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОПН – острая почечная недостаточность  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОСН – острая сердечная недостаточность  
ПАК – протезирование аортального клапана  
ПДКВ – положительное давление в конце выдоха  
ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция  
ППТ – площадь поверхности тела  
РПЭП – ранняя послеоперационная энцефалопатия  
СД – сахарный диабет  
СИ – сердечный индекс  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ТКД – транскраниальная доплерография  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
УО – ударный объём  
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФК – функциональный класс  
ЦВД – центральное венозное давление  
ЦК – церебральный кровоток  
ЦНС – центральная нервная система  
ЦО – церебральная оксиметрия  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЩЖ – щитовидная железа  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭП – энцефалопатия  
ЭЭГ – электроэнцефалограмма  
ЭХО-КГ - эхокардиография

## **ВВЕДЕНИЕ**

### ***Актуальность темы исследования.***

Кардиохирургия является одной из наиболее динамично развивающихся отраслей современной высокотехнологичной медицины. Несмотря на увеличение количества Центров Кардиохирургии в Российской Федерации, потребность в оказании кардиохирургической помощи остается крайне высокой. Безусловно, дальнейшее развитие данной отрасли хирургии, увеличение количества операций, улучшение результатов кардиохирургического лечения является приоритетной государственной задачей [Бокерия Л.А. и др., 2013].

В течение последних лет качество оказания кардиохирургической помощи улучшилось за счет совершенствования хирургической техники и анестезиологического и реанимационного обеспечения, искусственного кровообращения, внедрения новых технологий, материалов и лекарственных средств. При этом, несмотря на снижение количества осложнений после проведения кардиохирургических вмешательств, частота их все еще остается высокой, а спектр осложнений практически не меняется с годами, что является посылкой для дальнейших разработок мер профилактики и увеличения эффективности лечения послеоперационных осложнений [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].

Одними из наиболее тяжелых осложнений после кардиохирургических операций являются неврологические дисфункции. Проблема неврологического дефицита после операций на сердце остаётся одной из актуальных проблем на протяжении всей истории кардиохирургии. Тяжелые последствия данной категории осложнений влекут за собой медицинские, материальные и социальные проблемы [Nicolini F. и др., 2013; Culley D.J., Crosby G., 2016; Kuroda K. и др., 2016]. Неврологические осложнения нередко становятся фатальными, а иногда являются обратимыми с последующей частичной или полной реабилитацией больного. Именно неврологические осложнения являются ведущей причиной инвалидизации и ухудшения качества жизни после кардиохирургических операций [Голухова Е.З. и др., 2009]. В любом случае, дисфункция центральной нервной системы увеличивает сроки госпитализации и стоимость лечения, приводит к возникновению осложнений со стороны других органов и систем [Мороз В.В.,

Салмина А.Б., Фурсов А.А. и др., 2008; Lütz A., Spies C., 2011; Paarmann H. и др., 2012].

Все больше внимания в последние годы уделяют изучению послеоперационных когнитивных и психических дисфункций, развивающихся после операций на сердце [Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Fudickar A. и др., 2011; Haga K.K. и др., 2011; Tournay-Jetté E. de и др., 2011; Nicolini F. и др., 2013; Evered L.A. и др., 2016]. Данные о том, что послеоперационная когнитивная дисфункция может служить пусковым моментом дальнейшего прогрессирующего ухудшения состояния головного мозга (ГМ), за счет развития нейродегенеративных заболеваний в более отдаленном послеоперационном периоде, делают дальнейшее изучение данного вопроса еще более актуальным. [Goto T., Maekawa K., 2014].

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 [Бокерия Л.А. и др., 2005; Мороз В.В., Салмина А.Б., Фурсов А.А. и др., 2008; Tweddell J.S., Ghanayem N.S., Hoffman G.M., 2010].

В связи с оптимизацией медицинской помощи населению, развитием эндоваскулярных технологий, лекарственного обеспечения и увеличения продолжительности жизни, отмечается увеличение среднего возраста кардиохирургических пациентов с 64 лет в 2001 к 67 годам в 2010 [Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015]. Число пациентов с различными видами исходной церебральной патологии в течение 10 лет удвоилось от 1,4% в 2001 к ~2,8% в 2010. Несмотря на увеличение риска оперативных вмешательств, утяжеление сопутствующей патологии, летальность за 10 лет несколько снизилась с 4,0% в 2001-2002 гг. к 3,1% в 2010-2011 гг. [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 [Murkin J.M. и др., 2011; Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В., 2012].

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. Обсуждается также значимость различных периоперационных предикторов церебральных нарушений, на основании которых могут быть разработаны протоколы профилактики и ранней коррекции НО в кардиохирургии.

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 периоперационную органопротекцию и снижение количества послеоперационных осложнений, в том числе, неврологических. [Murkin J.M. и др., 2011; Zanatta P. и др., 2011; Трубникова О.А. и др., 2015; 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 целостной системы мер их профилактики, своевременной диагностики и ранней коррекции в периоперационном периоде.

Для реализации цели исследования решали следующие ***задачи***:

- 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.** Впервые разработано новое направление в анестезиологическом обеспечении, которое позволяет достоверно снизить количество НО после кардиохирургических операций. Проведенное междисциплинарное исследование позволило решить актуальную научную проблему, имеющую важное теоретическое и практическое значение для дальнейшего развития анестезиологии, кардиохирургии и неврологии: разработать и внедрить концепцию снижения НО после кардиохирургических операций, представляющую собой целостную систему мер профилактики, своевременной диагностики и ранней коррекции НО в рамках оптимизации анестезиологического обеспечения.

Эта система разработана на основе анализа предоперационного состояния пациентов данного профиля и выявления факторов риска развития всех послеоперационных НО, уточнения мер коррекции подлежащих изменению факторов, выявления интраоперационных предикторов развития послеоперационных НО, разработки путей их своевременной диагностики и коррекции во время операции, обоснования мер ранней послеоперационной коррекции.

Проведенный анализ клинических наблюдений, включающий широкий спектр параметров анестезиологического обеспечения, искусственного

кровообращения, интенсивной терапии, периоперационного гемодинамического мониторинга, лабораторных показателей, кислородтранспортной функции крови, интраоперационного нейромониторинга, нейрокогнитивного тестирования, проспективного исследования дополнительных факторов развития послеоперационной когнитивной дисфункции позволил выявить важные для теории и практики анестезиологии, неврологии и кардиохирургии достоверные закономерности, сформулировать на их основании принципы и предложить новые направления работы в целях снижения НО у больных кардиохирургического профиля, которые изложены в виде нового концептуального подхода к анестезиологическому обеспечению больных кардиохирургического профиля.

Анестезиологическая концепция профилактики и коррекции НО после кардиохирургических операций включает следующие основные направления:

1. Выделение пациентов группы риска, на основе выявления предоперационных факторов риска развития НО, которые разделяются на подлежащие и не подлежащие коррекции, и коррекция первых перед оперативным вмешательством.

2. Выявление и коррекцию интраоперационных предикторов развития послеоперационных НО на основе предложенных в диссертации путей их своевременной диагностики и лечения. Такими являются: обоснованный выбор вариантов хирургического лечения, контроль состояния кислородтранспортной функции крови, параметров искусственной вентиляции легких, состояния гипергликемии, контроль наиболее достоверных предикторов развития всех видов НО, которыми являются выраженная гемодилюция, гипокапния, необоснованно глубокий уровень анестезии с соответствующими более высокими дозами наркотических анальгетиков, отказ от рутинного переливания свежзамороженной плазмы.

3. В интраоперационном периоде с точки зрения ранней диагностики церебральных нарушений оптимизация мониторинга состояния головного мозга: проведение контроля церебральной оксигенации (ЦО), поскольку мероприятия по поддержанию ЦО в пределах нормы являются наиболее эффективной профилактической мерой по предотвращению развития НО, а также обязательное интраоперационное определение глубины анестезии.

4. Проведение диагностики послеоперационных когнитивных нарушений при помощи тестирования когнитивного статуса, а также возможность использования дополнительных методов исследования, не входящих в рутинную практику, но представляющих научный интерес: проведение электроэнцефалографического исследования, измерение уровня маркеров системного воспаления и нейронального повреждения, из которых наиболее информативным показателем является белок S-100.

Впервые 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. Подтверждено позитивное влияние на нейрокогнитивную функцию таких препаратов с потенциальными нейропротективными свойствами как дексметомидин в качестве адьюванта и десфлюран как компонент анестезиологического пособия.

Впервые проведен комплексный анализ изолированных неврологических осложнений всех степеней тяжести, выявлены общие для всех типов предикторы их развития, а также проведен отдельный анализ факторов риска по типам неврологических осложнений.

***Практическая значимость.*** Научно обоснован и внедрён в практику алгоритм прогнозирования, ранней диагностики и профилактики послеоперационных неврологических 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 ценность показателей 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 осложнений в рамках анестезиологического пособия при кардиохирургических операциях.

### ***Реализация результатов работы.***

Результаты выполненных исследований внедрены в практическую работу отделения анестезиологии-реанимации, отделения кардиохирургии Центра Сердечно-Сосудистой Хирургии ФГБУЗ ФКЦ ВМП ФМБА России, а также ФНКЦ 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.

# **ГЛАВА I. ПРОБЛЕМА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

## **1.1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ.**

Кардиохирургия в настоящее время является одной из наиболее динамично развивающихся областей медицинской практики. Помимо увеличения количества клиник, где стало возможным оказание пациентам кардиохирургической помощи, активно развиваются и новые высокотехнологические методики кардиохирургических операций. Это позволяет индивидуально подходить к пациентам, нуждающимся в операциях на сердце, выбирать оптимальные варианты лечения. Несмотря на быстрое развитие кардиохирургии, спектр ее осложнений практически не меняется с годами, что является стимулом для дальнейших разработок мер профилактики и повышения эффективности лечения послеоперационных осложнений. [Kuroda K. и др., 2016]. 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 периоперационную органопroteкцию и снижение количества послеоперационных осложнений [Murkin J.M. и др., 2011; Zanatta P. и др., 2011; Трубникова О.А. и др., 2015; Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015; Hernández-García C., Rodríguez-Rodríguez A., Egea-Guerrero J.J., 2016].

НО относятся к одним из самых тяжелых осложнений после кардиохирургических операций. Их развитие увеличивает летальность, удлиняет время госпитализации пациентов и в отделении реанимации, и в стационаре, увеличивает период реабилитации, является ведущей причиной инвалидизации и ухудшения качества жизни после кардиохирургических операций [Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Fudickar A. и др., 2011; Nicolini F. и др., 2013]. Независимо от спектра симптомов и степени их выраженности, послеоперационные НО в дальнейшем могут становиться не только медицинской, но и социальной проблемой [Иванов С.В., 2005; Kellermann K., Jungwirth B., 2010].

Ранняя диагностика и профилактика НО становится еще более актуальной в условиях расширения оказания кардиохирургической помощи пациентам старческого возраста, для которых характерны предшествующие психоневрологические нарушения на фоне АГ, 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].

### ***1.1.1. Терминология и классификация неврологических осложнений после операций на сердце.***

Существует ряд классификаций послеоперационных НО, однако, в целом авторы едины, разделяя НО на более тяжелые или фатальные, и менее тяжелые или преходящие типы.

В рекомендациях Американской Кардиологической Ассоциации (АНА), Американской Коллегии Кардиологов (АСС), Американской Ассоциации Инсульта (ААИ) [Hiratzka L.F. и др., 2010] НО при кардиохирургических вмешательствах предложено разделять на 2 типа: к 1-му относят инсульты, преходящие ишемические атаки и фатальные церебральные нарушения, ко 2-му – спутанность сознания, возбуждение, дезориентацию или судорожные припадки без признаков локального повреждения ГМ, а также диффузные повреждения ГМ, сопровождающиеся кратковременной дезориентацией или обратимым снижением интеллекта и памяти, часто требующие специальных методов диагностики. Последние также называют послеоперационной когнитивной дисфункцией (ПОКД). Другие авторы [Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010] предлагают несколько другую терминологию, которая при этом не меняет сути классификации. Они разделяют НО на неврологическую и нейрокогнитивную дисфункции, первая из которых является клинически очевидным центральным нарушением (инсульт, гипоксическая энцефалопатия), а вторая – нарушением когнитивных функций, зачастую, трудно определяемым и диагностируемым. Несколько неопределенным при данном виде деления НО является место послеоперационного делирия, значимость которого в структуре НО является несомненной.

Принципиальным отличием является предложение авторов выделять ПОКД в отдельный пункт классификации, так как появляется все больше данных о ее клинической значимости, несмотря на частое отсутствие ярких клинических

проявлений. При данном варианте классификации появляются уже 3 типа НО – 1) Инсульт, 2) Энцефалопатия (в том числе, делирий), 3) ПОКД. Такой вариант разделения НО является наиболее информативным и охватывает как патоморфологическую и патофизиологическую структуру поражения ГМ, наличие нарушения сознания, так и отражает тяжесть данного поражения [Goto T., Maekawa K., 2014].

Делирий – это остро развившийся клинический синдром, который характеризуется изменением уровня сознания, снижением внимания или дезорганизацией мышления. Делирий является проявлением острой церебральной недостаточности. Это состояние может быть обусловлено повреждением анатомических структур мозга каким-либо патологическим процессом, а также развиваться на фоне интоксикации любого генеза [Лихванцев В.В., 2015; Frontera J.A., 2011]. Развитие делирия ассоциировано с ухудшением результатов лечения, увеличением осложнений, госпитальной и отдаленной летальности, увеличением пребывания в отделении реанимации, более высокой стоимостью лечения [O’Keeffe S., Lavan J., 1997; Inouye S.K. и др., 1998; Bellelli G. и др., 2007; Brown C.H., 2014]. В классификации делирия выделяют гипоактивный делирий (43,5%), смешанный (54,1%), гиперактивный (1,6%) [Попугаев К.А., Савин И.А., Лубнин А.Ю. и соавт, 2012; Гельфанд Б.Р., Краснов В.Н., 2014; Peterson J.F. и др., 2006].

В некоторых клинических ситуациях, например, если речь идет о субсиндромальном или гипоактивном делирии, грань между которым и ПОКД является достаточно тонкой и определяется выраженностью симптомов и необходимостью коррекции при помощи специальных средств.

ПОКД - это когнитивное расстройство, развивающееся в ранний и сохраняющееся в поздний послеоперационный период, клинически проявляющееся нарушениями памяти и других высших корковых функций, а также трудностями концентрации внимания, подтвержденное данными нейропсихологического тестирования. ПОКД влечет за собой проблемы обучения, снижение умственной работоспособности и настроения [Wolman R.L. и др., 1999; Arrowsmith J.E. и др., 2000]. ПОКД относится к особой разновидности осложнений после хирургических вмешательств. Формально не являясь «осложнением», так как часто не приводит к необходимости применения дополнительных препаратов, не всегда удлиняет период пребывания в отделении реанимации и в стационаре в целом, не

увеличивает стоимость лечения и даже часто не приводит к ощутимому дискомфорту пациентов. Тем не менее, ПОКД в любом случае связано с медицинским воздействием и затрагивают функцию высшей нервной деятельности [Selnes O.A. и др., 2001]. Более того, существуют данные о том, что ПОКД может служить пусковым моментом дальнейшего прогрессирующего ухудшения состояния ГМ, за счет развития нейродегенеративных заболеваний в более отдаленном послеоперационном периоде, особенно, у пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к такому виду заболеваний [Tardiff В.Е. и др., 1997; Wan Y. и др., 2010].

К ПОКД относят нарушение интеллектуальных и психических функций, таких как скорость понимания и обработки новой информации, внимание, обучаемость, стабильность настроения, циркадные ритмы. При данном виде НО отмечают ухудшение познавательной функции, изменения психомоторной деятельности, нарушения сна, развитие личностных, тревожных и аффективных расстройств, а также депрессии [Иванов С.В., 2005; Fudickar A. и др., 2011].

Интересным вариантом анализа и классификации ранних неврологических осложнений является предложенное их разделение на преходящие (отмечают в 88,3%) и непреходящие неврологические симптомы – в 11,7% [Nicolini F. и др., 2013].

### ***1.1.2. Частота развития неврологических осложнений при операциях на сердце.***

Проблема НО в структуре послеоперационных осложнений была и остается значительной проблемой кардиохирургии. В последнее время наметилась тенденция к снижению частоты грубого повреждения ГМ, хотя на этапах становления кардиохирургии частота подобных осложнений была высокой (34-44% против 0,6-10% в настоящее время) [Moody D.M. и др., 1995; Selim M., 2007; Li J., Bi Q., 2012].

Частота периоперационного инсульта безусловно зависит от типа и сложности кардиохирургического вмешательства. Так, при реконструктивных вмешательствах на восходящей аорте она составляет — 8,7%; при изолированном АКШ с ИК— 1-6%, АКШ без ИК – 0,6-6%, при сочетании АКШ с протезированием клапанов — 7,4%. Изолированное вмешательство на клапанах сердца

сопровождается формированием инсульта в 4,8–8,8%, а при одномоментном хирургическом вмешательстве на 2–3 клапанах — в 9,7% наблюдений. При других операциях на открытом сердце частота развития инсульта увеличивается до 4,2–13% [Медведева Л.А., Еременко А.А., 2015; Nina V.J. da S. и др., 2012; Selim M., 2007; Pillai J.B., Suri R.M., 2008; Kellermann K., Jungwirth B., 2010; Miyazaki S. и др., 2011; Li J., Bi Q., 2012].

Нужно отметить, что многие авторы до сих пор при анализе НО уделяют основное внимание именно инсульту, как наиболее тяжелому осложнению, влияющему на ранние результаты кардиохирургического лечения [Likosky D.S. и др., 2003; Nina V.J. da S. и др., 2012]. Действительно, в модели по прогнозированию 30-дневной летальности и осложнений, предложенной обществом европейских торакальных хирургов, развитие инсульта является одним из наиболее значимых факторов. Годовая летальность при развитии инсульта составляет 15%-30%, тогда как при развитии нефатальных НО – 10% [Shroyer A.L.W. и др., 2003; Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Grocott H.P., Tran T., 2010; Kellermann K., Jungwirth B., 2010].

Летальность в группе больных с НО была в 8-10 раз выше, чем в группе больных без признаков повреждения центральной нервной системы (ЦНС). В США экономические потери, связанные с лечением и реабилитацией больных с нарушением мозгового кровообращения после кардиохирургических операций, варьируют в пределах от 90 000 до 228 000 долларов на одного пациента. На лечение больных с инсультом, развившимся после кардиохирургических вмешательств, в мире ежегодно тратится от 2 до 4 млрд. долларов [Slater J.P. и др., 2009].

Помимо инсульта в последнее время все большее внимание исследователей привлекают менее тяжелые НО, в первую очередь делирий и ПОКД. Частота возникновения делирия в кардиохирургии составляет по разным данным от 4,1% до 52% и более [Miyazaki S. и др., 2011; Brown C.H. и др., 2015]. Некоторые авторы выделяют также гипоксически-метаболическую ЭП, которая также относится к НО 2 типа [Li J., Bi Q., 2012].

По различным данным дисфункция 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 [Newman M.F. и др., 2001; Selnes O.A. и др., 2001; Carrascal

Y., Guerrero A.L., 2010; Stroobant N. и др., 2010; Miyazaki S. и др., 2011; Nina V.J. da S. и др., 2012].

Хотелось бы отметить, что наиболее часто в структуре ранней ПОКД встречались нарушения нейродинамики и памяти (31,3%). В структуре стойкой ПОКД сохранялись те же изменения. Результаты исследования продемонстрировали, что когнитивный статус пациентов после кардиохирургических вмешательств не улучшается в течение года [Трубникова О.А. и др., 2015]. По некоторым данным НКФ восстанавливается полностью примерно у половины больных [Selnes O.A. и др., 2006; Fontes M.T. и др., 2013].

НКФ в отдаленном периоде коррелирует со Шкалой ежедневной жизненной активности (Instrumental Activities of Daily Living scores), а ПОКД значимо влияет на качество жизни больного и владение некоторыми необходимыми навыками, например, такими, как управление автомобилем или способность вернуться к работе [Ahlgren E. и др., 2003; Fontes M.T. и др., 2013].

## **1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ. ПРЕДИКТОРЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.**

### ***1.2.1. Этиология послеоперационных неврологических осложнений в кардиохирургии.***

Этиология и патогенез неврологических нарушений ГМ зависит от вида НО. При этом нужно отметить, что часто причины и особенно течение патологического процесса являются сходными для НО различной степени тяжести. Такие процессы как воздушная и материальная эмболии, нарушение метаболизма и кровообращения, отек ГМ, ишемические и гипоксические нарушения, нейротоксические воздействия в той или иной степени вызывают НО [Медведева Л.А., Еременко А.А., 2015; Tagarakis G.I. и др., 2011].

Безусловно, главными причинами развития самого тяжелого вида НО - **инсульта** являются материальные или массивные воздушные эмболии. К тяжелым повреждениям также приводят ишемия и длительная гипоксия ГМ. Они могут развиваться в связи с выраженной интраоперационной нестабильностью гемодинамики или проведением реанимационных мероприятий. В данном случае

поражение ГМ может носить тотальный характер и сопровождается формированием отека ГМ, зон геморрагии, внутричерепной гипертензией и дислокацией мозговых структур [Newman M.F. и др., 2006].

Одним из основных факторов риска развития инсульта после кардиохирургических вмешательств является атеросклеротическое поражение артерий ГМ и аорты. Артериолосклероз и изменение эластичности артерий у пожилых пациентов также являются неблагоприятным фоном, на котором развиваются инсульты. По многочисленным данным более чем у 50% пациентов, которым выполняются операции АКШ, имеется сопутствующее внутричерепное или экстракраниальное поражение артерий, которое увеличивает риск развития послеоперационных НО в несколько раз [Шевченко Ю.Л. и др., 2009; Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф., 2010; Murkin J.M., 2004; Murkin J.M. и др., 2007].

Около половины инсультов происходит в первые же сутки после вмешательства. В данном случае эмболия является следствием манипуляций на сердце и аорте, а также может быть связана с проведением ИК. Более позднее развитие инсульта вследствие эмболии может быть связано с нарушениями ритма сердца, в первую очередь фибрилляции предсердий, на фоне гиперкоагуляции, развитием периоперационного инфаркта миокарда (ИМ) или отсроченной эмболизацией из трабекулярной зоны левого желудочка (ЛЖ). В случае наличия у пациентов гемодинамически значимых стенозов артерий ГМ, даже кратковременная нестабильность гемодинамики может привести к формированию тромбоза и ишемии в данной зоне ГМ [Selim M., 2007].

Менее тяжелые НО 2 типа, которые клинически проявляются обратимыми нарушениями функции ГМ, например в виде транзиторной ишемической атаки (ТИА), делирия или судорожного синдрома, также в той или иной степени сопровождаются острым диффузным поражением ГМ вследствие перенесенных гипоксических, дисциркуляторных, дисметаболических или микроэмболических эпизодов. Данный вид НО может проявляться диффузной мелкоочаговой неврологической дисфункцией или преходящими нарушениями мозгового кровообращения с локальными зонами поражения. При преимущественном поражении корковых структур на первый план клинической картины выходят делириозные расстройства или тяжелые очевидные когнитивные нарушения [Goto T., Maekawa K., 2014].

Описано множество факторов, которые могут влиять на развитие ПОКД. Эти факторы часто пересекаются с причинами более грубых неврологических дисфункций, а некоторые патогенетические факторы рассматривают исключительно как причину ПОКД [Vokeriia L.A. и др., 2007; Rosso L. и др., 2012].

Снижение **доставки кислорода** к ГМ является универсальным фактором, запускающим патологические процессы. Достоверное влияние как абсолютного снижения оксигенации ГМ ниже нормальных значений во время оперативного вмешательства, так и значимого снижения относительно ее исходных показателей на развитие НО разных типов было продемонстрировано многочисленными исследованиями. Безусловно, степень повреждения церебральных функций во многом зависит от длительности снижения оксигенации и исходных возможностей ауторегуляции ГМ [Медведева Л.А., Еременко А.А., 2015; Murkin J.M. и др., 2011; Zheng F. и др., 2013]. Повышение восприимчивых к мозговой ишемии маркеров, таких как S-100 и нейрон-специфическая енолаза (NSE) является предиктором снижения познавательной функции в послеоперационном периоде [Lazibat I. и др., 2012; Waugam H. и др., 2013].

При исследовании воздействия гипероксии на ГМ во время ИК достоверного влияния на НКФ выявлено не было [Fontes M.T. и др., 2014]. Существуют работы о том, что одним из предикторов развития ПОКД является увеличенная экстракция кислорода [Newman M.F. и др., 1994].

Такой показатель как уровень **перфузионного артериального давления (АД)** во время ИК, представляемый многими авторами как значимый в развитии НО, по другим данным, проявляет свое влияние на ГМ только при выходе из нормального коридора значений или при выраженном нарушении ауторегуляции сосудов ГМ. Например, в одном из исследований высокое среднее артериальное давление (АДср) порядка 80–110 мм рт. ст. по сравнению с 45-60 мм рт. ст. во время ИК было связано с достоверно ( $p=0,026$ ) более редким развитием острого нарушения мозгового кровообращения ОНМК (2,4 и 7,2% соответственно). При этом частота ПОКД в группах при анализе через 6 месяцев достоверно не отличалась. В другом исследовании была продемонстрирована зависимость АДср и познавательного снижения в раннем послеоперационном периоде [Караваев Б.И., Лебедева Р.Н., 1998; Burkhardt C.S. и др., 2011; Hedberg M., Boivie P., Engström K.G., 2011; Siepe M. и др., 2011]. Существуют работы, в которых не подтверждается

взаимосвязь перфузионного АД во время ИК и послеоперационных познавательных нарушений [Charlson M.E. и др., 2007]. Независимость АДср и оксигенации ГМ определяет нормальную здоровую ауторегуляцию в широком диапазоне значений перфузионного давления. Существует корреляция между нарушением ауторегуляции, уровнем АДср и оксигенацией ГМ [Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф., 2010; Burkhart C.S. и др., 2011; Murkin J.M. и др., 2007].

Многочисленные исследования подтвердили сохранение механизмов ауторегуляции ГМ во время кардиохирургических операций, включая этап ИК для большинства пациентов (исключение - пациенты с выраженной и длительно существующей АГ и СД) [Hogt D. и др., 2015].

Часть исследований свидетельствуют о значимой роли **системной воспалительной реакции (СВР)** в развитии различных НО [Шевченко Ю.Л. и др., 2009]. СВР при операциях с ИК, вызванная контактом крови с инородной поверхностью оксигенатора, сопровождается активизацией провоспалительных медиаторов, запуском циклооксигеназных реакций, а медиаторы воспаления, попадая в кровоток, вызывают эндотелиальную дисфункцию и изменяют проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [Abbott N.J., 2000; Gonzalvo R. и др., 2007]. Однако вопрос о том, первично ли региональное воспаление в ГМ или оно является ответной реакцией мозга на ИК (микроэмболия и отек ГМ), остается до конца не ясным [Светлова Н.Ю., 2006; McBride W.T. и др., 2007; Grocott H.P., Stafford-Smith M., 2006]. Воспалительный ответ может ухудшать НКФ, что имеет некие общие патогенетические процессы с болезнью Альцгеймера [Wan Y. и др., 2010; Li X. и др., 2013]. Известно, что механизм дисфункции ГЭБ может быть связан с усилением экспрессии гена транскрипции фактора FOS [Cavaglia M. и др., 2004; Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015]. Уровень воспалительных биомаркеров у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями исходно более высокий, чем у больных без патологии сердечно-сосудистой системы, что может свидетельствовать о наличии у них хронического воспалительного процесса, который, в свою очередь, предрасполагает эту категорию больных к развитию НО [Baugram H. и др., 2013].

Представлены данные о том, что в патогенез ПОКД могут быть вовлечены такие вещества как фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ),  $\beta$ -амилоид, интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 6 (IL-6), аполипопротеин Е4, система комплемента, Р-селектин

и С-реактивный белок [Baufreton C. и др., 2005; Cibelli M. и др., 2010; Terrando N. и др., 2011; Cai Y. и др., 2012; Reinsfelt B. и др., 2012; Klinger R.Y. и др., 2013; Li X. и др., 2013; Reinsfelt B. и др., 2013].

Существуют также клинические и экспериментальные исследования о негативном влиянии **гипергликемии** (ГГ) на неврологический статус.

ГМ является инсулиннезависимым органом, то есть глюкоза попадает в его клетки вне зависимости от наличия инсулина методом простой диффузии. Содержание глюкозы в ткани мозга коррелирует с уровнем гликемии и составляет от 22 до 35% плазменной концентрации глюкозы (в норме 1,5 – 4,5 мкмоль/г или  $1,7 \pm 0,9$  ммоль/л). Для адекватной функции ГМ, уровень ее должен поддерживаться в узком коридоре нормальных значений, так как глюкоза является главным энергетическим субстратом для мозга. И гипер-, и гипогликемия влияют на когнитивные функции и нейродегенеративные процессы.

ГГ в присутствии мозговой ишемии увеличивает производство и высвобождение активирующих нейромедиаторов-аминокислот, таких как глутамат и аспарат, которые являются ключевыми посредниками в запуске ишемических каскадов в мозге [Lecomte P. и др., 2011]. Кроме того, ГГ увеличивает воспалительный ответ, что подтверждается увеличенными плазменными концентрациями С-реактивного белка, кортизола и цитокинов, которые сами являются нейротоксическими [Rybka J., 2010].

ГГ увеличивает субстрат анаэробного метаболизма при ишемии, что приводит к лактатацидозу и дисбалансу внутриклеточного гомеостаза. Нарушаются процессы гликолиза, синтеза белка, гомеостаза ионов, функции нейромедиаторов, ферментов, свободнорадикального окисления, транспорта глутамина, что, в свою очередь, усиливает повреждение ГМ [Zhang W.-F. и др., 2012]. Возможными механизмами **нейротоксического действия** ГГ являются: развитие оксидативного стресса в нейронах на фоне ГГ, который приводит к их повреждению и дисфункции; увеличение содержания норадреналина и адреналина в ГМ на фоне ГГ и инсулинорезистентности, а также снижение содержания серотонина и его производных, т.е. нарушение медиаторной активности. ГГ может вызывать дисфункцию дофаминергической, серотонинергической, адренергической и холинергической систем ГМ, также, как и гипогликемия на фоне неадекватного лечения инсулином [Shpakov A.O., 2012]; истощение запасов L-аргинина и жирных

кислот на фоне ГГ, что приводит к возникновению дефицита оксида азота (NO) и увеличивает риск развития инсульта [Das U.N., 2010]; угнетение функции так называемых разобщающих белков, которые, возможно, участвуют в защите митохондрий от активных форм кислорода [Cardoso S. и др., 2013]; влияние вариабельности гликемии на деполяризацию мембран, что может вызывать трансмембранные нарушения [Hoffmann U. и др., 2013].

Своевременно не скорректированная ГГ на этапе реперфузии является триггером ишемического нейронального повреждения. Механизм этого феномена до конца неизвестен. Натриево-глюкозный транспортер переносит глюкозу в клетки вместе с ионами  $\text{Na}^+$ , что заканчивается деполяризацией мембран. Результаты исследований демонстрируют, что натриево-глюкозный транспортер активируется при постишемической ГГ и может участвовать в механизме нейронального повреждения [Yamazaki Y., Harada S., Tokuyama S., 2012]. В конечном счете все вышеописанные процессы приводят к необратимым нарушениям в области пенумбры и ухудшению течения церебрального повреждения [Anderson R.E. и др., 1999].

В многочисленных исследованиях была показана связь НО различной степени тяжести после операций с ИК и периоперационной ГГ, более того, было подтверждено ее негативное влияние на летальность [Puskas F. и др., 2007; Carvalho G. и др., 2011; Murkin J.M. и др., 2011].

Патологическое влияние *длительно существующей* ГГ на ГМ не вызывает сомнений. Известно, что при СД и 1-го, и 2-го типа развиваются и прогрессируют когнитивные дисфункции. Оба типа СД при хронической ГГ и микроангиопатии влияют на замедление психической и двигательной активности, внимание и организаторские способности, а также замедляют передачу в нейронах, способствуют атрофии коры, развитию структурных нарушений в белом веществе, изменению нейрометаболизма [McCrimmon R.J., Ryan C.M., Frier V.M., 2012].

Острая стрессовая ГГ значительно ухудшает прогноз при нейрохирургических и неврологических заболеваниях. Например, ГГ уменьшает годовую выживаемость при инсульте, а также увеличивает раннюю летальность после ишемического инсульта [Fang Y. и др., 2013]. ГГ также является прогностическим фактором при травме ГМ [Frutos Bernal E. и др., 2013]. Была выявлена значимая взаимосвязь между уровнем глюкозы крови и величиной

внутричерепного давления в первые 24 ч после черепно-мозговой травмы [Williams L.S. и др., 2002]. У пациентов с ГГ была отмечена меньшая отдаленная выживаемость и худшие функциональные показатели после повреждений ГМ. [Parsons M.W. и др., 2002].

По данным экспериментальных исследований ГГ значительно осложняет эпизоды церебральной ишемии у взрослых особей [Zhang W.-F. и др., 2012]. При этом ранняя инсулинотерапия ГГ в сочетании с тромболизисом активатором плазминогена при инсульте продемонстрировала хорошие клинические результаты [Fan X. и др., 2013].

В кардиохирургии поддержание нормогликемии во время операции путем инфузии инсулина достоверно предотвращает ухудшение кратковременной и долгосрочной памяти [Schricker T. и др., 2014].

Многие авторы описывают негативное влияние **низкого уровня гематокрита (Ht) и гемоглобина (Hb)** у кардиохирургических пациентов, а также выраженной гемодилюции во время ИК в развитии неврологических осложнений. К. Karkouti et al. описывали глубокую десатурацию при выраженной гемодилюции (Ht < 16%) при нормальном перфузионном давлении, нормакапнии, высоких показателях парциального давления кислорода в артериальной и смешанной венозной крови [Karkouti K. и др., 2005]. Сниженный Ht во время ИК является независимым прогнозирующим маркером НО. Ht во время ИК необходимо поддерживать в диапазоне 25-29% [Karkouti K. и др., 2005; Murkin J.M. и др., 2007; Kellermann K., Jungwirth B., 2010].

В последние годы появляется все больше данных о том, что избыточная **глубина анестезии** обладает губительным действием на функцию ГМ, приводя к апоптозу клеток мозга. Эти данные были подтверждены неоднократно в клинических исследованиях, где было продемонстрировано, что глубокая анестезия увеличивает частоту делирия и ПОКД и негативно влияет на летальность в различных отраслях хирургии [Brown C.H. и др., 2014]. Развитие когнитивного дефицита после общей анестезии связывают с повреждениями отделов мозга, отвечающих за функцию памяти, исходя из того, что ПОКД в первую очередь проявляется нарушением краткосрочной памяти и устойчивости внимания. При изучении влияния общей анестезии без операции на ГМ (на добровольцах) было выявлено снижение перфузии крови во фронтальной коре, височной доле и

гиппокампе. Помимо этого, существуют данные о том, что выраженность ПОКД со временем не уменьшается и может прогрессировать, что связывают с инициацией отсроченного апоптоза нейронов препаратами для общей анестезии. Доказана способность анестетиков модулировать секрецию цитокинов, что может влиять на жизнеспособность нейронов, которая зависит от постоянного присутствия в межклеточном пространстве разнообразных сигнальных молекул (нейропептидов, цитокинов, гормонов и др.). Нейроны, лишённые такого окружения в силу экзогенных или эндогенных причин, активируют генетическую программу апоптоза [Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н., 2006].

В немногочисленных экспериментальных работах было доказано, что негативное влияние на мозг оказывает искусственная вентиляция легких (ИВЛ), особенно, использование высоких дыхательных объемов (ДО). Это достаточно недавно выявленный перекрестный легочно-церебральный механизм, основанный на механически-индуцированном стрессе и стимуляции механорецепторов легких [Quilez M. и др., 2011]. Было установлено, что при ИВЛ высокими ДО происходит активация ГМ, что подтверждается увеличением уровня маркера активации **нейрональных** клеток, продукта гена немедленного ответа – белка c-fos в мозге [Bullitt E., 1990]. Значительная роль гиперэкспрессии генов раннего реагирования c-fos отмечена в развитии апоптоза и некроза нейрональных клеток [Беленичев И.Ф. и др., 2008]. Остается не до конца понятным, какие сигнальные пути несут ответственность за интеракцию мозговой и легочной ткани. Считается, что данное взаимодействие обеспечивается за счет протеинов-активаторов и регуляторной функции таких семейств протеинов как Jun и Fos [Gharib S.A. и др., 2009; Quilez M. и др., 2011]. Известно также, что ИВЛ вызывает активацию как локальной, так и системной воспалительной реакции, в первую очередь, за счет выделения фактора некроза опухоли, а выраженность ее зависит от степени травматизации и растяжения альвеол [Gharib S.A. и др., 2009; Serpa N., Nagtzaam L., Schultz M., 2014].

Одним из вопросов, вызывающих дискуссии в медицинской печати, является вопрос о влиянии **вида операции** на развитие НО. То, что операции на открытом сердце увеличивают количество НО практически не вызывает сомнений [Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В., 2015; Taggart D.P., Westaby S., 2001]. Однако тот факт, что операции на работающем сердце имеют сходный спектр и частоту

НО, что и АКШ с ИК, до сих пор вызывают недоумение и споры, так как именно с воздействием ИК рутинно связывали развитие данного вида послеоперационных осложнений [Ernest C.S. и др., 2006; Marasco S.F., Sharwood L.N., Abramson M.J., 2008]. Более того, в работах последних лет исследователи сообщают не только об отсутствии разницы в частоте НО всех типов при АКШ с ИК и без ИК, но и отсутствии разницы среди других осложнений в данных группах, например, таких как ИМ и почечная недостаточность [Szwed K. и др., ; Lamy A. и др., 2013]. В работах, посвященных исследованию НКФ в отдаленном периоде после операций с ИК и без ИК через 3-5 лет, разницы в результатах нейрокогнитивного тестирования не выявлено [Selnes O.A. и др., 2007; Stroobant N. и др., 2008].

Наличие сопоставимого количества НО при АКШ с ИК и без, возможно, указывает на другие патофизиологические механизмы, например, такие как особенности анестезии и эпизоды гипоперфузии ГМ [Taggart D.P., Westaby S., 2001; Chaudhry U.A.R. и др., 2014].

При этом другие работы свидетельствуют о лучших результатах АКШ без ИК по сравнению с операциями в условиях ИК, отмечая более короткое пребывание в больнице и лучшей НКФ как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах [Иванов С.В., 2005; Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н., 2006; Бокерия Л.А. и др., 2005; Lee J.D. и др., 2003; Schmitz C. и др., 2003; Al-Ruzzeh S. и др., 2006; Chernov V.I. и др., 2006; Edmonds H.L., 2006; Fudickar A. и др., 2011]. Сторонники данного подхода, например, рекомендуют операции без ИК как метод выбора для пожилых пациентов и пациентов с тяжелой сопутствующей патологией [Boodhwani M. и др., 2006; Cartier R., 2009].

В некоторых исследованиях сравнивали методики ИК с точки зрения влияния на НКФ, например, было доказано, что при использовании МЕКК-систем для проведения малоинвазивного ИК десатурация ГМ развивалась реже, а показатели нейрокогнитивного тестирования у данной группы больных были достоверно лучше, как в раннем послеоперационном, так и в отдаленном периодах. В других исследованиях неврологические результаты МЕКК-методики были сопоставимы с таковыми у АКШ без ИК [Panday G.F. и др., 2009; Anastasiadis K. и др., 2011].

Существуют также работы, в которых ученые не находят зависимости количества НО от спектра выполненных операций [Ernest C.S. и др., 2006; Marasco

S.F., Sharwood L.N., Abramson M.J., 2008; Teixeira-Sousa V. и др., 2008; Szwed K. и др., 2012; Goto T., Maekawa K., 2014]. В некоторых исследованиях [Selnes O.A. и др., 2001] была представлена информация о том, что у пациентов с ишемической болезнью сердца вне зависимости от типа лечения (АКШ с ИК, АКШ без ИК, медикаментозная терапия без операции) исходные показатели когнитивных способностей и их интенсивный спад в течение 6 лет зависит от суммарных рисков, связанных с атеросклерозом и цереброваскулярными осложнениями, и не зависит от типа лечения.

Зависимость НО от типа оперативного вмешательства прослеживается во многих научных работах. При этом обсуждаются и спектр, и методики кардиохирургических вмешательств. Так, существуют работы о влиянии метода операции при коррекции митрального клапана (МК) на НКФ. Было выявлено, что выбор метода протезирования МК на работающем сердце и с пережатием аорты не влияет на частоту НО 1 и 3 типов [Kervan U. и др., 2011]. Проведено также сравнение частоты ПОКД при протезировании и пластике МК, в котором безусловным результатом, подтвердившим уменьшение ПОКД, явилась методика пластики МК [Grimm M. и др., 2003].

Было выявлено, что, несмотря на предположения, основанные на потенциальном возникновении микроэмболии у пациентов при протезировании аортального клапана (ПАК) механическими протезами, у данной методики нет неблагоприятных долгосрочных последствий на НКФ. [Zimpfer D. и др., 2006]. При этом при сравнении АКШ с ИК и ПАК биологическим протезом через 4 месяца после операции, ПОКД была более выражена у последних [Zimpfer D. и др., 2002; Fakin R. и др., 2012].

Считают, что **гипотермия**, снижая метаболизм и потребность в кислороде, является защитной мерой для сохранения функции ГМ, однако, длительная и/или глубокая гипотермия может повреждать мозговую ткань, что приводит в последствии к развитию различных НО. Более значимым является период согревания после гипотермии. Возникновение эпизодов перегревания, нарушение режима согревания, неравномерность нагревания разных структур мозга могут быть причиной повреждения мозга [Boodhwani M. и др., 2007]. Так же значимым является развитие гипертермии после операции, которая способствует развитию когнитивных нарушений в течение 6 недель после операции. До конца не понятно,

вызывает послеоперационная гипертермия новые повреждения ГМ или усиливает предшествующие [Grigore A.M. и др., 2002; Campos J.-M., Paniagua P., 2008].

Проведенные эксперименты указывают, что дисфункция ГЭБ имеет место и после нормотермического ИК, и, тем более, после ИК в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения [Cavaglia M. и др., 2004]. Однако не подтвердились данные о том, что умеренная гипотермия уменьшает количество НО, помимо этого, она не влияет на сохранение НКФ [Boodhwani M. и др., 2007].

Негативное влияние **гипокапнии** на состояние ГМ широко известно. Объяснением этому факту служит развитие на фоне низких значений парциального давления углекислого газа в крови ( $PCO_2$ ) спазма сосудов ГМ. Описано также, что уровень  $PCO_2$  является одним из факторов, влияющих на показатель ЦО  $rSO_2$ . На фоне гипокапнии значения ЦО достоверно снижаются и в этом случае только *нормокапния* будет эффективна в нормализации данного показателя. В ряде исследований показано, что уменьшение  $pCO_2$ а на 1 мм рт.ст. уменьшает  $rSO_2$  на 1,12%, а увеличение  $pCO_2$ а на 1 мм рт.ст. увеличивает  $rSO_2$  только на 0,46%. Выраженная длительная гипокапния во время ИК может быть причиной повреждения ГМ [Kellermann K., Jungwirth B., 2010; Park C.S. и др., 2011].

### ***1.2.2. Патогенез неврологических осложнений.***

Переходя к патогенетическим механизмам ПОКД, хотелось бы отметить, что они являются менее изученными, несмотря на повышенный интерес к ним в последние годы.

Какие же патогенетические механизмы при развитии НО происходят на самом тонком уровне, уровне нейрональной клетки? При снижении кровотока в ГМ уменьшается доставка кислорода к нервным клеткам. Концентрация энергетических субстратов (АТФ) резко уменьшается вследствие сокращения синтеза их в анаэробных условиях. Это ограничивает активность  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы. Активность АТФ зависимых  $K^+$ -каналов, открытие  $K^+$ -зависимых  $Ca^{2+}$  - каналов нарушается, что приводит к гиперполяризации мембран нейронов и последующему электрическому станнингу, следующему за периодом ишемии. Деполяризация замедляется из-за накопления  $K^+$  во внеклеточном пространстве, а массивный поток натрия и кальция во внутрь клетки приводит к полной потере мембранного потенциала. Деполяризация приводит к выбросу эксайтотоксичного глутамата из

нервных окончаний, который стимулирует глутаматные рецепторы NMDA и AMPA, что дополнительно увеличивает поток натрия и кальция вовнутрь клетки, а калия из нейронов. Значительное увеличение концентрации кальция (активация NMDA рецепторов, потенциалзависимых кальциевых каналов, блокада  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  транспортных белков, высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных депо) приводит к некрозу и/или апоптозу нейрональной клетки. Дополнительное выраженное повреждение происходит на этапе реперфузии из-за избыточного синтеза супероксида и образования свободных радикалов, которые повреждают липиды, белки и структуру ДНК [Шевченко Ю.Л. и др., 2009; Громова О.А. и др., 2011].

Апоптоз запускается высвобождением цитохрома-С из митохондрий, в дальнейшем активируется каспаза-3 и наступает программируемая гибель клетки. В зоне некроза клетки микроглии, макрофаги, лейкоциты, астроциты и сами нейроны стимулируют образование провоспалительных цитокинов (ингибитора синтеза оксида азота i-NOS, циклооксигеназы-2, IL-1, моноцитарного хемоаттрактанта-1). В ближайшем после ишемии периоде отмечается усиление экспрессии цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ). В дальнейшем воспалительная реакция стимулирует восстановительные процессы благодаря продукции Т-лимфоцитами нейронального фактора роста, нейротрофилов, которые стимулируют пролиферацию и дифференциацию нервных клеток. [Degos V. и др., 2008; Palace J., 2008].

### ***1.2.3. Предикторы послеоперационных неврологических осложнений в кардиохирургии.***

**Предикторы развития НО**, по некоторым данным, часто являются общими для разных их видов. Другие результаты демонстрируют различия факторов риска развития тяжелых и менее тяжелых вариантов НО. Но в одном ученые единодушны – причина развития НО многофакторна и сложна. Учитывая сложность коррекции уже состоявшихся НО, исследователи уделяют особое внимание выявлению факторов, которые могут повлиять на развитие НО и, следовательно, стать объектом воздействия. Во всем спектре периоперационных факторов выделяют три основные группы: особенности исходного состояния, интраоперационные факторы и тактики послеоперационного ведения пациентов.

В объединенной **Таблице 1.1** представлены предикторы развития НО различных типов, относящиеся к особенностям **исходного состояния** пациентов. Знание этой группы предикторов необходимо для выделения пациентов так называемой группы риска, с тем, чтобы именно у этой категории больных, помимо стандартных мероприятий, направленных на профилактику НО, предпринимать дополнительные превентивные меры.

Таблица 1.1. Дооперационные факторы риска развития НО разных типов.				
Факторы/Тип НО	1 тип (инсульт)	2 тип (ЭП)	3 тип (ПОКД)	Авторы
Возраст		+	+	Cook D.J. и др., 2007; Miyazaki S. и др., 2011; Habib S. и др., 2014
Женский пол			+	Miyairi T. и др., 2004; Habib S. и др., 2014
Мужской пол		+		Andrejaitiene J., Sirvinskas E., 2012; Brown C.H. и др., 2015
Высокий ИМТ		+		Andrejaitiene J., Sirvinskas E., 2012
Высокий балл EuroSCORE	+	+		Zoll A. и др., 2009
Класс NYHA		+		Miyazaki S. и др., 2011; Zhang X. и др., 2014
АГ	+	+		Grocott H.P., Tran T., 2010; Miyazaki S. и др., 2011
Стеноз внутренних сонных артерий более 50%	+	+		Караваев Б.И., Кожевников В.А., Селютин М.Ю. и соавт., 2002; Miyazaki S. и др., 2011; Murkin J.M. и др., 2011; Li J., Bi Q., 2012
ХНЗЛ	+	+		Kellermann K., Jungwirth B., 2010
Нестабильная стенокардия		+		Kunt A. и др., 2013
СД	+	+		Miyazaki S. и др., 2011; Zhang X. и др., 2014
Атеросклероз сосудов ГМ	+			Шевченко Ю.Л. и др., 2009; Kellermann K., Jungwirth B., 2010
Атеросклероз/атероматоз аорты	+		+	Svensson L.G., Nadolny E.M., Kimmel W.A., 2002; Bar-Yosef S. и др., 2004; Мороз В.В., Корниенко А.Н., Мозалев А.С. и соавт, 2008; Hogue C.W. и др., 2008; Burkhardt C.S. и др., 2011
Болезнь периферических артерий	+			Burkhardt C.S. и др., 2011; Kunt A. и др., 2013
Инсульт в анамнезе	+			Kellermann K., Jungwirth B., 2010; Kunt A. и др., 2013
Глаукома	+	+		Tagarakis G.I. и др.,

Таблица 1.1. Продолжение.				
Алкоголизм				Шевченко Ю.Л. и др., 2009
Снижение ФИЛЖ	+	+	+	Boodhwani M. и др., 2006; Andrejaitiene J., Sirvinskas E., 2012; Kunt A. и др., 2013
Тромбированная хроническая аневризма ЛЖ	+	+		Svensson L.G., Nadolny E.M., Kimmel W.A., 2002
Увеличенный конечно-диастолический объем ЛЖ			+	Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В., 2015
Увеличение желудочков мозга		+		Brown C.H. и др., 2015
Анемия		+	+	Lobel G.P., Javidroozi M., Shander A., 2015
Гиперлипидемия		+		Reyes B. и др., ; Kunt A. и др., 2013
ВАБК	+			Andrejaitiene J., Sirvinskas E., 2012; Kunt A. и др., 2013
Кардиохирургические вмешательства с ИК в анамнезе		+		Мороз В.В., Корниенко А.Н., Мозалев А.С. и соавт, 2008
Фибрилляция предсердий в анамнезе	+	+		Miyazaki S, et al. 2011; Andrejaitiene J, Sirvinskas E., 2012
Повышенный уровень креатинина		+	+	Boodhwani M. и др., 2006; Miyazaki S. и др., 2011; Andrejaitiene J., Sirvinskas E., 2012; Habib S. и др., 2014
Курение		+		Miyazaki S. и др., 2011; Andrejaitiene J., Sirvinskas E., 2012
Высокий уровень образования			+	Boodhwani M. и др., 2006
Низкий уровень образования		+		Hong S.W. и др., 2008
Депрессия			+	Habib S. и др., 2014
Индекс прогрессирующего атеросклероза, мультифокальный атеросклероз			+	Selnes O.A. и др., 2006; Barber P.A. и др., 2008; Miyazaki S. и др., 2011

Ниже представлены описанные различными авторами интраоперационные предикторы развития различных видов НО в виде таблицы 1.2

Таблица 1.2. Интраоперационные предикторы развития НО.				
Факторы/Тип НО	1 тип (инсульт)	2 тип (ЭП)	3 тип (ПОКД)	Авторы
Длительность ИК	+	+	+	Svensson L.G., Nadolny E.M., Kimmel W.A., 2002; Qian Y., Zhang Z., Meng X., 2005; Hogue C.W. и др., 2008; Nina V.J. da S. и др., 2012
Ишемия миокарда	+	+		Hogue C.W. и др., 2008; Andrejaitiene J., Sirvinskas E., 2012; Nina V.J. da S. и др., 2012

Таблица 1.2 – продолжение.				
Гипергликемия	+	+	+	Székelly A. и др., 2011; Nicolini F. и др., 2013; Schricker T. и др., 2014
Периоперационная гипотензия	+			Tagarakis G.I. и др., ; Мороз В.В., Корниенко А.Н., Мозалев А.С. и соавт, 2008; Burkhardt C.S. и др., 2011; Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015
Тип операции	+	+	+	Szwed K. и др., ; Teixeira-Sousa V. и др., ; Ernest C.S. и др., 2006; Marasco S.F., Sharwood L.N., Abramson M.J., 2008; Fakin R. и др., 2012; Goto T., Maekawa K., 2014
Снижение ЦО менее 50%			+	Barber P.A. и др., 2008; Hong S.W. и др., 2008; Slater J.P. и др., 2009
Вмешательство на восходящем отделе аорты	+			Hamada H. и др., 2004; Kuniyama T. и др., 2007; Ginther R. и др., 2011
Нестабильность центральной гемодинамики	+			Tagarakis G.I. и др., ; Шевченко Ю.Л. и др., 2009; Kellermann K., Jungwirth B., 2010
Эпизоды гипоксии, гипоперфузии	+		+	Tagarakis G.I. и др., ; Knipp S.C. и др., 2005
Кровопотеря	+			Tagarakis G.I. и др., ; Caddell K.A. и др., 2010; Murkin J.M. и др., 2011
Гипокапния			+	Qian Y., Zhang Z., Meng X., 2005
Эмболия (атероматозная, воздушная, жировая)	+			Campos J.-M., Paniagua P., 2008; Кнарík P. и др., 2009; Tagarakis G.I. и др., 2011
Дисметаболические нарушения, гиперлактатемия	+			Неймарк М.И., Давыдов В.В., 2005; Мороз В.В., Салмина А.Б., Фурсов А.А. и соавт., 2008; Nicolini F. и др., 2013
Увеличение внутричерепного давления		+	+	Fudickar A. и др., 2011
Гипотермия, гипертермия			+	Qian Y., Zhang Z., Meng X., 2005; Boodhwani M. и др., 2007; Hong S.W. и др., 2008; Fakin R. и др., 2012; Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015
Нарушения ритма и их терапия (антиаритмики, антикоагулянты, кардиоверсия)	+	+		Светлова Н.Ю., 2006; Шевченко Ю.Л. и др., 2009; Kellermann K., Jungwirth B., 2010
Переливание крови	+		+	Stone G.W. и др., 2012; Nicolini F. и др., 2013; Zhang X. и др., 2014
Канюляция аорты	+			Hedberg M., Funck B., Engström K.G., 2008
Открытие камер сердца	+			Qian Y., Zhang Z., Meng X., 2005; Nicolini F. и др., 2013

Таблица 1.2 – продолжение.				
Анестезиологическое пособие, большие дозы фентанила		+	+	Andrejaitiene J., Sirvinskas E., 2012; Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015
Гемодилюция			+	Karkouti K. и др., 2005; Mathew J.P. и др., 2007
Длительность ИВЛ	+	+	+	Miyairi T. и др., 2004; Nina V.J. da S. и др., 2012
Повышенная экстракция O <sub>2</sub>			+	Newman M.F. и др., 1994

Некоторые авторы выделяют и **послеоперационные факторы риска развития НО**, такие как позднее время пробуждения, долгая ИВЛ, длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), долгая послеоперационная госпитализация [Miyairi T. и др., 2004; Woodhwani M. и др., 2006; Hogue C.W. и др., 2008].

Понимание мультифакторности развития НО в кардиохирургии привело исследователей к созданию **шкал риска НО**. Например, была разработана шкала CABDEAL (creatinine, age, body mass index, diabetes, emergency surgery, abnormality on ECG, lung disease), высоким считали риск НО при CABDEAL > 4 [Nina V.J. da S. и др., 2012].

Высокий риск развития НО отмечают при операциях на дуге аорты, требующих проведения дополнительной канюляции и перфузии сосудов ГМ. Эти операции часто выполняются по экстренным показаниям (например, при расслоении аорты) и характеризуются большой длительностью и высокой травматичностью. До сих пор ведутся дискуссии об оптимальном методе перфузии ГМ в условиях циркуляторного ареста. Сторонники ретроградной перфузии ГМ отмечают более низкую частоту НО при данной методике [Petreas K. и др., 2012; Mauro M. Di и др., 2013]. Однако существуют работы, в которых антеградная перфузия демонстрирует лучшую защиту мозга, в том числе, и при длительном времени циркуляторного ареста [Kunihara T. и др., 2007].

Факторами, влияющими на количество НО, результаты и летальность при операциях на дуге аорты с глубокой гипотермией являются экстренность, гемодинамическая нестабильность до начала операции, острая диссекция аорты, длительное время циркуляторного ареста (более 30 минут), продолжающееся послеоперационное кровотечение, наличие исходной почечной недостаточности и

неврологической дисфункции, а также быстрое согревание [Kunihara T. и др., 2007].

Помимо перфузии ГМ при данном виде операций были предложены и мультимодальные протоколы защиты ГМ. Например, протокол, который включал в себя введение маннитола, тиопентала натрия, сульфата магния ( $MgSO_4$ ), лидокаина, инсуффляцию  $CO_2$  в рану, применение лейкоцитарного фильтра, обкладывание головы льдом, электроэнцефалографический арест при 20 градусах по Цельсию,  $\alpha$ -stat режим ИК, канюляцию правой подключичной артерии и комбинированную антеградно-ретроградную мозговую перфузию [Svensson L.G., Nadolny E.M., Kimmel W.A., 2002].

В последнее время фокус исследования неврологических осложнений несколько смещается с вопросов о роли ятрогенных воздействий в развитии НО на факторы, связанные с пациентом. Выявление исходно существующих изменений ГМ и другой сопутствующей патологии у пожилых пациентов и их своевременная коррекция могут улучшить стратегию предотвращения НО. Пожилой возраст ассоциируется с недиагностированными цереброваскулярными заболеваниями, что является важным фактором риска развития ОНМК и ПОКД [Goto T., Maekawa K., 2014]. Например, было выявлено, что для 9% больных, которым предстоит операция на сердце, характерно наличие сопутствующих стенозов внутренних сонных артерий (ВСА) с уменьшением их просвета более 75%. И именно у этой категории больных было зарегистрировано значимо большее количество НО [Li J., Bi Q., 2012].

### **1.3. ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА.**

Дооперационное выявление тех видов сопутствующей патологии, которые в дальнейшем могут привести к развитию НО, является важной частью их профилактики. В первую очередь, это относится к патологии ГМ, экстра- и интракраниальных сосудов. Все большее количество клиник включают в обязательный протокол дооперационного дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) и компьютерную томографию (КТ) ГМ.

В различных клиниках разработаны протоколы периоперационного обследования перед кардиохирургическими вмешательствами для профилактики

НО. Например, Naga Brain Care Strategy включает дооперационный скрининговый протокол тестирования НКФ и ультразвуковое исследование сонных артерий, интраоперационную транскраниальную доплерографию и контроль ЦО.

В случае наличия интракраниальных стенозов рутинно производилась ангиопластика ВСА, или пациентов оперировали в условиях умеренной гипотермии. Такая тактика привела к достоверному снижению НО (с 13,3 до 7,3%) и сокращению длительности пребывания в ОРИТ [Palmbergen W.A.C. и др., 2012].

Если данные КТ в данной ситуации носят в основном информативный характер, позволяя оценить исходное состояние ГМ, то результаты исследования БЦА иногда полностью меняют хирургическую тактику. Это происходит в случае выявления значимых стенозов ВСА, требующих коррекции перед кардиохирургическим вмешательством. Важность данного исследования трудно переоценить, так как именно стенозы ВСА являются предикторами всех видов НО в кардиохирургии [Goldman S. и др., 2004; Murkin J.M. и др., 2007; Murkin J.M. и др., 2011; Li J., Bi Q., 2012].

Следующим этапом диагностики НО является ранняя интраоперационная диагностика изменений состояния ГМ, которая позволяет максимально быстро начать коррекцию возникшей проблемы и тем самым предотвратить развитие неврологических осложнений в послеоперационном периоде [Goldman S. и др., 2004; Murkin J.M. и др., 2007; Kellermann K., Jungwirth B., 2010].

Спектр возможных методов нейромониторинга в кардиохирургии узок за счет исключения инвазивных нейрохирургических методов, имеющих высокий риск осложнений, и может включать в себя следующие методики.

### ***1.3.1. Аппаратные методы диагностики.***

*ЭЭГ* может быть использована в кардиохирургии как в виде многоканальной ЭЭГ, так и в модифицированном варианте, например, анализ *биспектрального индекса энцефалограммы (BIS)*, *слуховых вызванных потенциалов (ВП)*, а также *анализа энтропии ЭЭГ*. ЭЭГ может быть информативной в диагностике церебральной ишемии, гипоксии, эпилептической активности, определении выраженности гипнотического состояния, глубины анестезии [Nitzschke R. и др., 2012]. Однако, несмотря на чувствительность этих методов, специфичность их невысока и, в первую очередь, они интересны с точки зрения адекватности

анестезиологической защиты ГМ [Moritz S. и др., 2007; Friedell M.L. и др., 2008; Myles P.S. и др., 2009].

Еще одной возможной сферой применения ЭЭГ является методика ее длительной регистрации в послеоперационном периоде у пациентов с развившимися НО. При помощи этой методики возможна диагностика такого осложнения как безсудорожная форма эпилептического статуса, которая может являться нераспознанной причиной нарушений сознания в раннем послеоперационном периоде. Длительная регистрация ЭЭГ – неинвазивная методика, позволяющая определить пациентов, нуждающихся в противоэпилептической терапии [Marcuse L. V и др., 2014]

**Транскраниальная доплерография (ТКД).** Метод ТКД используется в кардиохирургии для определения скоростных показателей, характеристик кровотока и регистрации эмболии в бассейне средней мозговой артерии. Ультразвуковая доплерография является на сегодняшний день единственным методом, позволяющим зарегистрировать пассаж эмболического материала по сосудам головного мозга. ТКД рекомендуется проводить как во время кардиохирургического вмешательства, так и в послеоперационном периоде, в условиях реанимации, длительностью не менее часа [Сандриков В.А. и др., 2007].

Своевременное обнаружение эмболов может улучшить хирургическую и перфузионную техники, однако метод ТКД имеет ограничения, а информативность его зависит от опыта, практики и знаний исследователя, стабильности фиксации датчиков, электроимпульсных помех в операционной [Moritz S. и др., 2007].

**Оксиметрия в луковиче яремной вены** (определение сатурации гемоглобина -  $SjvO_2$ ) основана на поглощении инфракрасного света с длиной волны 650-1100 нм некоторыми специфическими светопоглощающими хромофорами (оксигемоглобином, дезоксигемоглобином, цитохром-С-оксидазой). Методика имеет ограничения – инвазивность и сложность интерпретации данных (оценка венозного оттока от неизвестной области мозга и унилатеральность) [Караваев Б.И., Кожевников В.А., Селютин М.Ю. и соавт., 2002; Abdul-Khaliq H. и др., 2000].

Метод **церебральной оксиметрии** является перспективным направлением нейромониторинга в кардиохирургии за счет возможности постоянного билатерального измерения, неинвазивности, независимости от типа кровотока [Murkin J.M. и др., 2007]. Региональная внутрисосудистая сатурация

оксигемоглобина измеряется посредством транскраниальной околоинфракрасной спектроскопии. Все клинические устройства на основе этого метода обнаруживают изменения в концентрациях окисленного и восстановленного гемоглобина (Hb). Устройства используют последовательные импульсные светоизлучающие диоды или прямой лазерный индикатор [Edmonds H.L., 2005; Edmonds H.L., 2006; Denault A., Deschamps A., Murkin J.M., 2007; Murkin J.M. и др., 2007; Yoshitani K. и др., 2007; Murkin J.M., Arango M., 2009; Faulkner J.T., Hartley M., Tang A., 2011].

Методика расчета основывается на вычислении относительной величины восстановленного Hb по отношению к его общему количеству. Показатели выражаются в насыщении Hb кислородом в процентах в виде индекса  $rSO_2$ . Отклонением от нормы считаются значения менее 40-50% и более 80% и разницей между полушариями не более 10% [Watzman H.M. и др., 2000; Yoshitani K. и др., 2007; Burkhart C.S. и др., 2011].

Вследствие того, что основной объем крови в мозге составляет венозная кровь, ЦО осуществляет преимущественно измерения кислородного насыщения венозной крови во фронтальной области. Ишемия из-за снижения объемного кровотока в тканях или гипоксия, связанная со снижением содержания кислорода в артериальной крови, приводит к увеличению его экстракции с соответствующим снижением содержания кислорода в венозной крови. Таким образом, показатели  $rSO_2$  отражают баланс между доставкой и потреблением кислорода головным мозгом [Edmonds H.L., 2006; Yoshitani K. и др., 2007; Murkin J.M., Arango M., 2009; Faulkner J.T., Hartley M., Tang A., 2011].

Использование метода ЦО при операциях АКШ продемонстрировало корреляцию у пациентов, имеющих низкие значения  $rSO_2$  во время ИК, с развитием познавательной дисфункции в раннем послеоперационном периоде, удлинением времени госпитализации, развитием инсульта, при этом не были зарегистрированы изменения в параметрах ТКД или ЭЭГ. Уменьшение в  $rSO_2$  более чем на 25% или расхождение между сторонами требовали коррекции [Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В., 2012; Murkin J.M. и др., 2007; Murkin J.M., Arango M., 2009; Tournay-Jetté E. de и др., 2011].

При использовании ЦО выявили, что эпизодов ишемии ГМ во время операций с ИК и без ИК регистрируется намного больше, чем это представлялось ранее. Использование ЦО при операциях с ИК помогло предотвратить эпизоды

ишемии и развитие церебрально-васкулярных интраоперационных осложнений. [Denault A., Deschamps A., Murkin J.M., 2007; Murkin J.M. и др., 2007; Faulkner J.T., Hartley M., Tang A., 2011].

ЦО зависит от многих *факторов*, а значения этого показателя, в свою очередь, могут служить *показанием для коррекции* некоторых параметров. Например, изменения ЦО могут свидетельствовать о необходимости *коррекции уровня CO<sub>2</sub>* в крови [Quarti A. и др., 2013]. Другими двумя важными детерминантами ЦО являются Hb и объем плазмы. В случае пограничных показателей красной крови (при необходимости их коррекции), нормальные данные ЦО гарантируют достаточный уровень оксигенации ГМ, таким образом, использование ЦО минимизирует необходимость трансфузии дополнительной эритроцитарной массы [Караваев Б.И., Кожевников В.А., Селютин М.Ю. и соавт., 2002; Kishi K. и др., 2003; Kellermann K., Jungwirth B., 2010].

ЦО может быть использована в определении *нижнего предела ауторегуляции*, точку, в которой перфузия головного мозга становится зависимой от артериального давления, таким образом, контроль rSO<sub>2</sub> позволяет выявлять адекватность мозговой перфузии во время операций с ИК [Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф., 2010; Murkin J.M. и др., 2007; Burkhart C.S. и др., 2011].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что применение ЦО приводит к снижению длительности госпитализации на 1,7-2,7 дней, уменьшению на 11% затрат на лечение, общему регрессу неврологических осложнений до 85%, сокращению частоты периоперационного инсульта с 2,01% до 0,97%, по другим данным – в 4-5 раз, в том числе, и у пациентов с СД [Goldman S. и др., 2004; Murkin J.M., Arango M., 2009; Booth E.A. и др., 2010]. Помимо снижения НО, предпринятые лечебные меры приводят к снижению летальности, частоты периоперационных ИМ, острой почечной недостаточности (ОПН), сокращению длительности ИВЛ в послеоперационном периоде. Отсутствие мониторинга ЦО лишает клинициста важной информации, возможностей оптимизировать состояние пациента, предотвратить потенциально опасные осложнения [Edmonds H.L., 2005; Edmonds H.L., 2006; Denault A., Deschamps A., Murkin J.M., 2007; Murkin J.M. и др., 2007; Murkin J.M. и др., 2011]. Это позволяет сделать вывод о необходимости применения методики ЦО в рамках нейромониторинга в кардиохирургии.

*Визуализирующие методы* исследования ГМ могут быть применены в дооперационном и послеоперационном периодах. Целесообразным является использование данных методик перед операцией у пациентов с ОНМК в анамнезе. Это позволяет оценить объем поражения и дает возможность сравнения при развитии НО в послеоперационном периоде. Учитывая высокую стоимость исследования, всем больным проводить его перед операцией нецелесообразно. При этом в литературе встречаются описания случайной диагностики опухолей ГМ в послеоперационном периоде с помощью визуализирующих методик при развитии НО у кардиохирургических больных [López Álvarez A. и др., 2014].

Для диагностики нарушений ауторегуляции мозгового кровотока во время ИК и его влияния на ПОКД разработана методика измерения соотношения давление-поток и влияния метаболических показателей на ауторегуляцию методом клиренса радиоактивного  $^{133}\text{Xe}$  [Newman M.F. и др., 1994].

### ***1.3.2. Тестирование нейрокогнитивных функций у кардиохирургических больных.***

На фоне совершенствования методик обеспечения кардиохирургических вмешательств отмечается тенденция к снижению количества грубых НО. Тем более актуальными представляются вопросы профилактики, выявления и осознания так называемых минимальных неврологических дисфункций, частота которых по-прежнему остается высокой после оперативных вмешательств на сердце. Значимость данной патологии в структуре послеоперационной заболеваемости и ее влияние на качество жизни пациентов описаны выше. Основным методом выявления ПОКД в настоящее время является нейрокогнитивное тестирование пациентов, которое должно носить сравнительный характер на этапах до и после оперативного вмешательства. К сожалению данный вид обследования не является стандартным клиническим подходом и представляет в настоящее время в основном научный интерес для анестезиологов-реаниматологов, кардиологов и неврологов, работающих в области кардиохирургии. При этом выводы, сделанные учеными и выявленные ими причины ПОКД должны быть суммированы и проанализированы для оптимизации клинических подходов к периоперационному обеспечению кардиохирургических пациентов.

По данным литературы, при помощи тестов можно исследовать такие составляющие когнитивного статуса как вербальная и невербальная память, зрительно-пространственный синтез, психомоторная скорость, моторная ловкость, внимание и концентрация, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация [Vokeriia L.A. и др., 2005].

В основном после операций кардиохирургического профиля исследователи регистрировали снижение вербальной и невербальной памяти. Для некоторых больных был характерен дефицит зрительно-пространственного конструирования, а у пожилых пациентов после АКШ имело место послеоперационное замедление психомоторной скорости. Более того, в некоторых исследованиях были выявлены специфичные тесты к конкретным вариантам изменения функции ГМ, например, к степени выраженности интраоперационной эмболизации правого полушария головного мозга у пациентов в возрасте моложе 60 лет - тест зрительной памяти Бентона (Benton visual retention test) [Vokeriia L.A. и др., 2005].

Было также установлено, что цифровые тесты, такие как тест Шульте, являются оптимальными и наиболее приемлемыми для анализа НКФ и ее динамики в клинических условиях. Напротив, тест Frontal Assessment Battery (FAB), например, лучше подходит для выявления грубой нейрокогнитивной дисфункции, в том числе, лобной симптоматики у пациентов различного профиля [Кулешова Л.Н., 2003; Dubois В. и др., 2000; Vokeriia L.A. и др., 2005].

В большинстве случаев для первичной синдромальной диагностики когнитивных нарушений достаточно применения скрининговых нейропсихологических шкал. Из них лучше прочих зарекомендовала себя скрининговая краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE), которая используется уже более 30 лет для определения когнитивных расстройств неврологами и психиатрами большинства стран мира. Она является достаточно надежным инструментом для первичного скрининга когнитивных нарушений [Wade D.T., 1992; Molloy D.W., Standish T.I., 1997].

Аналогичным методом выявления когнитивных расстройств является тест «Информация-Память-Концентрация внимания» (Information – Memory – Concentration Test), который представляет собой короткую структурированную шкалу оценки когнитивных функций [Wade D.T., 1992].

Тест FAB используют для скрининга деменции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур, т.е. когда чувствительность MMSE может оказаться недостаточной. Это более сложная методика, которая позволяет выявлять нарушения мышления, анализа, обобщения, выбора, беглости речи, праксиса, реакции внимания. [ Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2005; Dubois В. и др., 2000]. В последнее время в обиход неврологов и врачей других специальностей прочно входит тест рисования часов. Простота и необычайно высокая информативность данного теста, в том числе и при легкой деменции, делает его одним из наиболее общеупотребительных инструментов для диагностики данного клинического синдрома. Выполнение данного теста нарушается как при деменциях лобного типа, так и при альцгеймеровской деменции и деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур.

Необходимо помнить, что когнитивные и психоэмоциональные расстройства тесно взаимосвязаны патофизиологически и клинически. Так, когнитивные и тревожно-депрессивные расстройства могут усугублять друг друга, также ПОКД может протекать под маской тревожно-депрессивных расстройств. Поэтому для полноценной оценки когнитивного и психоэмоционального статуса больного необходимо проводить нейропсихологическое тестирование с целью выявления тревожных и депрессивных расстройств.

Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) предназначена для первичного выявления и оценки степени тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики взрослых лиц любого возраста. Измеряемые переменные: психологические проявления тревоги и депрессии [Eaton W. и др., 2004].

В 1994 г. было разработано соглашение об оптимальных подходах к диагностике послеоперационных когнитивных нарушений у кардиохирургических больных [Murkin J.M. и др., 1995], включающее в себя тест на запоминание слов (Rey Auditory Verbal Learning Test, или RAVLT), тест на установление последовательности цифр и букв (Trail Making Test, parts A and B, или TMT A and B) и тест на тонкую моторику рук (Grooved Pegboard), и именно эти тесты были рекомендованы для оценки НКФ в кардиохирургии. Однако со временем были исследованы и внедрены для послеоперационного тестирования многие другие нейрокогнитивные тесты.

Были разработаны и целые блоки тестов когнитивной емкости, например Базовый блок тестов когнитивной емкости, включающий 7 подтестов: Digit Discrimination, Mental Arithmetic, Chinese Character Rotation, Digit Working Memory, Dual-word recognition, Tri-digit Recognition, and Meaningless Figure Recognition. [Qian Y., Zhang Z., Meng X., 2005].

Еще одним методом диагностики нарушений функции ГМ является определение так называемого *когнитивного вызванного потенциала P300*. Данная методика применяется для оценки ментальных функций и может быть использована для выявления ПОКД на разных клинических моделях [Kunihara T. и др., 2007; Fakin R. и др., 2012].

Отсутствие единых подходов к времени тестирования также отмечается в различных публикациях. Если тестирование НКФ накануне операции является общепринятым стандартом, то сроки повторных послеоперационных тестирований могут значительно отличаться у различных авторов. Описаны ранние тестирования непосредственно после экстубации трахеи, тестирования на следующие сутки, на третий, седьмой, четырнадцатый и т.д. послеоперационные сутки. Отдаленные тестирования проводят через месяц, три, шесть и год после операции в зависимости от возможностей исследователей и доступности пациентов в домашних условиях [Miyairi T. и др., 2004; Qian Y., Zhang Z., Meng X., 2005; Erol D.D., Ibis H.A., 2008; Stroobant N. и др., 2010; Schricker T. и др., 2014]. Более отдаленная от времени операции оценка долгосрочного снижения познавательных функций может быть необъективной, поскольку у пожилых пациентов процессы физиологического старения и возрастной деменции вносят свои коррективы в результаты тестирования.

Помимо вышеприведенных проблем тестирования описаны и такие как отсутствие установленных неврологических коррелятов и изменений когнитивных функций, не решена проблема преодоления эффекта обучения при повторном тестировании, не до конца установлена клиническая значимость выявляемых нейропсихологических нарушений у кардиохирургических больных [Polunina A.G. и др., 2014]. В последнее время появились единичные работы, в которых была предпринята попытка определения информативности и применимости различных тестов для послеоперационной оценки нейрокогнитивного статуса [Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В., 2015].

Адекватное и своевременное выявление интеллектуально-мнестических и тревожно-депрессивных расстройств при нейрокогнитивном и нейропсихологическом тестировании и, соответственно, их коррекция улучшают результаты лечения пациентов кардиохирургического профиля.

#### **1.4. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОТЕКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.**

Выделяют *первичную и вторичную, фармакологическую и нефармакологическую* виды нейропротекции. Задачи нейропротекции могут быть различными в зависимости от клинической ситуации и рассматриваемой категории больных. Нейропротекция является принципиально важной при кардиохирургических операциях, где ее можно причислить к категории мероприятий по профилактике НО (первичная нейропротекция). Проблема первичной нейропротекции также имеет большую актуальность у пациентов пожилого и старческого возраста, независимо от типа хирургический вмешательств.

Несколько иные задачи появляются у нейропротекции при верифицированных послеоперационных НО в различных областях хирургии. В таких клинических ситуациях можно ставить знак равенства между нейропротективными и лечебными мероприятиями (вторичная нейропротекция).

Попытки поисков новых фармакологических нейропротекторов основаны на возможных свойствах препаратов блокировать или поддерживать селективный метаболический путь определенной стадии патологического процесса ГМ.

Цель фармакологической нейропротекции состоит в угнетении активности метаболизма в зоне ишемии, в блокаде биохимических, метаболических и клеточных каскадов, приводящих к гибели клеток, повышении толерантности нейронов к ишемии. Основными стратегиями по фармакологической защите головного мозга от ишемического повреждения являются блокада натриевых каналов и потока кальция внутрь клеток, снижение образования свободных радикалов кислорода, угнетение апоптоза, уменьшение вторичной воспалительной реакции, зоны повреждения, стимуляция роста и восстановления нервной ткани, сохранение пенумбры [Singhal A.B. и др., 2005; Degos V. и др., 2008; Palace J., 2008].

Множество изученных с точки зрения нейропротективного действия препаратов, можно разделить на **2 группы** – препараты для общей анестезии и препараты, не предназначенные для анестезии.

#### ***1.4.1. Фармпротекция препаратами для общей анестезии.***

Нужно отметить, что во многих исследованиях было доказано негативное влияние различных анестетиков на функцию ГМ. При этом механизм их действия является многообещающим с точки зрения реализации стратегии фармакологической защиты ГМ и существуют работы, подтверждающие их нейропротективные свойства. Основным возможным механизмом нейропротективного действия анестетиков является подавление спонтанной электрической активности нейронов, уменьшение энергопотребления, а, следовательно, и восприимчивости мозга к гипоксии с большей вероятностью сохранности его функций, особенно коры ГМ. Свойств модуляции патофизиологических каскадов, обусловленных ишемией, у анестетиков нет.

Мы остановимся на нейропротективных возможностях препаратов, которые были использованы в нашем исследовании.

***Пропофол.*** Пропофол является алкилфенолом, обладающим гипнотическими свойствами. Пропофол уменьшает церебральный кровоток (ЦК), внутричерепное давление (ВЧД) и церебральный метаболизм. Препарат вызывает снижение АД вследствие уменьшения системного сосудистого сопротивления и сердечного выброса. Его действие характеризуется быстрым пробуждением.

Пропофол может снижать ЦК на фоне снижения АД, что иногда приводит к уменьшению церебральной оксигенации. Этих нежелательных явлений удастся избежать при соблюдении технологии титрования препарата. Пропофол обладает свойствами антагониста кальция, также описаны его антиоксидантные свойства. [Zhou W. и др., 1997; Shu L. и др., 2012]. Пропофол может обеспечивать подавление спонтанной активности ЭЭГ, уменьшая таким образом потребность мозга в кислороде до 50% [Shu L. и др., 2012]. На экспериментальных моделях церебральной ишемии были подтверждены нейропротективные свойства пропофола [Schifilliti D. и др., 2010; Harman F. и др., 2012], например, представлены данные об уменьшении кальций-индуцированного апоптоза [Adembri C. и др., 2006] и уменьшении размеров инфаркта ГМ.

Однако в клинических испытаниях не были подтверждены нейропротективные свойства пропофола в дозе, необходимой для подавления спонтанной ЭЭГ активности [Schifilliti D. и др., 2010]. В работе Gelb с соавт. [Gelb A.W. и др., 2002] было показано, что препарат уменьшает выраженность церебральной ишемии, но не обеспечивает длительного нейропротективного эффекта [Schifilliti D. и др., 2010; Shu L. и др., 2012]

В других работах было показано, что продолжительная нейропротекция пропофолом может быть достигнута только при умеренном повреждении мозга. Существуют данные о том, что сама по себе анестезия пропофолом не вызывает когнитивного дефицита при отсутствии других причин [Engelhard K. и др., 2004; Shu L. и др., 2012]. Нельзя сбрасывать со счетов важное преимущество пропофола – быстрое прекращение его действия с минимальной остаточной седацией.

*Дексмететомидин.* Данный препарат не относится к средствам для проведения анестезии, однако, в последнее время он широко используется как компонент анестезиологического пособия, так как в многочисленных клинических исследованиях было выявлено его положительное влияние на исходы оперативных вмешательств. При периоперационном применении дексамететомидина отмечено снижение госпитальной, 30-дневной и годичной летальности, уменьшение общей частоты послеоперационных осложнений [Ji F. и др., 2014]. Помимо этого было доказано, что на фоне применения дексмететомидина снижаются дозы и нежелательные эффекты других анестетиков. Продемонстрирована эффективность использования препарата для профилактики делирия у хирургических больных, то есть применение его в качестве первичного нейропротектора [Еременко А.А., Чернова Е.В., 2014; Lin Y.Y. и др., 2012; Barr J., Kishman C.P., Jaeschke R., 2013].

Нейропротективный эффект дексмететомидина связывают с его воздействием на  $\alpha_2$ - адренергические рецепторы, а также с его влиянием на имидазолиновые рецепторы 1-го и 2-го типа [Dahmani S. и др., 2008]. При применении дексмететомидина в эксперименте были продемонстрированы уменьшение объема некроза мозгового вещества при ишемии ГМ [Ma D. и др., 2004], подтвержденное снижением концентрации лактатдегидрогеназы [Karmarkar S.W., Bottum K.M., Tischkau S.A., 2010]. Было продемонстрировано, что данный препарат предотвращает апоптоз и некроз при глутамат-индуцированной гибели клеток [Ma D. и др., 2004]. Нейропротективные свойства дексмететомидина были

подтверждены уменьшением степени неврологического дефицита после ишемического повреждения мозга на фоне его применения [Ma D. и др., 2004; Sato K. и др., 2010].

И все же, основным направлением применения дексмететомидина является послеоперационная седация в ОРИТ [Barr J., Kishman C.P., Jaeschke R., 2013]. Доказано, что в сравнении с другими седативными препаратами, дексмететомидин продемонстрировал свою эффективность как вторичный нейропротектор, уменьшая продолжительность делирия и длительность ИВЛ [Козлов И.А., 2013; Kunisawa T., 2011]. Можно предположить, что дексмететомидин является универсальным (первичным и вторичным) нейропротектором и очень перспективен для применения в кардиохирургии.

***Галогенсодержащие ингаляционные анестетики (ИА).*** Все представители группы ИА обладают сходным влиянием на ГМ, однако, между ними существуют некоторые отличия. ИА вызывают расширение церебральных сосудов с увеличением ЦК. Благодаря этому прямому эффекту ИА нарушают сопряжение между метаболизмом мозга и мозговым кровотоком. Нужно отметить, что в отличие от внутривенных препаратов, угнетение ЭЭГ активности ИА не сопровождается каким-либо снижением мозгового кровотока [Kitano H. и др., 2007].

ИА проявляют нейропротективные свойства посредством угнетения глутаматной эксайтотоксичности на экспериментальных моделях фокальной и тотальной ишемии головного мозга. Повышение активности калиевых каналов ИА четко коррелирует с их нейропротективными свойствами [Kitano H. и др., 2007; Bayliss D.A., Barrett P.Q., 2008]. Активация GABA- или блокада NMDA-рецепторов может быть основой механизма нейропротекции ИА. Эффект пре- и посткондиционирования ИА, возможно, реализуется через активацию NO-синтазы, индуцируемого гипоксией фактора  $1\alpha$  и через рецептор аденозина A1, что было подтверждено в эксперименте [Kitano H. и др., 2007; Lee J.J. и др., 2008; Schifilliti D. и др., 2010; Zhang H.-P. и др., 2010; Zhu W. и др., 2010]. На примере изофлюрана было доказано, что ИА уменьшают повреждение нейронов, снижают уровень лактатдегидрогеназы и улучшают неврологические результаты после перенесенной ишемии ГМ. При этом известно, что ИА замедляют, но не предотвращают гибель

нейрональных клеток [Kanbak M. и др., 2007; Zhang H.-P. и др., 2010; Zhu W. и др., 2010].

Существуют лишь единичные работы о нейротоксическом эффекте ИА. Например, получены данные о том, что при применении ИА первых поколений, в мозге происходит увеличение количества I-амилоида, связанного с развитием болезни Альцгеймера. [Bianchi S.L. и др., 2008].

Многочисленные исследования ИА продемонстрировали их несомненное положительное влияние на функцию высшей нервной деятельности. Было показано, что даже у пациентов с исходной когнитивной дисфункцией использование ИА минимизирует риск усугубления когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций в сравнении с пропофолом [Culley D.J. и др., 2003; Kanbak M. и др., 2007; Roysel C.F. и др., 2011; Schoen J. и др., 2011].

Представляется, что именно современные галогенсодержащие ИА являются наиболее простым и эффективным анестетическим нейропротектором – великолепно выполняют свою функцию обезболивания, при этом вызывают эффекты ишемического пре- и посткондиционирования. Эти препараты также обладают минимальным остаточным действием, а их применение позволяет проводить раннюю активизацию пациентов. На основании всего вышесказанного, согласительная конференция, проведенная ведущими западными специалистами включила ИА в список 10 факторов, достоверно влияющих на летальность в кардиохирургии [Landoni G. и др., 2011].

#### ***1.4.2. Фармпротекция препаратами, не предназначенными для общей анестезии.***

Существует целый ряд препаратов, исследованных на предмет нейропротективного эффекта в эксперименте и в клинических работах. Это такие препараты, как Лидокаин [Niiyama S. и др., 2005; LoPachin R.M. и др., 2001; Lei B. и др., 2004; Wang D. и др., 2002; Mathew J.P. и др., 2009; Mitchell S.J. и др., 2009], Статины [Gaspardone A., Arca M., 2007; Kuhn E.W. и др., 2014; Kuhn E.W. и др., 2014; Heyer E.J. и др., 2013; Page V.J. и др., 2014], Магний [Chang J.J. и др., 2014; Bickford C.D. и др., 2013; Bain E.S. и др., 2014; Doll E. и др., 2014; Saver J.L. и др., 2014; Mathew J.P. и др., 2013; Galinsky R. и др., 2014; Rinösl H. и др., ], Кортикостероиды [Roberts I. и др., 2004], Антагонисты кальциевых каналов [Huang C.-Y. и др., 2010],  $\beta$ -

блокаторы [Amory D.W. и др., 2002; Bilotta F. и др., 2013], Ингибиторы [Harmon D.C. и др., 2004; Landoni G. и др., 2011], Антипсихотические препараты [Boogaard M. van den и др., 2012; Brown C.H., 2014; Seitz D.P., Gill S.S., Zyl L.T. van, 2007; Moyce Z., Rodseth R.N., Biccard B.M., 2014; Hirota T., Kishi T., 2013; Hakim S.M., Othman A.I., Naoum D.O., 2012; Yoon H.-J. и др., 2013], Антагонисты глутамата и NMDA-рецепторов [Kellermann K., Jungwirth B., 2010; Erol D.D., Ibis H.A., 2008], Ноотропы [Овезов А.М. и др., 2013; Overgaard K., 2014].

В литературе встречаются исследования об эффективности нейропротекторного эффекта таких групп препаратов как ингибиторы комплемента C5, антагонисты фактора, активизирующего тромбоциты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, активаторы рецепторов к  $\gamma$ -аминомасляной кислоте (ГАМК) [Kong R.S. и др., 2002; Mathew J.P. и др., 2004], вазодилататоры [Chernov V.I. и др., 2006]. и др.

В разных странах проводятся исследования, направленные на поиск новых препаратов с нейропротективными эффектами. [Song C. и др., 2013].

Нельзя забывать, что существует еще несколько групп препаратов, которые традиционно используются в России в качестве нейропротекторов, при этом не существует доказательной базы их эффективности даже на уровне рандомизированных исследований. Это препараты янтарной кислоты [Овезов А.М., Брагина С.В., 2010], актовегин, некоторые ноотропы. Все они не зарегистрированы в качестве лекарственных препаратов в других странах. Это не отменяет их потенциальной эффективности, однако, и не дает возможности однозначно рекомендовать их к применению в качестве нейропротекторов.

Хотелось бы отдельно остановиться на нейропротективном действии инсулина и негативном влиянии гипергликемии на функцию ГМ.

***Инсулин и глюкоза.*** Инсулин является единственным из гормонов, снижающим уровень сахара в крови и не может быть введен пациентам без показаний или с целью профилактики. Несмотря на подтвержденное прямое влияние инсулина на ГМ, результаты многочисленных исследований указывают на то, что нейропротективный эффект инсулина является опосредованным и, прежде всего, связан с нормализацией гликемии [Pittas A.G., Siegel R.D., Lau J., 2006].

Инсулин обладает широким спектром *прямых положительных эффектов*: уменьшение выделения провоспалительных цитокинов моноцитами, макрофагами

и нейтрофилами; уменьшение экспрессии молекул адгезии в эндотелиальных клетках; уменьшение выделения TNF- $\alpha$ ; увеличение фибринолиза; антиоксидантный эффект, улучшение функции эндотелиальных клеток; влияние на эндотелиальную NO-синтазу и увеличение выработки NO; улучшение функции нейтрофилов; снижение риска полинейропатии и уменьшение апоптоза нейрональных клеток [Kuboki K. и др., 2000; Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A., 2012]

Кроме того, инсулин при назначении в высоких дозах (на фоне дополнительного введения глюкозы), проявляет неметаболические эффекты, включая вазодилатацию, положительный инотропный и кардиопротективный эффекты [Ferrannini E. и др., 1999]. Развитие инсулинорезистентности в контексте хирургического стресса было связано с ПОКД у пациентов без диабета [Sanz C.M. и др., 2013]. Снижение познавательных функций в послеоперационном периоде проявлялись у пациентов средних лет с низкой чувствительностью к инсулину [Pedersen M. и др., 2012]. Использование инсулина во время хирургических вмешательств способствует преодолению инсулинорезистентности и обеспечивает таким образом нейропротекцию. Это взаимодействие между устойчивостью к инсулину, познавательной дисфункцией и положительными эффектами применения инсулина для улучшения памяти побудило некоторых исследователей предполагать, что болезнь Альцгеймера можно было бы считать мозговой формой сахарного диабета [Accardi G. и др., 2012]. В некоторых работах описано, что интраназальное применение инсулина приводит к улучшению познавательных функций у пациентов с начальными или явными проявлениями болезни Альцгеймера [Shemesh E. и др., 2012]. Резистентность инсулина в ЦНС (СД 3 типа), может развиваться на фоне периферической инсулинорезистентности и независимо от нее. Резистентность к инсулину в ЦНС наблюдают при болезни Альцгеймера, депрессии и иногда при беременности [Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A., 2012].

Инсулин оказывает независимое от потребления глюкозы влияние на ГМ, пересекая ГЭБ при помощи соответствующего транспортера. Мозговые эндотелиальные клетки, которые формируют сосудистую часть ГЭБ, в свою очередь, регулируются инсулином. Функция транспортера инсулина может патологически изменяться под влиянием ГГ и СД [Banks W.A., Owen J.B., Erickson

М.А., 2012]. В некоторых исследованиях приводятся отрицательные эффекты инсулинотерапии при критических состояниях, однако основным негативным ее последствием является гипогликемия со снижением уровня глюкозы в ГМ при его передозировке. Редко инсулин может вызывать симпатическую активацию и задержку натрия [Das U.N., 2010].

Протоколы введения инсулина отличаются по целевым показателям и пороговым значениям, при которых нужно начинать инсулинотерапию. Эти вопросы до сих пор являются дискутируемыми. Принципиально существует два подхода к инсулинотерапии, один из которых подразумевает необходимость «жесткого контроля», другой ориентирован на менее интенсивную коррекцию. «Жесткий» протокол контроля предполагает поддержание уровня глюкозы крови в интервале 3,5 – 6 ммоль/л, инфузию инсулина рекомендовано начинать при уровне более 5 ммоль/л, менее интенсивный протокол рекомендует интервал – 5 -10 ммоль/л, инфузию начинают при уровне более 10 ммоль/л. Существуют работы, где предлагается начинать инсулинотерапию во время кардиохирургических операций только при концентрации глюкозы в крови 11 ммоль/л и более [Bilotta F., Rosa G., 2012; Schricker T. и др., 2014].

Негативные эффекты ГГ усиливаются при уровне глюкозы крови более 10 ммоль/л. [Bilotta F., Rosa G., 2012]. Риск развития гипогликемии увеличивается при уровне гликемии менее 4,4 ммоль/л. Одни исследователи в качестве оптимального подхода рассматривают раздельное введение инсулина и 20% раствора глюкозы для более полноценного управления уровнем гликемии. Другие же авторы считают, что достаточно применения одного инсулина, так как стрессовая ГГ исключает необходимость дополнительного экзогенного введения глюкозы [Finney S.J. и др., 2003; Carvalho G. и др., 2004; Vanhorebeek I. и др., 2011; Schricker T. и др., 2014].

На сегодняшний день ни один препарат с предполагаемыми нейропротективными свойствами и подтвердивший свою эффективность в эксперименте [Bilotta F. и др., 2013; Grupke S. и др., 2015] не подтвердил ее в III стадии клинических исследований [Kakuda W., Abo M., 2008]. При проведении крупномасштабных мета-анализов с анализом клинической эффективности многочисленных потенциальных нейропротекторов были выявлены лишь

некоторые положительные тенденции, но ни один препарат не подтвердил своего достоверного влияния на летальность и частоту НО [Bilotta F. и др., 2013].

Интересными на наш взгляд являются такие направления исследований как расшифровка и подавление генетической программы апоптоза, в том числе путем разработки антагонистов генов каспаз – главных индукторов апоптоза [Bilotta F. и др., 2013], разработка новых модуляторов окислительного стресса, стабилизаторов клеточных мембран и т.д. Также перспективным является изучение комбинации тромболитической и нейропротективной терапии при верифицированном ишемическом инсульте [Grupke S. и др., 2015].

### **1.5. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОТЕКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.**

Учитывая ограниченные возможности фармакологической нейропротекции, методы нефармакологической нейропротекции, направленные на профилактику НО, представляются очень важными. В данном виде нейропротекции выделяют хирургическую и нехирургическую части. Одной из главных целей является **уменьшение системной эмболизации** [Gerriets T. и др., 2010], для достижения которой обязательным является применение артериальных фильтров в контуре ИК, проведение адекватной эвакуации воздуха перед снятием зажима с аорты, использование эпиаортального ультразвукового исследования для правильного выбора места канюляции и наложения зажима, [Grocott H.P., Tran T., 2010; Kellermann K., Jungwirth B., 2010; Tagarakis G.I. и др., 2011].

По данным проведенного мета-анализа применение инсuffляции CO<sub>2</sub> в область операционной раны при операциях на открытом сердце снижает воздушную эмболизацию и частоту развития НО [Giordano S., Biancari F., 2009].

Необходимо помнить, что одним из основных эмболических источников является ретрансфузированная из аппарата ИК кровь. Одним из предложенных путей решения проблемы эмболии является техника, основанная на акустическом разделении частиц с возможностью удаления липидных частиц из крови [Jönsson H. и др., 2004]. Методика отмывания эритроцитов из раны уменьшает количество эмболов, однако снижает количество тромбоцитов, факторов коагуляции, имеет высокую стоимость, и, таким образом, актуальна при больших объемах кровотечений. [Brooker R.F. и др., 1998; Aldea G.S. и др., 2002].

Со стороны перфузиологической техники вариантом решения является применение покрытых биологически совместимыми материалами контуров для аппарата ИК, такими как поли-2-метоксиэтилакрилат, гепарин, триллиум и синтетические белки. Эти покрытия уменьшают СВР, вызванный ИК. При сравнении эффективности покрытий лучшие результаты с точки зрения минимальной инициации СВР продемонстрировало гепариновое покрытие контура [Shann K.G. и др., 2006; Skrabal C.A. и др., 2006].

Оптимальное **кислотно-щелочное управление** во время ИК долго оставалось предметом дебатов. Методика  $\alpha$ -stat поддерживает нормальную ауторегуляцию церебрального кровотока, связанного с мозговым метаболизмом. В исследованиях было показано, что при использовании методики рН-stat (добавление углекислого газа в поток оксигенатора), особенно при длительном ИК, увеличивалась частота когнитивных неврологических нарушений [Sakamoto T. и др., 2002]. При рН-stat методике повышался ЦК, что также могло приводить к увеличению риска эмболий. Усовершенствованная рН-stat методика используется только в хирургии врожденных пороков с использованием глубокого охлаждения и остановки циркуляции [Duebener L.F. и др., 2002; Laussen P.C., 2002]. В кардиохирургии взрослых оптимальной является  $\alpha$ -stat методика.

Другими важными мероприятиями нефармакологической нейропротекции являются ранее обсуждаемые методы оптимизации температурного режима перфузии, нормотермическое ИК [Campos J.-M., Paniagua P., 2008]; поддержание адекватного перфузионного давления во время ИК [Hamada H. и др., 2004]; использование обязательного нейромониторинга при кардиохирургических операциях, включающего в себя контроль глубины анестезии и церебральной оксигенации [Nicolini F. и др., 2013]; избегание излишней гемодилюции во время ИК [Karkouti K. и др., 2005; Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В., 2012]; отказ от рутинного переливания компонентов крови в кардиохирургической практике [Stone G.W. и др., 2012]; поддержание нормокапнии на всех этапах операции [Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В., 2012]; контроль гликемии в периоперационном периоде [Knapik P. и др., 2009; Székely A. и др., 2011; Schricker T. и др., 2014], обязательное проведение продоперационного скрининга состояния артерий БЦА [Nicolini F. и др., 2013; Plessers M. и др., 2014].

## 1.6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Проблема профилактики НО у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам является важной задачей современной медицины. Тяжелые последствия данной категории осложнений влекут за собой медицинские, материальные и социальные проблемы [Evered L.A. и др., 2016]. Тяжесть осложнения часто превышает первичную проблему, с которой пациент обратился за медицинской помощью. Дисфункция центральной нервной системы является фактором, удлиняющим госпитализацию, увеличивающим стоимость лечения, потенциально приводящим к возникновению осложнений со стороны других органов и систем и ухудшающим качество жизни человека [Hogue C.W., Palin C.A., Arrowsmith J.E., 2006]. При этом результаты и прогнозы терапии уже поврежденного ГМ до сих пор являются неудовлетворительными [Arrowsmith J.E. и др., 2000].

Осознавая многофакторность патологических воздействий, приводящих к формированию повреждения мозга, можно предположить, что одномоментное воздействие на разные звенья патофизиологического каскада позволит синергично усилить профилактический и лечебный эффекты [Bilotta F. и др., 2013; Grupke S. и др., 2015]. Исследователи все меньше верят в некую панацею, способную предотвратить повреждение ГМ. Очевидно, что не какое-то одно лекарство или метод, а целый комплекс мероприятий, может привести к улучшению результатов. И в этом комплексе, безусловно, свое место займут фармакологические и нефармакологические методы.

Количество кардиохирургических вмешательств в мире неуклонно растет, а неврологические осложнения по-прежнему являются одной из ведущих причин летальности, инвалидизации и нарушения социальной реабилитации больных в послеоперационном периоде [Иванов С.В., 2005; Nussmeier N.A., 1996]. Полагаем, что наиболее продуктивным путем решения рассматриваемой здесь проблемы является эффективная профилактика, ранняя диагностика и максимально быстрое начало лечения. В течение последних десятилетий были достигнуты определенные успехи [Hogue C.W., Palin C.A., Arrowsmith J.E., 2006], связанные с совершенствованием хирургической техники, методов мониторинга функции ГМ, анестезиологического обеспечения и качества ИК [Plestis K.A., Gold J.P., 2001; Murphy G.S., Hessel E.A., Groom R.C., 2009]. До сих пор нет полного понимания

этиологии повреждения мозга при операциях на сердце, не выработан единый подход к профилактике, ранней диагностике и лечению НО при операциях кардиохирургического профиля [Kadoi Y., 2007; Murkin J.M. и др., 2007; Culley D.J., Crosby G., 2016].

## ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И ВЫПОЛНЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

### 2.1. ОБСЛЕДОВАННЫЕ БОЛЬНЫЕ И ВЫПОЛНЕННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА.

#### 2.1.1. Общая характеристика пациентов и тяжести их исходного состояния.

В 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 г.г. на базе Центра сердечнососудистой и эндоваскулярной хирургии КБ № 119 ФГБУЗ ФМБА России, в дальнейшем переименована в ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России (Табл. 2.1).

Тяжесть исходного состояния больных по функциональному классу (ФК) Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) соответствовала 3,2±0,01 и шкале Euro SCORE (балл 3 (2;6); риск летальности 2,54 (1,78; 4,74) (Табл. 2.1).

Использовали расчетные показатели площади поверхности тела (ППТ, кг/м<sup>2</sup>) и индекса массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>).

$$\text{ППТ} = \sqrt{(\text{вес} \cdot \text{рост} / 3600)} \quad (1)$$

$$\text{ИМТ} = \text{вес} / \text{ППТ} \quad (2)$$

Для некоторых видов анализа рассчитывали идеальную массу тела (ИдМТ, кг) по Devine –

$$\text{ИдМТ мужчины} = 50 + 2,3 \cdot (0,394 \cdot \text{рост} - 60) \quad (3)$$

$$\text{ИдМТ женщины} = 45,5 + 2,3 \cdot (0,394 \cdot \text{рост} - 60) \quad (4)$$

Таблица 2.1. Характеристика демографических данных и исходного состояния больных.	
n=2757	М (25%; 75%), Частота (процент)
Возраст, лет	60 (54; 66)
Мужчины	2105 (76,4%)
Женщины	652 (23,6%)
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	1,96 (1,83; 2,10)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,13 (25,39; 31,24)
EuroSCORE, балл	3 (2;6)
EuroSCORE, %	2,54 (1,78; 4,74)

### 2.1.2. Характеристика исходных данных инструментальных и лабораторных методов обследования.

Всем пациентам проводили дуплексное исследование БЦА и стандартное предоперационное трансторакальное эхокардиографическое (ЭХО-КГ) обследование ультразвуковым аппаратом Vivid 7 pro фирмы General Electric (США). Регистрировали фракцию выброса (ФВЛЖ) и объёмные показатели левого желудочка (ЛЖ) – конечно-диастолический объём (КДОЛЖ) и конечно-систолический объём (КСОЛЖ), ударный объём (УО), рассчитанные методом Simpson, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Производили неинвазивное билатеральное измерение дооперационных показателей ЦО ( $rSO_2$ ) (до индукции анестезии) (Табл. 2.2).

Таблица 2.2. Характеристика исходных данных инструментальных методов обследования.	
n=2757	М (25%; 75%), Частота (%)
ФВЛЖ, %	57 (48;65)
ФВЛЖ < 40%	249 (9,0%)
ТМЖП, см	1,3 (1,2; 1,4)
ТЗСЛЖ, см	1,2 (1,1; 1,3)
КДОЛЖ, мл	130 (106; 158)
КСОЛЖ, мл	54 (39;76)
УО, мл	75 (62; 90)
$rSO_2$ л., %	69 (63; 74)
$rSO_2$ пр., %	68 (62; 75)

Таблица 2.3. Характеристика исходных данных лабораторных методов обследования.	
n=2757	М (25%; 75%)
Нв, г/л	142 (131; 151)
Нт, %	41,8 (38,3; 44,8)
Лейкоциты, $10^9$ /л	7,2 (6,0; 8,5)
Нейтрофилы п/я, %	2 (1; 3)

Таблица 2.3 – продолжение.	
n=2757	<b>M (25%; 75%)</b>
Общий белок, г/л	74 (70; 77)
СОЭ, мм/ч	9 (5; 14)
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,0; 6,3)
Креатинин, ммоль/л	94 (82; 106)
Мочевина, ммоль/л	6,2 (5,2; 7,5)
Фибриноген, г/л	3,4 (3,0; 4,5)
АЧТВ, с	27 (25; 30)
МНО	0,97 (0,93; 1,03)
ПТИ, %	105 (94; 110)

### **2.1.3. Характеристика сопутствующей патологии обследованных больных.**

При оценке сопутствующей патологии выделяли АГ 2-4 стадии, атеросклеротическое поражение сосудов ГМ, наличие дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) и ОНМК в анамнезе (Табл. 2.4). Все пациенты с неврологическим анамнезом были консультированы неврологом, им выполняли МРТ головного мозга в дооперационном периоде. Помимо этого анализировали весь спектр сопутствующей патологии, включающий в себя диагностированные нарушения обмена углеводов, включающие в себя СД 1 и 2 типов и нарушение толерантности к углеводам (в стадии компенсации), патологию дыхательной системы, включающая в себя заболевания с нарушением бронхиальной проходимости, в том числе хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) (в стадии компенсации), заболевания мочевыделительной системы, в основном представленные наличием хронической почечной недостаточности (ХПН) разной степени выраженности, заболевания щитовидной железы (ЩЖ). Также анализировали частоту хронических нарушений ритма сердца, к ним отнесли постоянную форму фибрилляции предсердий, частые желудочковую и предсердную экстрасистолию. При анализе были выявлены высоко 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 2.4. 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

#### ***2.1.4. Показания к хирургическому лечению и характеристика выполненных оперативных вмешательств.***

Показанием к хирургическому лечению был следующий спектр патологии – ИБС, изолированные, комбинированные и сочетанные пороки клапанов ревматического генеза, на фоне бактериального эндокардита, изолированный атеросклеротический порок аортального клапана, а также сочетанная патология – ИБС и пороки клапанов сердца, ИБС и коррекция аневризмы ЛЖ (Табл. 2.5).

Таблица 2.5. Показания к операциям у обследованных больных.		
Диагноз	Количество	%
ИБС	2128	77,2
Пороки клапанов	374	13,6
Сочетанная патология	236	8,6

Всем больным выполнили соответствующие хирургические вмешательства (Табл. 2.6). 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 кардиopleгию по методике Калафиори [Calafiore A.M. и др., 1995], также использовали растворы Консол и Кустодиол (Табл. 2.6). В 17,4% наблюдений ИБС корригировали при помощи оперативных вмешательств без ИК.

Таблица 2.6. Характеристика хирургических вмешательств.	
n=2757	Частота (%), М (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)
Длительность операции, мин.	268±11
Объём интраоперационной кровопотери, мл	768±28
Гемогидробаланс (ГГБ), мл	1400 (1000; 1750)
Кардиopleгия кровяная	1838 (81,8)
Кардиopleгия Консолом	293 (13)
Кардиopleгия Кустодиолом	116 (5,2)
Операций без ИК	495 (18)
Симультанные операции	15 (0,54)

### ***2.1.5. Выявленные типы неврологических осложнений в послеоперационном периоде.***

В раннем послеоперационном периоде выявили НО различной степени тяжести (НО 1 и 2 типов) (Табл. 2.7). К НО относили **изолированные неврологические дисфункции**, которые развивались у больных после стандартного анестезиологического пособия, сохраненной почечной и печеночной функций, нормотермии, допустимых значений лабораторных данных. У данной

категории больных летальных исходов не было. Суммарно частота НО первого и второго типа составила 107 (3,88%).

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 наступали на фоне ПОН. Общая 30-дневная летальность после плановых кардиохирургических вмешательств, не связанная с изолированными НО, за исследуемый период составила 1-3,5%.

Таблица 2.7. Типы неврологических осложнений в послеоперационном периоде с 2007 по 2015 гг.

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 НО 3 типа (послеоперационная когнитивная дисфункция – ПОКД) в рамках нашего исследования были проведены проспективные исследования с тестированием НКФ больных до и после оперативного вмешательства.

## **2.2. МЕТОДИКИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ, ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.**

### **2.2.1. Методика анестезиологического пособия.**

Все пациенты были оперированы в условиях многокомпонентной общей анестезии с ИВЛ.

**Премедикация** у всех пациентов была стандартной: за 30 мин до операции внутримышечно вводили промедол (0,3±0,03 мг/кг) или диазепам/феназепам (0,15±0,02 мг/кг).

**Индукцию** общей анестезии проводили мидазоламом в дозе 0,14±0,02 мг/кг или пропофолом в дозе 1,1±0,2 мг/кг и фентанилом в дозе 6,1±0,3 мкг/кг.

Интубацию трахеи выполняли в условиях миорелаксации, обеспеченной недеполяризующим стероидным миорелаксантом рокурониумом в дозе  $0,9 \pm 0,03$  мг/кг.

**Поддержание общей анестезии** осуществляли комбинацией фентанила в дозе  $1,9 \pm 0,3$  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  $1,5 \pm 0,1$  мкг/мл. Миорелаксацию у всех больных поддерживали стероидным миорелаксантом рокурониумом в средней дозе  $0,3 \pm 0,03$  мг/кг/ч.

При проведении проспективного исследования, направленного на выявление ПОКД (глава 5), 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. Во время ИК поддерживали постоянное положительное давление в дыхательном контуре 9-11 см вод.ст., подавая постоянный поток воздуха. 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 мониторинговых блоков или газоанализатора дыхательного аппарата S/5 Avans (Datex-Ohmeda, США).

### **2.2.2. Методика искусственного кровообращения и кардиоплегической защиты миокарда.**

ИК проводили аппаратом HL 20 (Jostra, Германия). Использовали одноразовые мембранные оксигенаторы фирмы Medtronic (США) по стандартной методике. Основной этап операции у всех пациентов выполняли в условиях нормотермии 35,8 – 36,7 °С, неппульсирующего режима. Объемная скорость перфузии составляла 2,4-2,6 л/мин/м<sup>2</sup>.

Во всех случаях ИК осуществляли адекватно показателям кислотно-основного состояния (КОС) и газообмена, коррекция показателей КОС проводилась в режиме  $\alpha$ -Stat. На всех этапах операции проводили согревание пациентов с помощью матраца для наружного согревания (Jostra, Германия), на этапе ИК с помощью теплообменника аппарата ИК (Jostra, Германия).

Защиту миокарда в период выключения коронарного кровотока у большинства пациентов осуществляли тепловой кровяной малообъемной кардиopleгией по методике Калафиори [Calafiore A.M. и др., 1995] (Табл. 2.8), для введения использовали шприцевой дозатор фирмы Alaris (США). У 100 пациентов – кристаллоидным раствором Консол с забором раствора в контур АИК, у 66 пациентов использовали внутриклеточный буферный раствор Кустодиол в объеме 2 л роликовым насосом аппарата ИК с использованием одноразовых кардиоплегических систем с удалением раствора из венозного синуса правого предсердия на фоне отдельной канюляции полых вен. Доставку кардиоплегического раствора к миокарду выполняли антеградно в корень аорты или селективно в устья коронарных артерий.

Доза	Время введения (мин.)	Роликовый насос (мл/мин.)	Шприцевой насос (мл/час)	[K <sup>+</sup> ] (мЭкв/л)
1-ая	2	300	200	20
2-ая	2	200	100	10
3-я	2	200	100	10
4-я	2	200	100	10

Первичный объем заполнения аппарата ИК был стандартным – 1500 мл и включал в себя в 2007-2009 гг. препарат гидроксиэтилкрахмала Волювен 6% -

500,0; сбалансированный кристаллоидный раствор Стерофундин ИЗО – 750,0; раствор Маннитола 10% – 150,0 и раствор NaHCO<sub>3</sub> 5% – 100,0; а в 2009-2011 гг. – сбалансированный коллоидный раствор Тетраспан 6% - 1000,0; раствор Стерофундин ИЗО – 250,0; раствор Маннитола 10% – 150,0; раствор NaHCO<sub>3</sub> 5% – 100,0, в 2012-2015 гг. – препарат желатины – Гелофузин 4% - 500,0, Стерофундин ИЗО – 750,0; раствор Маннитола 10% – 150,0; раствор NaHCO<sub>3</sub> 5% – 100,0.

### 2.2.3. Интраоперационные лечебные меры.

Поддержание приемлемой плазменной концентрации калия осуществляли с помощью инфузии глюкозо-калий-инсулиновой смеси, или 4% раствора калия хлорида, или раствора калий-магний аспарагината. Коррекцию гликемии проводили постоянной инфузией в дозах 0,5-12 Ед/ч и, при необходимости, дробным введением инсулина в дозе 10 Ед, с 2009 года - по схеме Пенсильванского университета (Табл. 2.9) под контролем уровня глюкозы крови.

	А	В	С
диапазон	режим 1 - ЕД/час	режим 2 - ЕД/час	режим 3 - ЕД/час
менее 4	60 мл глюкозы		
4-5,5	0	0,8	1
5,5-6,7	0,5	1	1,5
6,7-8,4	1	1,5	3
8,4-11	1,5	2,5	4
11-14,1	2	4	6
14,1-17	3	5	8
17-19,5	4	6	10
19,5-22	5	8	12
22-			болюс 10 ед +инфузия 12
Если уровень глюкозы выше 11,1 в течении 2 часов - переход на следующий уровень (столбец В)			
Если уровень глюкозы 4-5,6 в течении 2 часов - переход на предыдущий уровень или СТОП			
Если уровень выше 11,1 на уровне С - титровать инфузию до снижения гликемии			
Если пациент исходно, до операции, получает инсулин выше 30 ммоль/л - начинать с "В"			

Скорость инфузии коллоидных и кристаллоидных растворов определяли индивидуально, на основании гемодинамических показателей и темпа диуреза. По

показаниям проводили трансфузию препаратов ауто- и донорской крови (эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма).

Для постоянной внутривенной инфузии анестезиологических и кардиовазотропных препаратов использовали шприцевые дозаторы фирмы Alaris (США).

Для нормализации гемодинамических показателей назначали различные кардио- и вазотропные препараты. Выбор препаратов, их комбинаций и дозировок проводили индивидуально по общепринятым критериям на основании параметров центральной гемодинамики и данных гемодинамического мониторинга.

В качестве дополнительной стандартной терапии назначали гастропротективную, превентивную антибиотикотерапию, диуретическую, назначали ингибиторы фибринолиза (транексамовая кислота в дозе 2 г путем постоянной инфузии в течение интраоперационного периода). По показаниям проводили посиндромную терапию.

### **2.3. ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ**

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. Измерение перечисленных параметров проводили с помощью монитора аппарата S/5 Avans фирмы Datex-Ohmeda (США). Параметры центральной гемодинамики измеряли при помощи катетера, установленного в правую внутреннюю яремную вену через интрадьюсерную систему 8F и введенного в правые отделы сердца и лёгочную артерию «плавающий» катетер типа Swan-Ganz и/или катетера PICCO, введенного в бедренную артерию по стандартной методике (аппарат PICCO Plus, Германия). Сердечный индекс (СИ) измеряли методом болюсной или непрерывной термодилуции с помощью специальных блоков мониторов аппарата S/5 Avans фирмы Datex-Ohmeda (США) или аппарата PICCO Plus (Германия).

С помощью модульных мониторных систем S/5 Avans (Datex-Ohmeda, США) регистрировали:

1. ЧСС - частоту сердечных сокращений,  $\text{мин}^{-1}$

2. АД с. - систолическое артериальное давление, мм рт. ст.
3. АД ср. - среднее артериальное давление, мм рт. ст.
4. АД д. - диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.
5. ЦВД – центральное венозное давление, мм рт. ст.
6. ДПП - давление в правом предсердии, мм рт. ст.
7. ДЛА с. - систолическое давление легочной артерии, мм рт. ст.
8. ДЛА ср. - среднее давление легочной артерии, мм рт. ст.
9. ДЛА д. - диастолическое давление легочной артерии, мм рт. ст.
10. ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, мм рт. ст.

С помощью модульных мониторинговых систем аппарата PICCO Plus (Германия) регистрировали:

1. ИВСВЛ - индекс внесосудистой воды легких, ELWI (extravascular lung water index), мл/кг
2. ГФИ - глобальная фракция изгнания, GEF (global ejection fraction), %
3. ИГКДО - индекс глобального конечно-диастолического объема, GEDI (global end-diastolic volume index), мл/м<sup>2</sup>.

#### **2.4. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ.**

Анализировали показатели газового состава крови, водно-электролитного состояния и КОС, Hb, Ht общепринятыми лабораторными методами с помощью автоматических газоанализаторов Rapidlab (Bayer Health Care, Великобритания) и Stat Profile Phox plus (Novabiomedical, Великобритания).

Контролировали следующие показатели:

1. Концентрация гемоглобина (Hb, г/л)
2. Концентрация гематокрита (Ht, %)
3. Уровень общего белка крови, г/л
4.  $P_aO_2$  – парциальное напряжение  $O_2$  в артериальной крови, мм рт. ст.
5.  $P_vO_2$  – парциальное напряжение  $O_2$  в смешанной венозной крови, мм рт. ст.
6.  $Sat_aO_2$  – насыщение  $O_2$  гемоглобина артериальной крови, %
7.  $Sat_vO_2$  – насыщение  $O_2$  гемоглобина смешанной венозной крови, %
8.  $P_aCO_2$  – парциальное напряжение  $CO_2$  в артериальной крови, мм рт. ст.

9.  $P_{\text{vCO}_2}$  – парциальное напряжение  $\text{CO}_2$  в венозной крови, мм рт. ст.
10.  $\text{pH}_a$  – pH артериальной крови
11.  $\text{AB}_a$  – стандартный бикарбонат артериальной крови, ммоль/л
12.  $\text{BE}_a$  – дефицит оснований артериальной крови, ммоль/л
13. Концентрация электролитов крови
14. Лактат венозной крови, ммоль/л

Показатели коагулограммы и общий белок крови определяли общепринятыми лабораторными методами (Клиническая лаборатория клинической больницы № 119, ФГБУЗ ФМБА России, руководитель – С.В. Скворцов), активированное время свертывание определяли прибором АСТ plus (Medtronic, США).

Рассчитывали параметры кислородтранспортной функции крови (КТФК): индексы доставки ( $\text{DO}_2$ , мл/мин\* $\text{м}^2$ ) и потребления ( $\text{VO}_2$ , мл/мин\* $\text{м}^2$ ) кислорода, объемное содержание кислорода в артериальной ( $\text{CaO}_2$ , мл/100мл) и венозной ( $\text{CvO}_2$ , мл/100мл) крови, а также артериовенозную разницу по кислороду ( $\text{Ca-vO}_2$ , мл/100 мл), коэффициент утилизации кислорода ( $\text{КУO}_2$ , %).

Параметры КТФК рассчитывали по формулам:

$$\text{DO}_2 = \text{СИ} * \text{CaO}_2 * 10 \quad (5)$$

$$\text{VO}_2 = \text{СИ} * (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) * 10 \quad (6)$$

$$\text{Ca-vO}_2 = \text{CaO}_2 - \text{CvO}_2 \quad (7)$$

$$\text{CaO}_2 = (1,39 * \text{Hb} * \text{SaO}_2) / 100 + 0,0031 * \text{PaO}_2 \quad (8)$$

$$\text{CvO}_2 = (1,39 * \text{Hb} * \text{SvO}_2) / 100 + 0,0031 * \text{PvO}_2 \quad (9)$$

$$\text{КУO}_2 = \text{VO}_2 / \text{DO}_2 * 100 \quad (10)$$

## 2.5. ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ НЕЙРОМОНИТОРИНГ.

Мониторинг глубины анестезии осуществлялся посредством анализа ЭЭГ при воздействии вызванных слуховых потенциалов (аппарат Alaris AEP, Германия), при этом оценивали индекс AAI и BS (Burst Suppression) (общая продолжительность периода тотального угнетения спонтанного электроэнцефалографического сигнала) или посредством анализа BIS ЭЭГ (аппарат BIS Vista Monitor, США). Рассчитывали показатель ЦПД=АД ср. – ЦВД (мм рт. ст.).

Во всех случаях проводили интраоперационный неинвазивный билатеральный мониторинг оксигенации кортикального отдела головного мозга в режиме реального времени аппаратом INVOS 4100 (Somanetics, США). Методика ЦО основана на принципе оптической спектроскопии с применением инфракрасного света с диапазоном от 700 до 1110 нм. INVOS осуществляет измерения на основе прохождения инфракрасного излучения низкой интенсивности через лобную кость и мозг пациента, и измерение интенсивностей рассеянного излучения. Конструкция с двумя детекторами позволяет проводить измерения интенсивностей рассеянного излучения непосредственно в ткани ГМ. Глубина проникновения светового сигнала пропорциональна расстоянию между источником света и детектором принимаемого сигнала. Для детекции сигнала от мозгового вещества, не смешанного с сигналами от экстрацеребральных тканей, фотодиоды, служащие детекторами, располагаются на расстоянии 30 и 40 мм от источника света. Дальний из диодов воспринимает излучение, прошедшее через кожу, мышечные ткани, кости черепа и мозг, ближний - только излучение, прошедшее через ткани скальпа и черепа. Использование такой конструкции сенсора и достаточно сложного математического аппарата позволяет наиболее точно определять именно церебральную сатурацию за счет автоматического вычитания экстрацеребрального компонента и обеспечить непосредственное церебральное измерение кислородного насыщения.

Световой луч этого диапазона избирательно поглощается специфическими молекулами хромофоров в мозге, к которым относятся окси - и дезоксигемоглобин, цитохром-С-оксидаза и некоторые другие. Содержание окси - и дезоксигемоглобина в мозговой ткани в десятки раз превосходит содержание всех других хромофоров. Поэтому данный метод позволяет оценивать главным образом кислородный статус гемоглобина находящегося в сосудах исследуемой области головного мозга.

Индекс  $rSO_2$  дает представление о балансе между доставкой и потреблением кислорода в коре головного мозга и быстро реагирует на изменение уровней  $rSO_2$  - обновление осуществляется каждые 4 секунды.

Технические характеристики: диапазон значений  $rSO_2$ : 15 – 95% (обновляются каждые 4 секунды); погрешность измерения не более  $\pm 1\%$ ; границы тревог: верхняя: 20-95%; нижняя: 15-90%. Два канала измерения  $rSO_2$  позволяют

оценить степень нарушения в сравнении с нормой. Возможность архивирования данных мониторинга с помощью внешнего принтера или записывающего устройства. Данные выводятся на цветной дисплей. Имеются звуковая и визуальная индикация тревоги [Danduran M.J. et al., 2011; Moritz S. et al., 2011].

## **2.6. ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.**

Провели анализ данных клинического обследования, тяжести предоперационного состояния (ФК NYHA и шкале EuroSCORE), результатов эхокардиографического исследования и предоперационного дуплексного сканирования БЦА (Табл. 2.1, 2.2, 2.4).

Проанализировали интраоперационные данные лабораторных методов исследования, показателей нейромониторинга, центральной гемодинамики, частоту применения симпатомиметических кардиотонических и вазоактивных лекарственных средств в постперфузионном периоде, продолжительность лечения в ОРИТ, длительность послеоперационной ИВЛ, наличие послеоперационных НО.

Обработку данных гемодинамического мониторинга, нейромониторинга, показателей КОС, газового состава артериальной и венозной крови, лабораторных показателей, параметров КТФК выполнили на следующих этапах: начала операции, после введения гепарина, в течение ИК (5, 30, 45, 60 минут ИК), после введения протамина, конец операции. Данные нейромониторинга анализировали дополнительно на этапе до начала операции.

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.

## **2.7 НЕЙРОКОГНИТИВНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.**

### ***2.7.1. Характеристика больных, которым было проведено тестирование.***

В 2014 году в рамках проводимой работы было выполнено дополнительное проспективное исследование, направленное на выявление минимальных когнитивных дисфункций или НО 3 типа. Данные об исследовании и его результаты отражены в главе 5 настоящей работы.

Обследовали 118 пациентов (97 мужчин и 21 женщина) в возрасте 59 (54; 65) лет, функциональный класс по Euroscore 3 (2; 4), перенесших кардиохирургические вмешательства – аортокоронарное шунтирование (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.

### ***2.7.2. Характеристика выполненных тестов.***

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» (Mini Mental State Examination - MMSE) [Molloy D.W., Standish T.I., 1997], теста Шульте (Schulte tables) [Кулешова Л.Н., 2003], теста госпитальной шкалы тревоги и депрессии (CES-D) [Eaton W. и др., 2004], теста «Батарея лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery – FAB) [Dubois B. и др., 2000].

Время проведения тестирования составляло примерно 20 минут, проведение теста обеспечивалось обученными сотрудниками по общим стандартам. Описание тестов см. в Приложении 1.

## **2.8. ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.**

Задачей исследования явилось изучение взаимосвязи послеоперационной когнитивной дисфункции с потребностью в дополнительной послеоперационной седации, а также клиническими и лабораторными данными периоперационного периода, в том числе, с показателями ЭЭГ и динамикой воспалительных и нейрональных биомаркеров и оценить их информативность как предикторов развития НО у кардиохирургических больных.

### ***2.8.1. Характеристика больных, включенных в дополнительное исследование.***

Обследовали 22 пациента (16 мужчин и 6 женщин) в возрасте  $62 \pm 0,7$  лет, функциональный класс по NYHA  $3,4 \pm 0,3$ , оперированных в условиях ИК (длительность ИК  $90 \pm 1,6$  мин, ишемии миокарда  $62 \pm 1,3$  мин), 81,8% пациентов выполнили аортокоронарное шунтирование (АКШ)  $3,2 \pm 0,2$  артерий, 4,6 % - протезирование клапанов сердца и 13,6% сочетанные оперативные вмешательства.

Методика анестезиологического обеспечения и перфузии были стандартными (см. выше). Данные об исследовании и его результаты отражены в главе 6 настоящей работы.

Всем больным в рамках исследования выполнили предоперационное дуплексное исследование БЦА и проводили стандартный инвазивный мониторинг гемодинамики (см. выше), мониторинг глубины анестезии, основанный на анализе ЭЭГ при воздействии вызванных слуховых потенциалов ААI, аппарат Alaris, Германия).

Во всех случаях проводили интраоперационный неинвазивный билатеральный мониторинг оксигенации кортикального отдела головного мозга в режиме реального времени аппаратом "INVOS" 3100 (Somanetics, США).

### ***2.8.2. Характеристика дополнительных инструментальных и лабораторных исследований.***

Всем пациентам проводили 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 Monitor and Recording System ATES. При анализе ЭЭГ выделяли такие параметры, определяемые данным методом как наличие дисфункции срединных структур и ствола ГМ, наличие зафиксированной эпилептической активности 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» (Mini Mental State Examination - MMSE), теста «Батарея лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery – FAB) (см. выше) и теста рисования часов [Bryson G.L. и др., 2011].

В день операции проводилась катетеризация луковички внутренней яремной вены для забора проб в оттекающей от ГМ венозной крови. Катетер устанавливался ретроградно. Пункция луковички проводилась через внутреннюю яремную вену под местной анестезией 2% раствором лидокаина [Щедренко В.В., 1971]. В пробах анализировали параметры кислотно-основного состояния (PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, Sat, pH, BE, глюкоза, лактат на приборе RapidLab1265 фирмы Siemens), маркеры системного воспалительного ответа (интерлейкины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ ), оксид азота (NO) и маркеры нейронального повреждения NSE, белок S-100.

Количественное определение IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  определялось иммунохемилюминесцентным 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 - Bender Medsystems.

Показатели центральной гемодинамики, церебральной оксиметрии, глубины анестезии, лабораторные показатели артериальной и венозной крови

анализировали также на этапах T0 – до операции, T1 – 30 минут ИК, T2 – по окончании ИК, T3 – на утро после операции в отделении реанимации. Также анализировали данные пред- и послеоперационного обследования.

## **2.9. СБОР НАУЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ И СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. АРХИВИРОВАНИЕ ИНФОРМАЦИИ, ПРЕДСТАВЛЕНИЕ И СРАВНЕНИЕ ДАННЫХ.**

### ***2.9.1. Архивирование информации, представление и сравнение данных.***

Все данные, полученные в ходе исследований архивировали с помощью коммерческой программы Microsoft Excel. 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. Так как большинство данных не соответствует нормальному распределению, для анализа количественных признаков использовались непараметрические критерии: Mann-Whitney и Kruskal-Wallis. 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  $\chi^2$  и точного критерия Fisher для качественных признаков. При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости устанавливалось при значении  $p < 0,05$ .

### ***2.9.2. Корреляционный и регрессионный анализ.***

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 (receiver operating characteristic)-кривых. Формируемые статистической программой SPSS 20.0 кривые графически отражали

зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров (т.е. соотношение чувствительность-специфичность). Если влияние было значимым, на ROC-кривой определяли точку отсечения (cut off), 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. 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. 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:

$$p = \frac{e^{g(x)}}{1 + e^{g(x)}}, \text{ где } g(x) \text{ – выражение, вычисляемое для каждого пациента на}$$

основании полученных коэффициентов модели.

Для оценки дифференцирующей способности модели проводился ROC-анализ, строилась ROC-кривая, вычислялась площадь под кривой (AUC). Следующим этапом определялась точка cut-off – значение предсказанной вероятности, удовлетворяющее соответствующими параметрами чувствительности и специфичности.

## **ГЛАВА III. ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ 1 И 2 ТИПОВ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.**

### **3.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Начальный этап исследования был посвящён возможностям предоперационного прогнозирования неврологических осложнений. Ретроспективно 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 без них. Целью этого исследования явилось выделение пациентов группы риска развития послеоперационных НО.

#### ***3.1.1. Выявление предоперационных предикторов всех развившихся неврологических осложнений.***

Первым этапом бы выполнен анализ и выявление общих предикторов всех развившихся НО 1 и 2 типов. В этом случае выделили 2 группы сравнения – «с НО» и «без НО». Следующим этапом последовательно были выявлены дооперационные факторы риска отдельно для НО 1 и 2 типов. К НО 1 типа отнесли инсульт, к НО 2 типа – транзиторные ишемические атаки, тяжелую клинически развернутую ЭП, делирий, судорожный синдром. Обсуждению факторов риска НО 3 типа (послеоперационная когнитивная дисфункция) посвящена глава 6.

#### ***3.1.2. Общая оценка пациентов с развившимися неврологическими осложнениями и тяжести их исходного состояния.***

При анализе демографических данных и исходной тяжести состояния по шкале EuroSCORE выявили высоко достоверные отличия между группами больных с послеоперационными НО и без них (Табл. 3.1). Было выявлено, что для пациентов с развившимися НО был характерен больший возраст, меньший вес и рост с соответствующей меньшей ППТ, а также меньший индекс массы тела (ИМТ). Тяжесть исходного состояния по шкале EuroSCORE была значимо больше в группе с НО, также в этой группе было больше пациентов женского пола.

Таблица 3.1. Демографические показатели и исходная тяжесть состояния у больных с НО и без них.

Демографические данные	Без НО (n=2650)		С НО (n=107)		p
	М	25; 75%	М	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 <sup>2</sup>	28,3	25,4; 31,35	26,95	24,56; 29,07	<0,001
ППТ, м <sup>2</sup>	1,97	1,84; 2,10	1,86	1,75; 1,98	<0,001
Женский пол, n (%)		613 (23,1%)		38 (36,2%)	<b>0,002</b>

При дальнейшем анализе изучили спектр **основной патологии**, явившейся причиной для обращения за кардиохирургической помощью (Табл. 3.2).

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 3.2. Спектр основной 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%)	<b>0,03</b>
Патология клапанов сердца	353 (13,3%)	21 (19,6%)	<b>0,04</b>
Сочетанная патология, ИБС + патология клапанов сердца	226 (8,5%)	10 (9,3%)	0,06
Кардиальная патология + требующая одномоментной коррекции патология ВСА	18 (0,7%)	1 (0,9%)	0,08

### 3.1.3. Анализ сопутствующей патологии у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями.

Также был проанализирован спектр **сопутствующей патологии** пациентов с НО и без них. Было выявлено, что частота таких зафиксированных в диагнозе заболеваний как АГ стадии 2-4, диагностированные нарушения обмена углеводов, включающие в себя СД 1 и 2 типов и нарушение толерантности к углеводам (в стадии компенсации), патология дыхательной системы, включающая в себя заболевания с нарушением бронхиальной проходимости, в том числе ХОБЛ (в стадии компенсации), заболевания мочевыделительной системы, в основном представленные наличием ХПН разной степени выраженности и щитовидной железы в группах не отличалась. Не отличалась в группах и частота хронических нарушений ритма сердца, к ним отнесли постоянную форму фибрилляции предсердий, частые желудочковую и предсердную экстрасистолию.

Таблица 3.3. Данные о сопутствующей патологии в группах с НО и без них.			
Вид сопутствующей патологии	Без НО (n=2650)	С НО (n=107)	p
АГ ст. 2-4	1931 (72,9%)	86 (80,1%)	0,080
Нарушение обмена углеводов	478 (18,0%)	21 (19,6%)	0,676
Патология дыхательной системы	527 (19,9%)	19 (17,8%)	0,588
Патология ЖКТ	1701 (64,2%)	59 (55,1%)	0,056
Патология ЩЖ	158 (6,0%)	6 (5,6%)	0,879
Патология почек	426 (16,1%)	17 (15,9%)	0,959
ОНМК	171 (6,5%)	8 (7,5%)	0,673
ДЭП	440 (16,6%)	33 (30,8%)	<b>&lt;0.001</b>
ОНМК+ДЭП	514 (19,4%)	35 (32,7%)	<b>0,001</b>
Хронические нарушения ритма	181 (6,8%)	7 (6,5%)	0,905
Мультифокальный атеросклероз	269 (10,2%)	20 (18,7%)	<b>0,005</b>
Стенозы ВСА более 50%	394 (14,9%)	25 (23,8%)	<b>0,012</b>
Стенозы ВСА более 70%	135 (5,1%)	12 (11,2%)	<b>0,006</b>

Была выявлена тенденция к более частому наличию сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов с НО. К данной группе

сопутствующей патологии относили язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе, а также эрозивный гастрит в стадии ремиссии.

При анализе были выявлены высоко 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 послеоперационными НО.

Также высоко значимыми явились отличия в частоте сопутствующих заболеваний ГМ, в первую очередь, ДЭП в изолированном виде или в сочетании ОНМК в анамнезе.

#### ***3.1.4. Анализ взаимосвязи дисциркуляторной энцефалопатии и других видов патологии у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями.***

Был проведен анализ взаимосвязи ДЭП, как основного высокодостоверного предиктора развития НО, и других видов сопутствующей патологии у пациентов кардиохирургического профиля. При проведении парных линейных корреляций между различными сопутствующими заболеваниями, была выявлена взаимная зависимость развития ДЭП и патологии других органов и систем. Отмечено достоверное различие в частотах развития различной сопутствующей патологии у пациентов с ДЭП и без (Табл. 3.4). Таким образом, можно предположить, что развитие ДЭП происходит во взаимосвязи и на фоне мультиорганной патологии, в спектре которой ведущими являются заболевания сердечнососудистой, дыхательной и эндокринной систем.

В таблице 3.4 приведены достоверные зависимости ДЭП и сосудистой патологии - артериальной гипертензии, патологии ВСА и мультифокального атеросклероза. Безусловна взаимосвязь ОНМК и ДЭП, которые имеют много общих этиологических факторов. Фоновыми заболеваниями, способствующими развитию ДЭП, являются патология ЩЖ и наличие нарушений углеводного обмена, в первую очередь, СД 2 типа. Взаимосвязь патологии ЖКТ и почек с ДЭП,

вероятно, объясняется общим сосудистым генезом данных заболеваний. Очевидным является и вклад в развитие ДЭП патологии дыхательной системы, в структуре которой преобладает ХОБЛ, течение которой в свою очередь часто характеризуется нарушением оксигенации, уровня CO<sub>2</sub> и наличием хронического воспалительного процесса.

Таблица 3.4. Взаимозависимость ДЭП и других видов сопутствующей патологии.

	ДЭП в анамнезе				p
	Нет (n=2284)		Да (n=473)		
	Частота	%	Частота	%	
Патология ЖКТ	1437	62,9	323	68,2	<b>0,027</b>
Патология ЩЖ	125	5,5	39	8,2	<b>0,025</b>
Патология дыхательной системы	429	18,8	117	24,7	<b>0,003</b>
Хронические нарушения ритма	139	6,1	49	10,4	<b>0,001</b>
Патология почек	344	15,0	99	20,9	<b>0,002</b>
ОНМК в анамнезе	76	3,3	103	21,8	<b>&lt; 0,001</b>
Мультифокальный атеросклероз	384	16,8	89	18,8	<b>&lt;0,001</b>
Нарушение углеводного обмена	385	16,9	114	24,1	<b>&lt; 0,001</b>
Артериальная гипертензия	1958	85,7	416	87,9	<b>0,020</b>
Стеноз ВСА более 50%	296	12,9	123	26,0	<b>&lt; 0,001</b>
Стеноз ВСА более 70%	104	4,6	43	9,1	<b>&lt; 0,001</b>

### ***3.1.5. Анализ исходных данных лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями.***

В рамках исследования ретроспективно изучили особенности дооперационных данных лабораторных методов исследования у пациентов с НО и без них (Табл. 3.5). 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 послеоперационными НО выявили достоверно больший сдвиг

влево в лейкоцитарной формулы, более высокие значения палочкоядерных лейкоцитов при отсутствии значимых отличий в общем уровне лейкоцитов крови. Также в группах высоко достоверно отличались уровни мочевины крови, с большими значениями в группе с НО при отсутствии разницы в уровне креатинина.

Была получена высокая 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.

Таблица 3.5. Данные лабораторных методов исследования до операции.					
Исходные данные лабораторных методов исследования	Без НО (n=2650)		С НО (n=107)		p
	М	25; 75%	М	25; 75%	
Гемоглобин, г/л	142	132; 152	139	128; 149	<b>0,05</b>
Гематокрит, %	41,8	38,4; 44,8	40,8	37,0; 44	0,08
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup>	7,2	6,0; 8,5	7,1	6,0; 8,9	0,7
Палочкоядерные лейкоц., %	2	1; 3	3	1; 4	<b>0,04</b>
СОЭ, мм/ч	9	5; 14	9	5; 17	0,392
Белок, г/л	74	70; 77	73	70; 76	0,160
Креатинин, ммоль/л	94	82; 106	95	85; 111,5	0,237
Мочевина, ммоль/л	6,1	5,2; 7,5	7,0	5,4; 8,6	<b>0,03</b>
Билирубин, ммоль/л	14,6	12; 18	14,4	12; 20	0,509
Глюкоза, ммоль/л	5,7	5,0; 6,2	6,0	5,3; 6,7	<b>0,013</b>
Фибриноген, г/л	3,4	3,0; 4,5	3,9	3,0; 5,0	0,110
АЧТВ, с	27	25; 30	29	24; 30	0,683
МНО	0,97	0,92; 1,02	0,99	0,93; 1,07	0,519
ПТИ, %	105	94; 110	100,5	90; 110	0,331

При анализе данных инструментальных методов обследования выявили отсутствие достоверных отличий в данных ЭХО-кардиографического исследования

(ЭХО-КГ), значимо не отличались ни фракция изгнания левого желудочка (ФИЛЖ), ни объемные показатели камер, ни толщина миокарда.

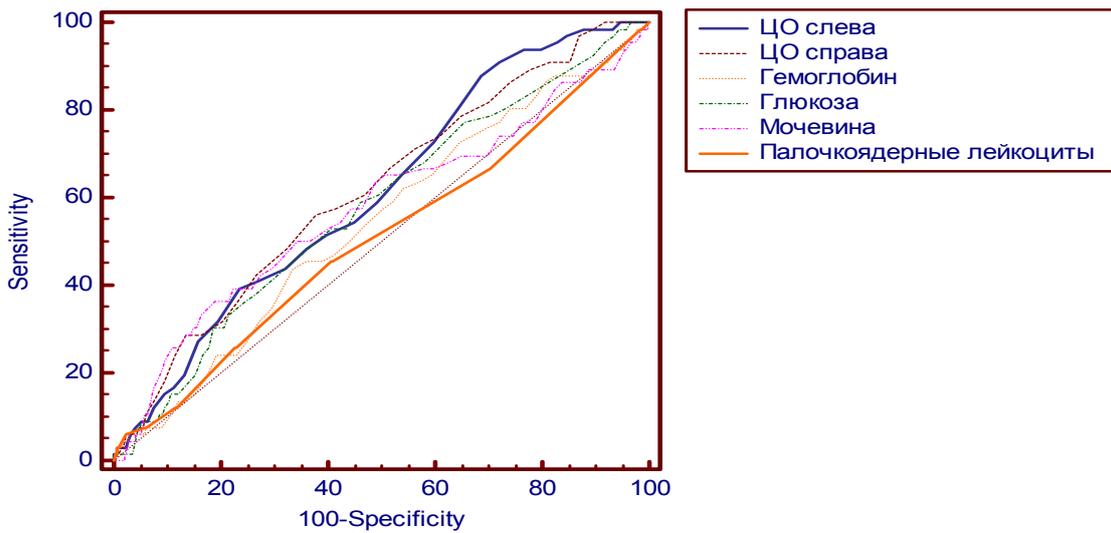
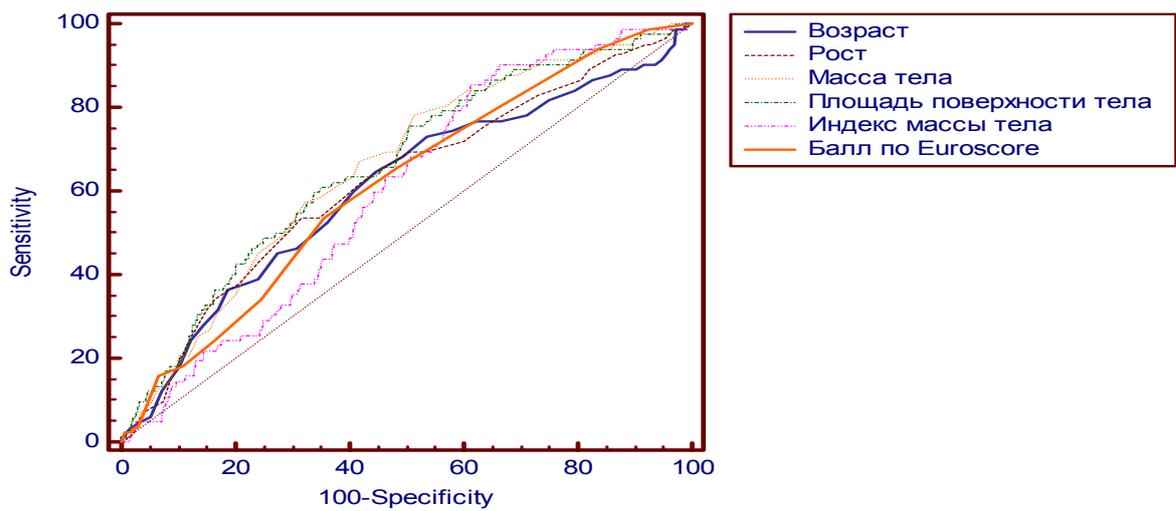
При билатеральном измерении ЦО, выполненном до начала анестезиологического вмешательства, выявили высоко достоверное отличие показателей исходной оксигенации ГМ в группах с послеоперационными НО и без них. Показатели ЦО в группе с НО были значимо ниже.

Таблица 3.6. Исходные данные инструментальных методов исследования в группах.

Исходные данные инструментальных методов исследования	Без НО (n=2650)		С НО (n=107)		p
	М	25; 75%	М	25; 75%	
Фракция выброса, %	57	47; 65	58	50; 67	0,129
ТМЖП, мм	1,3	1,2; 1,4	1,3	1,15; 1,5	0,741
ТЗСЛЖ, мм	1,2	1,1; 1,3	1,2	1,1; 1,3	0,772
КДО, мл	131	106; 158	129,5	109; 158,5	0,952
КСО, мл	54	39; 76,5	51	37,5; 72,5	0,192
Ударный объем, мл	75	62; 89	77	63; 95	0,293
rSO <sub>2</sub> л., %	69	63; 74	66	60; 71	<b>0,001</b>
rSO <sub>2</sub> пр., %	68	63; 74	65	61; 72	<b>0,008</b>

### ***3.1.6. Множественный регрессионный анализ возможных предоперационных предикторов. ROC анализ.***

Для проведения многофакторного регрессионного анализа изучили полученные достоверные предикторы при помощи непараметрического корреляционного анализа (по Spearman) для выявления взаимосвязанных переменных. Затем при помощи анализа ROC-кривых для количественных переменных определили точки отсечения (Cut off) (диаграммы 3.1 и 3.2), для каждого показателя представлены значения площади под кривой (ППК) и вычисленных посредством определения индекса Youden точек отсечения (Табл. 3.7) [Ruopp M.D. и др., 2008].



Диаграммы 3.1 и 3.2. Прогностическая ценность влияния исследуемых предоперационных показателей на развитие НО (ROC-кривые).

Таблица 3.7. Прогностическое влияние исследуемых предоперационных показателей на развитие НО (анализ ROC-кривых).

Показатели	ППК	95% ДИ	Cut off (чувствительность; специфичность)
Возраст, лет	0,612	0,594 – 0,630	>61 (62,6; 56,5)
Балл по Euroscore	0,613	0,592 – 0,633	>4 (53,7; 64,2)
ППТ, м2	0,647	0,629 – 0,655	≤ 1,89 (57,9; 65,6)
Гемоглобин, г/л	0,556	0,536 – 0,575	≤ 135 (43,3; 67,2)
Палочкоядерные лейкоц., %	0,555	0,534 – 0,575	> 2,9 (50,5; 61,5)
Мочевина, ммоль/л	0,590	0,570 – 0,610	> 6,9 (52,6; 65,6)
Глюкоза, ммоль/л	0,573	0,554 – 0,593	> 6 (42,4; 71,6)
rSO2 л., %	0,609	0,587 – 0,630	≤ 65 (47,6; 64,9)
rSO2 пр., %	0,586	0,564 – 0,608	≤ 65 (51,2; 62,8)

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 послеоперационных НО, а в качестве независимых переменных использовали в различных комбинациях вышеприведенные предикторы.

Отбор независимых переменных для включения в модель проводился на основании оценки статистической значимости различий параметров в группах с НО и без них (уровень значимости  $p < 0,1$ ), а также изучения характера и силы взаимосвязи между этими параметрами. После отбора переменных методом пошагового исключения была получена модель, непригодная для точного математического прогнозирования в связи 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 rSO2 менее 65%.

### 3.2. ДООПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ИНСУЛЬТА.

Следующим этапом при проведении анализа выявили дооперационные предикторы развития инсульта, то есть тяжелых НО 1 типа. При анализе демографических данных у больных с развившимся послеоперационным инсультом выявили, что такие показатели как женский пол и более старший возраст не имеют достоверности при сравнении с больными без инсульта. При этом, аналогично с результатами анализа дооперационных факторов риска у всей когорты пациентов с НО, в группе ОНМК тяжесть исходного состояния по шкале EuroSCORE была достоверно больше, а роста-весовые показатели меньше, чем у неосложненных больных (Табл. 3.8).

Таблица 3.8. Демографические показатели и исходная тяжесть состояния у больных с послеоперационным инсультом и без него.					
Демография	Без инсульта (n=2734)		С инсультом (n=23)		p
	М	25; 75%	М	25; 75%	
Возраст, лет	60	54; 66	63	55; 69,5	0,232
Балл по Euroscore	3	2; 5,5	5	3; 7	<b>0,021</b>
Риск по Euroscore	2,54	1,58; 4,69	6,94	2,38; 13,06	<b>0,009</b>
Вес, кг	82	73; 91	72	67; 76	<b>&lt;0,001</b>
Рост, см	170	165; 176	165	160,5; 171	<b>0,025</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,21	25,39; 31,25	26,57	23,88; 28,83	<b>0,017</b>
ППТ, м <sup>2</sup>	1,96	1,83; 2,096	1,82	1,74; 1,89	<b>&lt;0,001</b>
Женский пол	643 (23,5%)		9(39,1%)		0,079

При анализе спектра сопутствующей патологии выявили, что единственными значимыми отличиями группы инсульта явились наличия стенозов ВСА, как со стенозированием более 50%, так и с более гемодинамически значимыми стенозами более 70%.

Отличий в частоте другой сопутствующей патологии в группах инсульта и у неосложненных больных не выявили.

Таблица 3.9. Данные о сопутствующей патологии в группах с инсультом и без.

Вид сопутствующей патологии	Без инсульта (n=2734)	С инсультом (n=23)	p
АГ	2023 (74,0%)	18 (78%)	0,085
Нарушение обмена углеводов	495 (18,1%)	4 (17,4%)	1,000
Патология дыхательной системы	540 (19,8%)	6 (26,1%)	0,448
Патология ЖКТ	1748 (63,9%)	12 (52,2%)	0,242
Патология ЩЖ	163 (6,0%)	1 (4,3%)	1,000
Патология почек	441 (16,1%)	2 (8,7%)	0,566
ОНМК	178 (6,5%)	1 (4,3%)	1,000
ДЭП	469 (17,2%)	4 (17,4%)	1,000
ОНМК+ДЭП	544 (19,9%)	5 (21,7%)	0,826
Хронические нарушения ритма	186 (6,8%)	2 (8,7%)	0,668
Мультифокальный атеросклероз	285 (10,4%)	4 (17,4%)	0,293
Стенозы ВСА более 50%	413 (15,1%)	7 (30,4%)	<b>0,041</b>
Стенозы ВСА более 70%	143 (5,2%)	4 (17,4%)	<b>0,010</b>

В рамках исследования ретроспективно изучили дооперационные данные лабораторных методов исследования у пациентов с послеоперационным инсультом и без него (Табл. 3.10). Основными отличиями в группах пациентов явилась разница в уровне общего белка плазмы, который был более низким в группе инсульта, а также в показателях мочевины, которая была достоверно выше у больных с послеоперационным инсультом. Возможно, эти отличия свидетельствуют о более значимой исходной латентной почечной дисфункции в группе инсульта, которая может иметь общую с церебральными дисциркуляторными заболеваниями сосудистую этиологию.

Таблица 3.10. Данные лабораторных методов исследования до операции.					
Исходные данные лабораторных методов исследования	Без инсульта (n=2734)		С инсультом (n=23)		p
	М	25; 75%	М	25; 75%	
Гемоглобин, г/л	142	131,5; 151,0	140	127,5; 147,5	0,431
Гематокрит, %	41,8	38,4; 44,8	42,7	37,5; 44,3	0,894
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup>	7,2	6; 8,5	7,2	6,2; 8,7	0,764
Палочкоядерные лейкоц., %	2	1; 3	3	1,5; 3	0,415
СОЭ, мм/ч	9	5; 14	7	6; 12,5	0,488
Общий белок, г/л	74	70; 77	71	66,7; 74,5	<b>0,027</b>
Креатинин, ммоль/л	94	86; 102	93	82,5; 104	0,884
Мочевина, ммоль/л	6,2	5,2; 7,5	7,6	5,6; 9,2	<b>0,027</b>
Билирубин, ммоль/л	14,6	12; 18	17,7	14; 19,5	0,141
Глюкоза, ммоль/л	5,7	5; 6,3	5,9	5,1; 6,9	0,470
Фибриноген, г/л	3	3; 4,5	3,4	3; 4,5	0,877

При анализе данных инструментальных методов обследования выявили отсутствие достоверных отличий в данных ЭХО-КГ, за исключением значимо больших показателей конечно-диастолического объема левого желудочка у пациентов с развившимся послеоперационным инсультом. При билатеральном измерении ЦО, выполненном до начала анестезиологического вмешательства, также выявили высоко достоверное отличие показателей исходной оксигенации ГМ в группах с инсультом и без него, в группе инсульта эти показатели были значимо ниже, чем у неосложненных больных (Табл. 3.11).

Таблица 3.11. Исходные данные инструментальных методов исследования.					
Исходные данные инструментальных методов исследования	Без инсульта (n=2734)		С инсультом (n=23)		p
	М	25; 75%	М	25; 75%	
Фракция выброса, %	57	48; 65	56	44; 59	0,877
ТМЖП, мм	1,3	1,2; 1,4	1,3	1,1; 1,5	0,588
ТЗСЛЖ, мм	1,2	1,1; 1,3	1,2	1,1; 1,3	0,704
КДО, мл	130	106; 158	153	125,5; 175	<b>0,012</b>
КСО, мл	54	39; 76	63	40; 81,5	0,543
Ударный объем, мл	75	62; 89	87	75; 96,5	<b>0,017</b>
rSO <sub>2</sub> л., %	69	63; 74	65	59; 70	<b>0,034</b>
rSO <sub>2</sub> пр., %	68	63; 74	64,5	58; 71	<b>0,013</b>

### 3.3 ДООПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ.

Следующим этапом при проведении анализа выявили дооперационные предикторы развития послеоперационных энцефалопатий, то есть НО, которые относят ко 2 типу.

Таблица 3.12. Демографические показатели и исходная тяжесть состояния у больных с ЭП и без.					
Демография	Без ЭП (n=2674)		С ЭП (n=83)		p
	М	25; 75%	М	25; 75%	
Возраст, лет	60	54; 66	64	58,0; 70,5	<b>&lt;0,001</b>
Балл по EuroSCORE	3	2; 5	4	3; 6	<b>0,008</b>
Риск по EuroSCORE	2,54	1,58; 4;69	3,77	2,19; 5,97	<b>0,005</b>
Вес, кг	82	73; 92	76	68,5; 84,5	<b>&lt;0,001</b>
Рост, см	170	165; 176	169	160; 175	<b>0,023</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,28	21,3;35,4	27,36	25,60; 29,10	<b>0,013</b>
ППТ, м <sup>2</sup>	1,96	1,83; 2,10	1,89	1,77; 2,00	<b>&lt;0,001</b>
Женский пол	623 (23,4%)			29(34,9%)	<b>0,014</b>

При анализе демографических данных у больных с НО 2 типа выявили, что все проанализированные исходные данные имели достоверные отличия в группах больных с ЭП и без нее. У больных с ЭП значимо отличались гендерные и возрастные показатели, в группе было больше больных женского пола, а средний возраст был достоверно выше. При этом в группе ЭП тяжесть исходного состояния по шкале EuroSCORE была достоверно больше, а росто-весовые показатели меньше, чем у неосложненных больных (таблица 3.12).

Также был проанализирован спектр **сопутствующей патологии** пациентов с ЭП и без нее. Было выявлено, что частота таких зафиксированных в диагнозе заболеваний как АГ стадии 2-4, диагностированные нарушения обмена углеводов, патология дыхательной системы, заболевания мочевыделительной системы, ЖКТ, ЩЖ и частота хронических нарушений ритма сердца в группах не отличалась.

Таблица 3.13. Данные о сопутствующей патологии в группах с ЭП и без.			
Вид сопутствующей патологии	Без ЭП (n=2674)	С ЭП (n=83)	p
	Частота (%)	Частота (%)	
АГ ст. 2-4	2299 (86%)	71 (85,5)	0,253
Нарушение обмена углеводов	482 (18,0%)	17 (20,5%)	0,567
Патология дыхательной системы	533 (19,9%)	13 (15,7%)	0,336
Патология ЖКТ	1713 (64,1%)	47 (56,6%)	0,165
Патология ЩЖ	159 (5,9%)	5 (6,0%)	1,000
Патология почек	429 (16,0%)	14 (16,9%)	0,840
ОНМК	172 (6,4%)	7 (8,4%)	0,466
ДЭП	445 (16,6%)	28 (33,7%)	<b>&lt;0,001</b>
ОНМК+ДЭП	520 (19,9%)	29 (34,9%)	<b>&lt;0,001</b>
Хронические нарушения ритма	183 (6,8%)	5 (6,0%)	1,000
Мультифокальный атеросклероз	273 (10,2%)	16 (19,3%)	<b>0,008</b>
Стенозы ВСА более 50%	400 (15,0%)	19 (22,9%)	<b>0,047</b>
Стенозы ВСА более 70%	139 (5,2%)	8 (9,6%)	0,076

При анализе были выявлены высоко достоверные различия в частоте сопутствующей патологии артериальной сосудистой системы, то есть наличие

мультифокального атеросклероза. Отдельно было проанализировано наличие стенозов ВСА более 50% и более 70% в группах и была выявлена достоверная разница с большей частотой стенозов ВСА более 50% в группе больных с ЭП.

Высоко значимыми явились отличия в частоте сопутствующих заболеваний ГМ, в первую очередь, дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) в изолированном виде или в сочетании с ОНМК в анамнезе (таблица 3.13).

Изучили особенности дооперационных данных лабораторных методов исследования у пациентов с послеоперационной ЭП и без нее (Табл. 3.14). Основными отличиями в группах пациентов явилась разница в показателях мочевины, которая была достоверно выше у больных с послеоперационной ЭП. Также для этой группы пациентов было характерно наличие более высокого уровня глюкозы. При отсутствии достоверной разницы в частоте сопутствующего выявленного нарушения обмена углеводов в группах с ЭП и без нее, становится очевидным, что более высокий уровень глюкозы натощак может свидетельствовать о недиагностированном СД, что, в свою очередь, явилось предиктором развития ЭП в послеоперационном периоде. Остальные проанализированные лабораторные показатели в группах достоверно не отличались.

Таблица 3.14. Данные лабораторных методов исследования до операции.					
Исходные данные лабораторных методов исследования	Без ЭП (n=2674)		С ЭП (n=83)		P
	М	25; 75%	М	25; 75%	
Гемоглобин, г/л	142	132; 151,5	138,5	128; 148,5	<b>0,057</b>
Гематокрит, %	41,8	38,4; 44,8	40,5	37,0; 44,0	<b>0,052</b>
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup>	7,2	6,0; 8,5	7,1	5,8; 9,0	0,772
Палочкоядерные лейкоц., %	2	1; 3	2,5	1; 4	0,081
СОЭ, мм/ч	9	5; 14	10	5; 17	0,153
Белок, г/л	74	70; 77	74	71; 76	0,837
Креатинин, ммоль/л	94	82; 106	96	85; 113	0,155
Мочевина, ммоль/л	6,2	5,2; 7,5	6,7	5,4; 8,5	<b>0,031</b>
Билирубин, ммоль/л	14,6	12; 18	14,0	12; 20	0,903
Глюкоза, ммоль/л	5,7	5,0; 6,2	6,0	5,4; 6,7	<b>0,013</b>
Фибриноген, г/л	3,4	3; 4,5	4,0	3; 5	0,059

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

При билатеральном исходном измерении ЦО выявили высоко достоверное отличие показателей исходной оксигенации ГМ в группах с ЭП и без нее, эти показатели были ниже у больных с ЭП.

Таблица 3.15. Исходные данные инструментальных методов исследования в группах.					
Исходные данные инструментальных методов исследования	Без ЭП (n=2674)		С ЭП (n=83)		P
	М	25; 75%	М	25; 75%	
Фракция выброса, %	57	41; 65	59	51; 66	0,098
ТМЖП, мм	1,3	1,2; 1,4	1,3	1,2; 1,5	0,459
ТЗСЛЖ, мм	1,2	1,0; 1,3	1,2	1,0; 1,3	0,903
КДО, мл	131	107; 159	127	103; 148	0,203
КСО, мл	54	39; 77	50	38; 69	0,111
Ударный объем, мл	75	62,0; 89,5	75	60,0; 91,0	0,971
rSO <sub>2</sub> л., %	69,0	63; 74	66,5	61; 71	<b>0,009</b>
rSO <sub>2</sub> пр., %	68,0	63; 74	66,0	61; 72	<b>0,031</b>

### 3.4. СВОДНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДОПЕРАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗЛИЧНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.

Для анализа наиболее значимых предоперационных факторов, а также общности или отличия предикторов для различных видов НО, данные представили в виде сводной таблицы (Табл. 3.15). При анализе выявили, что такие факторы риска как исходная тяжесть пациента по шкале EuroSCORE, меньшие ростовесовые показатели, наличие сопутствующих стенозов ВСА более 50%, уровень мочевины и исходное снижение церебральной оксигенации сохраняли свою высокую значимость при всех видах НО и 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, старший возраст, женский пол, сниженный гемоглобин, повышенный уровень глюкозы крови, палочкоядерный сдвиг в формуле крови, а также наличие в анамнезе заболеваний ГМ, таких как ОНМК и/или ДЭП.

Таблица 3.16. Общий анализ предоперационных факторов риска различных НО.

	НО 1 и 2 типов	НО 1 типа	НО 2 типа
Возраст > 65 лет	+	-	+
Балл по EuroSCORE < 4	+	+	+
Риск по EuroSCORE	+	+	+
ППТ < 1,8 м <sup>2</sup>	+	+	+
Женский пол	+	-	+
ОНМК в анамнезе	+	-	+
ДЭП в анамнезе	+	-	+
Анемия	+	-	+
Мочевина > 7,6 ммоль/л	+	+	+
Глюкоза крови > 6 ммоль/л	+	-	+
Общий белок ≤ 70 %	-	+	-
Мультифокальный атеросклероз	+	-	+
Стенозы ВСА более 50%	+	+	+
Стенозы ВСА более 70%	+	+	-
КДО ЛЖ	-	+	-
Исходная ЦО ≤ 65%	++	++	++

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

Особыми факторами, свидетельствующими об отдельном риске развития тяжелых НО 1 типа являются, помимо вышеприведенных, увеличенные размеры ЛЖ и сниженный уровень общего белка. Намного более широким является спектр факторов риска для НО 2 типа – к нему, помимо общих факторов риска, относят и наличие мультифокального атеросклероза, старший возраст, женский пол, сниженный гемоглобин, повышенный уровень глюкозы крови, а также наличие в анамнезе заболеваний ГМ, таких как ОНМК и/или ДЭП.

### 3.5. ОБСУЖДЕНИЕ.

Несмотря на острую актуальность тематики послеоперационных НО в кардиохирургии, широкое обсуждение в литературе проблем развития как тяжелых НО, так и «малых» неврологических дисфункций, до сих пор не разработаны

подходы к их профилактике и коррекции. Одним из важных шагов на пути решения проблемы НО является выявление исходных факторов риска на основании анализа дооперационного состояния пациента, готовящегося к кардиохирургическому вмешательству. Знание этих факторов необходимо для выделения пациентов группы риска, с тем, чтобы именно у данных пациентов особенно тщательно предпринимать профилактические меры развития НО [Culley D.J., Crosby G., 2016]. Безусловно, информативность прогнозирования с учетом только лишь факторов предоперационного состояния не может быть высокой, так как в процессе периоперационного периода появляются и вносят свои коррективы другие мощные влияния, такие как оперативное вмешательство, ИК и анестезия.

Попытки выявления предоперационных факторов риска предпринимались неоднократно различными исследователями, при этом и аспекты рассмотрения проблемы, и методологические подходы были весьма разнообразными [Hogue C.W. и др., 2003; Miyagi T. и др., 2004]. Данные нашего исследования во многом совпадают с результатами анализа других авторов. Предикторы развития НО по данным многих исследований часто являются общими для разных их типов. Другие результаты демонстрируют различия факторов риска развития тяжелых и менее тяжелых вариантов НО [Goto T., Maekawa K., 2014]. Наши данные также продемонстрировали, что предикторы разных типов НО, совпадая во многом с одной стороны, иногда являются совершенно отличными друг от друга. Так, выявленные предоперационные предикторы инсульта, демонстрируют, что на его развитие могут повлиять достаточно серьезные особенности исходного состояния больных.

Влияние **пола** на развитие неврологических осложнений после ИК дискутируется в литературе, некоторые авторы описывают более высокий риск развития инсульта у женщин, тогда как большинство исследователей констатируют отсутствие гендерной разницы [Andrejaitiene J., Sirvinskas E., 2012; Brown C.H. и др., 2015]. При этом к факторам риска делирия чаще относят мужской пол [Terrando N. и др., 2011; Yoon H.-J. и др., 2013]. В нашем исследовании было выявлено влияние женского пола на частоту развития ЭП, при этом гендерные различия на частоту развития инсульта не влияли [Hogue C.W. и др., 2003; Habib S. и др., 2014].

Во многих исследования **возраст** выделяют как основной фактор риска развития НО [Wolman R.L. и др., 1999; Arrowsmith J.E. и др., 2000; Grocott H.P., Tran T., 2010], именно в группе пациентов старше 70 лет заметно чаще развиваются разнообразные церебральные осложнения, наиболее грозными из которых является инсульт и стойкая диффузная энцефалопатия [Newman M.F. и др., 1996; Shroyer A.L.W. и др., 2003]. В нашей работе не было выявлено достоверной взаимосвязи частоты развития инсульта с возрастом, при этом старший возраст, безусловно являющийся потенциальным фактором осложнений, был значимым предиктором развития всего пула НО и, в частности, НО 2 типа. Почему же не во всех исследованиях возраст описывают как предиктор НО? С увеличением возраста увеличивается вероятность прогрессирования цереброваскулярных заболеваний, которые часто остаются недиагностированными, что особенно относится к патологии интракраниальных артерий [Goto T., Maekawa K., 2014]. При этом биологический и фактический возрасты совпадают далеко не всегда, в настоящее время существует масса пациентов среднего и даже молодого возраста, которые имеют выраженный мультифокальный атеросклероз.

Наличие цереброваскулярной болезни и атеросклеротического поражения аорты, безусловно, является одним из основных факторов риска в развитии инсульта после кардиохирургических вмешательств [Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н., 2006; Nogue S.W. и др., 2003]. По многочисленным данным, более чем у 50% пациентов, которым выполняется операции АКШ, имеются сопутствующие внутричерепные или экстракраниальные поражения сосудов [Uehara T. и др., 2001; Yoon B.W. и др., 2001; Illuminati G. и др., 2011; Velissaris I., Kiskinis D., Anastasiadis K., 2011], которые увеличивают риск развития, в том числе, и отсроченного от момента операции инсульта [Uehara T. и др., 2001; Yoon B.W. и др., 2001; Teng Y.-C. и др., 2006; Murkin J.M. и др., 2007; Stansby G. и др., 2011; Venkatachalam S., Shishehbor M.H., 2011]. Наличие атероматозного повреждения аорты увеличивает риск возникновения эмболического инсульта при хирургических манипуляциях уже в интраоперационном периоде [Whitley W.S., Glas K.E., 2008; Boivie P., Hedberg M., Engström K.G., 2010; Caplan L.R., 2010; Grocott H.P., Tran T., 2010; Zingone B. и др., 2010; Hedberg M., Boivie P., Engström K.G., 2011]. Было выявлено, что для 9% больных, которым предстоит операция на сердце, характерно наличие сопутствующих стенозов ВСА с уменьшением

просвета артерий более 75%. У данной категории больных было зарегистрировано значимо большее количество НО [Li J., Vi Q., 2012]. Возможно, именно эти данные легли в основу рекомендаций о необходимости обязательной дооперационной диагностики состояния церебральных артерий, а при выявленной значимой патологии ВСА – предварительной или одномоментной ее коррекции в рамках оказания кардиохирургической помощи.

Самым сложным аспектом является то, что хирургическая коррекция ВСА показана согласно рекомендациям сосудистых хирургов [Kolh P. и др., 2014] при стенозировании просвета артерий более 75% или при наличии симптомных стенозов, тогда как по многочисленным данным, к которым относятся и данные нашего исследования, сужение просвета ВСА более 50% уже является одним из самых значимых предикторов послеоперационных НО. Возможно, наличие данных умеренно выраженных стенозов является маркером системности атеросклеротического процесса, который может проявляться, например, и в виде значимых стенозов интракраниальных артерий.

Наличие **мультифокального атеросклероза** явилось в нашем исследовании значимым предиктором развития НО 2 типа. В первую очередь к пациентам с мультифокальным атеросклерозом причисляли больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий нижних конечностей и брюшной аорты, сопутствующие же стенозы ВСА анализировали отдельно. Как известно, атеросклероз – системное заболевание и, возможно, наличие стенозирующих атеросклеротических процессов в артериях нижних конечностей может косвенно свидетельствовать и о стенозах внутричерепных артерий [Aizenberg D.J., 2016]. Более того, возможен и еще один механизм взаимосвязи поражения периферических сосудов и НО – это хронический воспалительный процесс, описанный многими учеными как фоновый и этиопатогенетический у пациентов с хроническим сердечнососудистыми заболеваниями, а сам по себе воспалительный процесс может провоцировать и усиливать нарушение неврологической функции [Мороз В.В., Корниенко А.Н., Мозалев А.С. и соавт, 2008; Ваугам Н. и др., 2013; Novens I.B. и др., 2016]. В пользу этой теории также могут быть приведены и данные нашего исследования о палочкоядерном сдвиге в лейкоцитарной формуле как о достоверном предикторе развития всех НО.

Многие исследователи пытались применять общепринятые **шкалы**, предназначенные для оценки тяжести состояния, выраженности сердечной недостаточности (NYHA) или риска оперативного вмешательства, для прогнозирования, в том числе, неврологических осложнений [Zoll A. и др., 2009; Zhang X. и др., 2014]. Мы также провели подобный анализ с использованием шкалы EuroSCORE, и выяснили, что с увеличением количества баллов и степени риска кардиохирургического вмешательства по данной шкале, увеличивается и риск НО всех видов. Шкала EuroSCORE явилась одним из универсальных прогностических факторов НО, несмотря на то, что в ее структуре отсутствуют параметры, прямо указывающие на исходное состояние ГМ. Были также предприняты попытки создания специальных шкал риска НО. Например, была разработана шкала CABDEAL (creatinine, age, body mass index, diabetes, emergency surgery, abnormality on ECG, lung disease) [Nina V.J. da S. и др., 2012].

В литературе достаточно широко представлены данные о том, что пациенты, у которых был **предшествующий инсульт**, имеют максимальный риск интраоперационного инсульта [Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н., 2006; Hogue C.W. и др., 2003; Zoll A. и др., 2009]. В нашем исследовании, напротив, сам по себе предшествующий инсульт не имел никакой значимости как предиктор НО всех видов. Достоверность риска появлялась при анализе сочетания ОНМК и ДЭП в анамнезе, и лишь как фактор возможного развития НО 2 типа, но не инсульта. Диагноз ДЭП обычно выносят пациентам на основании имеющихся клинических проявлений, не подтверждая его специальными исследованиями. Англоязычный термин «цереброваскулярная болезнь» не приближает исследователей к точности постановки диагноза, особенно с точки зрения стадийности процесса.

Многие авторы описывают негативное влияние исходно **низкого уровня гемоглобина** у кардиохирургических пациентов, который, как сам по себе может приводить к кислородной задолженности ГМ гемического генеза [Lobel G.P., Javidroozi M., Shander A., 2015], так и усиливать интраоперационное повреждение ГМ за счет более выраженной гемодилюции во время ИК [Edmonds H.L., 2001; Kishi K. и др., 2003; Edmonds H.L., Ganzel B.L., Austin E.H., 2004; Murkin J.M. и др., 2007]. Фактор сниженного уровня показателей красной крови, как в предоперационном периоде, так и в течение искусственного кровообращения,

расценивают как значимый во многих работах [Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В., 2012; Yoshitani K. и др., 2007; Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; ]. По нашим данным уровень гемоглобина, безусловно, является одним из самых значительных предикторов как всего пула послеоперационных НО, так и отдельно НО 2 типа, что становится особенно важным для пациентов с **меньшей площадью поверхности тела**, так как уже объем первичного заполнения аппарата ИК для таких больных может явиться причиной выраженной гемодилуции во время ИК. Именно с этим эффектом мы связываем высокодостоверную зависимость меньшего веса, роста, ППТ и ИМТ с развитием всех видов НО. Пациенты с повышенным ИМТ также имеют предрасположенность к осложненному течению послеоперационного периода, однако механизм развития осложнений связан с ожирением, меньшей подвижностью больных и обычно патологический процесс начинается с дыхательных нарушений [Reeves B.C. и др., 2003].

В некоторых работах авторы отмечают влияние исходно повышенных показателей **азотистого обмена** на развитие НО, что соответствовало нашим данным [Dunham C.M. и др., 2004; Pillai J.B., Suri R.M., 2008; Lin L.C. и др., 2011]. Чаше в литературе удается встретить данные о том, что повышение мочевины и креатинина при осложненном течении послеоперационного периода является фактором риска развития делирия [Rolfson D.B. и др., 1999; Pillai J.B., Suri R.M., 2008]. В случае результатов нашего исследования механизм влияния на развитие НО скорее связан со степенью выраженности исходного поражения почек на фоне атеросклеротического процесса, диабета или сердечной недостаточности.

Созвучные с аспектами данной проблемы работы, в которых выявлена связь почечной и сосудистой дисфункции, представлены достаточно широко, в частности, они описывают взаимосвязь **мультифокального атеросклероза** и манифестации микроальбуминурии. При этом выявление микроальбуминурии является и маркером начального почечного повреждения, и предиктором цереброваскулярных событий [Sander D. и др., 2012]. К сожалению, анализ на микроальбуминурию в клиниках рутинно не выполняют, в связи с этим в наших данных эта гипотеза не нашла подтверждения. Однако необходимо помнить, что стадия микроальбуминурии, в свою очередь, переходит в стадию умеренно выраженной протеинурии, а это может приводить к клинически незначимой гипопроteinемии. Этот процесс связан с прогрессированием сосудистой

патологии. Возможно этот механизм может объяснить выявленную нами высокую предсказательную значимость меньшего **уровня белка** крови для развития тяжелых НО. Если бы данный фактор реализовал себя за счет сниженного онкотического давления с развитием интерстициального отека, то он сохранял бы свою значимость для всех видов НО. В случае же инсульта, речь может идти о меньшем уровне белка именно как о маркере поражения сосудов почек и всей сосудистой системы.

Нужно отметить, что начали появляться первые работы, в которых церебральную и почечную дисфункцию на уровне минимальных клинических или субклинических проявлений, связывают воедино. Например, была выявлена значимая взаимозависимость между когнитивными нарушениями и уровнем почечного маркера NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) [Gouweleeuw L. и др., 2016]. Как наиболее вероятный, оценивают риск развития неврологических осложнений после кардиохирургических вмешательств, на фоне исходного сочетания почечной дисфункции и анемии. Безусловно, нельзя рассматривать органные процессы как независимые друг от друга. Давно известно, что почечная и сердечно-сосудистая дисфункции способствуют взаимному прогрессированию и влияют на деятельность других органов, однако значимость этих дисфункций на субклиническом уровне и возможное влияние на мозг заслуживают дальнейшего изучения [Еременко А.А., Минболатова Н.М., 2015].

Многочисленные работы посвящены патологическому влиянию ГГ на функцию ГМ, как в случае острого, так и хронического повышения **уровня глюкозы** крови [González-Reyes R.E. и др., 2016]. В случае рассматриваемого нами дооперационного повышения уровня глюкозы, речь идет о хроническом процессе, который может быть представлен в трех вариантах – 1) наличие у пациента СД 2 или 1 типов в состоянии субкомпенсации (пациентам с декомпенсацией СД обычно переносят дату операции вплоть до нормализации профиля глюкозы), 2) наличие у пациента недиагностированного диабета с приемлемыми показателями глюкозы крови, 3) впервые выявленный в условиях клиники СД.

Хроническая ГГ тесно связана с прогрессированием нейродегенеративных процессов и во многом объясняет исходные нарушения когнитивного статуса пациентов [Schricker T. и др., 2014]. Выраженность предрасполагающей у пациентов дисгликемии можно оценить при помощи анализа уровня

гликированного гемоглобина. При хронической ГГ прогрессируют микроангиопатии ГМ, замедляется психическая активность, скорость передачи в нейронах и нейрометаболизм, постепенно развивается атрофия коры и структурные нарушения в белом веществе ГМ [McCrimmon R.J., Ryan C.M., Frier V.M., 2012]. Наши данные подтвердили предикторную значимость исходно повышенного уровня глюкозы крови для развития как всего пула послеоперационных НО, так и отдельно НО 2 типа. Существуют работы о том, что СД и ГГ являются также факторами риска развития инсульта [Pillai J.B., Suri R.M., 2008; Murkin J.M. и др., 2011].

При анализе предикторов развития инсульта в послеоперационном периоде нами был выявлен значимый фактор – дооперационное **увеличение размера ЛЖ**. На этот фактор указывали и другие исследователи в работах, посвященных ПОКД или НО 3 типа [Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В., 2015]. Мы считаем, что в случае развития НО 1 типа, увеличенный ЛЖ может выступать в роли дополнительного источника эмболии, как воздушной, так и материальной, особенно, в случае наличия тромбированной аневризмы ЛЖ [Svensson L.G., Nadolny E.M., Kimmel W.A., 2002].

Высокозначимым достоверным признаком возможного развития всех видов НО в нашем исследовании явилось исходное **снижение ЦО** в предоперационном периоде, что согласуется с данными многих исследований [Moerman A., Wouters P., 2010; Faulkner J.T., Hartley M., Tang A., 2011; Tournay-Jetté E. de и др., 2011]. Исходно сниженные значения ЦО свидетельствуют о наличии кислородной задолженности ГМ. Безусловно, ЦО является интегральным маркером состояния доставки кислорода ГМ, оценка которой до операции другими методами представляется невозможной [Burkhardt C.S. и др., 2011]. Более того, исходно сниженная ЦО является одним из предикторов дальнейшего интраоперационного снижения ЦО [Edmonds H.L., Ganzel B.L., Austin E.H., 2004; Edmonds H.L., 2005; Schoen J. и др., 2011]. А исходное снижение ЦО, в свою очередь, зависит от уровня гемоглобина, наличия цереброваскулярной болезни [Edmonds H.L., 2000; Edmonds H.L., 2002; Edmonds H.L., Ganzel B.L., Austin E.H., 2004; Pillai J.B., Suri R.M., 2008], наличия стенозов сонных артерий более 60% [Edmonds H.L., Ganzel B.L., Austin E.H., 2004; Yamamoto K. и др., 2004; Ghanayem N.S. и др., 2006].

В многочисленных работах были проанализированы такие особенности исходного состояния, как зависимость пациентов от алкоголя, что является особенно значимым при развитии послеоперационного делирия, курение и даже связь НО с исходным уровнем образования. При этом разные авторы считают предиктором НО как высокий, так и низкий уровень образования [Boodhwani M. и др., 2006; Hong S.W. и др., 2008; Miyazaki S. и др., 2011; Andrejaitiene J., Sirvinskas E., 2012]. Данный анализ не входил в задачи нашего исследования, при этом подобная работа может быть крайне интересна с точки зрения заблаговременной профилактики неврологических заболеваний.

Очевидно, что доступные медикам данные предоперационного обследования больных перед кардиохирургическим вмешательством позволяют получить лишь первичную информацию, свидетельствующую о риске развития послеоперационных НО, выделить группу риска пациентов, требующую дополнительного внимания в интраоперационном периоде. Именно поэтому в следующих главах будут освещены вопросы интраоперационного повреждения ГМ, выделены и описаны предикторы развития послеоперационных НО, а также возможные меры их профилактики и ранней коррекции.

### **3.6. ВЫВОДЫ.**

Выделение группы риска развития послеоперационных НО в когорте кардиохирургических больных является актуальной задачей и первым этапом профилактики. Факторы риска развития всех послеоперационных НО, а также НО 1 и 2 типов во многом являются общими, при этом были выявлены и отдельные факторы риска инсульта и послеоперационной ЭП.

Было выявлено, что такие показатели как исходная степень тяжести пациента по шкале Euroscore, меньшие росто-весовые данные, наличие сопутствующих стенозов ВСА более 50%, уровень мочевины и исходное снижение церебральной оксигенации, наличие мультифокального атеросклероза, старший возраст, женский пол, сниженный гемоглобин, повышенный уровень глюкозы крови, воспалительные изменения в формуле крови, а также наличие в анамнезе ОНМК и/или ДЭП могут быть отнесены к критериям группы риска развития всех видов НО. Было выявлено, что у пациентов с изолированной ИБС реже

развиваются НО, в отличие от пациентов с клапанной и сочетанной патологией сердца.

Особыми факторами, свидетельствующими об отдельном риске развития тяжелых НО I типа являются, помимо вышеприведенных, увеличенные размеры ЛЖ и сниженный уровень общего белка.

Выявленные предоперационные факторы 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, что может значимо улучшить результат лечения и снизить количество возможных осложнений (см главу VII).

## **ГЛАВА IV. ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ 1 И 2 ТИПОВ С ВЫЯВЛЕНИЕМ ЦЕЛЕВЫХ ПРЕДИКТОРОВ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ.**

### **4.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ. ВЫЯВЛЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ПРЕДИКТОРОВ ВСЕХ РАЗВИВШИХСЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.**

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 послеоперационными НО и без них. Целью 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 (глава 3).

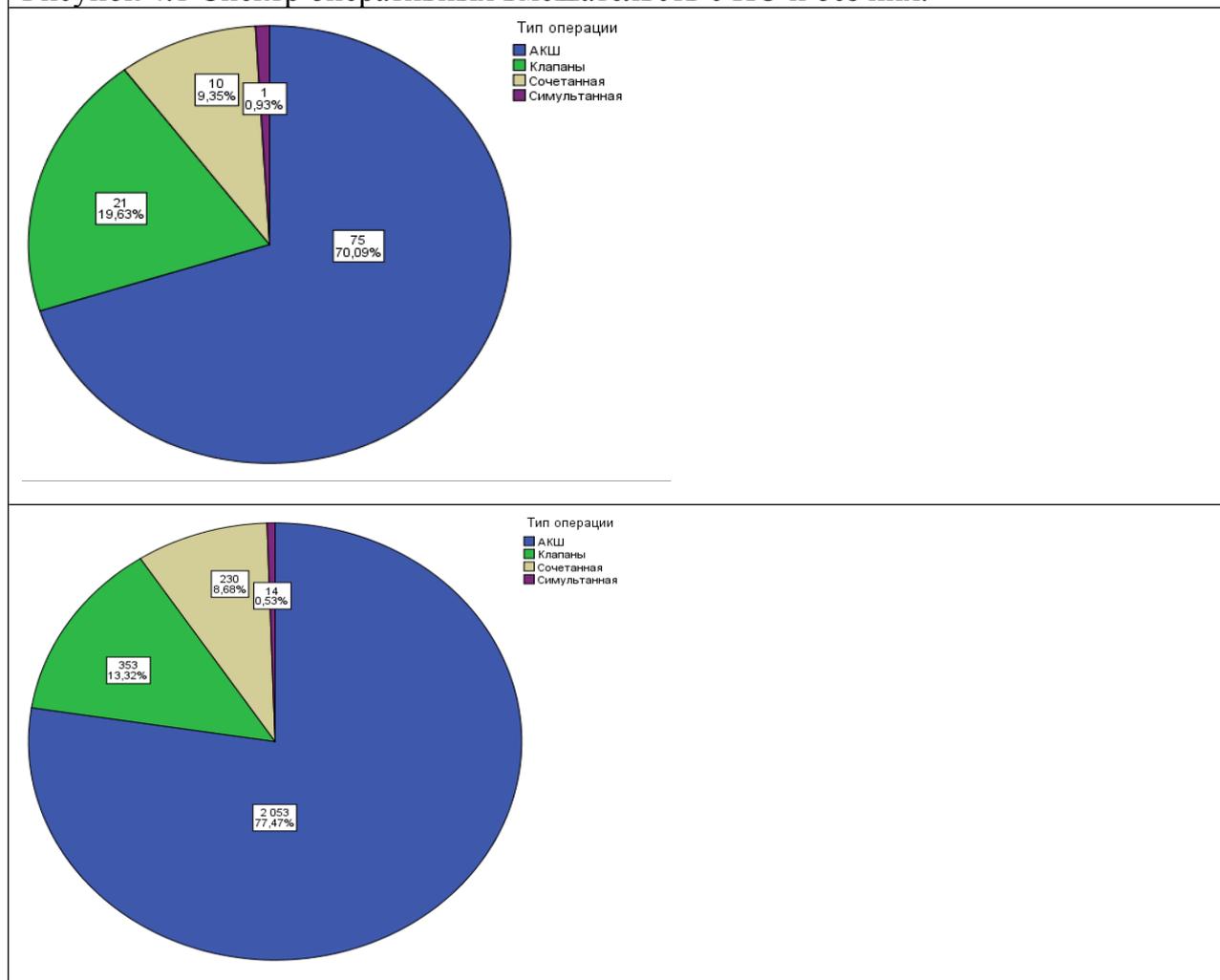
Первым этапом бы выполнен анализ и выявление общих интраоперационных предикторов всех развившихся НО 1 и 2 типов. Выделили 2 группы сравнения – «с НО» и «без НО». Следующим этапом последовательно были выявлены интраоперационные факторы риска отдельно для НО 1 и 2 типов.

К НО 1 типа отнесли инсульт, к НО 2 типа – транзиторные ишемические атаки, тяжелую клинически развернутую ЭП, делирий, судорожный синдром. Обсуждению факторов риска НО 3 типа (послеоперационная когнитивная дисфункция) посвящена глава 6.

Интраоперационные показатели представлены в виде смысловых блоков, в таблицах указаны показатели, имеющие достоверные различия или значимые тенденции к различию в группах.

#### 4.1.1. Анализ спектра выполненных оперативных вмешательств.

Рисунок 4.1 Спектр оперативных вмешательств с НО и без них.



Спектр оперативных вмешательств у пациентов с послеоперационными НО и без них был сходным (Рис. 4.1). Выявили тенденцию к более частому выполнению в группе НО операций на клапанах сердца ( $p=0,120$ ). В остальном достоверных отличий не отметили.

Проанализировали взаимосвязи развития послеоперационных НО различных типов от наличия или отсутствия ИК. При этом 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 (Табл.4.1).

С другой стороны, при проведении оперативного вмешательства в условиях ИК, длительность его достоверно влияла на развитие НО всех видов, а длительность ишемии миокарда при этом значимо не отличалась в группах с НО и без них (Табл. 4.2).

Таблица 4.1. Влияние применения ИК в группах с различными видами НО.

Группы		ИК/без ИК				p
		без ИК		ИК		
		Частоты	%	Частоты	%	
НО 1 и 2 типов	нет	479	96,8	2171	96,0	0,409
	да	16	3,2	91	4,0	
НО 1 типа	нет	493	99,6	2241	99,1	0,410
	да	2	0,4	21	0,9	
НО 2 типа	нет	481	97,2	2192	96,9	0,755
	да	14	2,8	70	3,1	

Таблица 4.2. Основные временные показатели периоперационного периода в группах с различными видами неврологических осложнений.

Показатель	НО 1 и 2 типа						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

Длительность оперативных вмешательств в группах не отличалась значимо ( $318 \pm 21$  минут и  $307 \pm 15$  минут).

Безусловно, развитие НО 1 и 2 типов приводило к высокозначимому увеличению длительности ИВЛ и пребыванию пациентов в ОРИТ.

#### ***4.1.2. Анализ интраоперационных показателей гемодинамики и некоторых аспектов лекарственной терапии у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями и без них.***

Проанализировали интраоперационные показатели гемодинамики, вазоактивных и симпатомиметических препаратов в интраоперационном периоде в группах с НО и без них, в таблице представили выявленные достоверные отличия и значимые тенденции (Табл. 4.3). 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. В постперфузионный период для больных с НО были характерны более низкие среднее и диастолическое давления и более высокая ЧСС. То есть у пациентов с НО была диагностирована более выраженная тенденция к исходной сердечной недостаточности.

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 симпатомиметиках и вазопрессорах.

Таблица 4.3. Интраоперационные показатели гемодинамики, вазоактивных и симпатомиметических препаратов и компонентов крови в интраоперационном периоде 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%	
Допамин T2, мкг/кг/мин	2,5	2,0	3,0	3,0	2,0	3,0	0,002
СИ T2, л/мин*м <sup>2</sup>	2,6	2,25	2,94	2,5	1,82	2,8	0,180
АД ср. T6, мм рт. ст.	74	67	81	73	65	79	0,093
АД д. T6, мм рт. ст.	56	50	62	55	48	59	0,023
ЧСС T6, мин <sup>-1</sup>	83	74	91	89	76	99	<0,001

При анализе категориальных данных выявили, что у пациентов с НО достоверно чаще использовали трансфузию СЗП (p=0,002). Такой взаимосвязи не было выявлено с переливанием ранее заготовленной аутокрови. Была выявлена тенденция к увеличению частоты НО при переливании донорской эритроцитарной массы.

#### ***4.1.3. Анализ интраоперационных показателей кислотно-основного состояния, газов крови и КТФК у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями и без них.***

При анализе интраоперационных показателей газового состава крови и КОС в группах с НО и без них выявили следующие отличительные особенности, представленные в таблице (Табл. 4.4). Показатель PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> на этапе T2 и T6 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 рН в щелочную сторону.

И только на этапе постперфузионного периода в группе НО был выявлен больший дефицит оснований с соответствующим меньшим рН. Уровень лактата крови в этот период в группах достоверно не отличался.

Таблица 4.4. Интраоперационные показатели газового состава крови и КОС в интраоперационном периоде 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 <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T2, мм рт. ст.	189,2	154,1	221,5	204,0	170,0	230,0	0,038
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> T2	433	354	502	445	379	524	0,064
Sat <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T2, %	99,0	98,7	99,5	99,1	99,0	99,6	0,021
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T3, мм рт. ст.	327,9	279,3	370,0	343,0	306,0	376,0	0,049
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> 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 <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> T4, мм рт. ст.	29,4	26,2	32,8	27,1	24,3	30,3	<0,001
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T5, мм рт. ст.	272,0	220,0	315,0	303,0	252,0	342,0	0,006
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> 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 <sub>v</sub> CO <sub>2</sub> T5, мм рт. ст.	34,0	30,0	38,0	30,1	25,6	33,0	<0,001
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 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
pH T6	7,44	7,40	7,48	7,42	7,40	7,47	0,074

В таблице (Табл. 4.5) представлены данные анализа КТФК на всех этапах исследования в группах с НО и без них. Выявлены достоверные отличия и тенденции на всех этапах к снижению содержания O<sub>2a</sub> и O<sub>2b</sub> и доставки O<sub>2</sub> в группе с послеоперационными НО.

Таблица 4.5. Интраоперационные показатели КТФК в интраоперационном периоде в группах с неврологическими осложнениями и без.

Показатель	НО 1 и 2 типов						p
	Нет (n=2650)			Да (n=107)			
	Медиа на	25%	75%	Меди ана	25%	75%	
С <sub>а</sub> О <sub>2</sub> Т1, мл/100мл	174,96	161,66	187,46	169,98	156,06	184,81	0,038
С <sub>в</sub> О <sub>2</sub> Т1, мл/100мл	129,96	115,91	145,04	123,36	107,86	137,90	0,012
DO <sub>2</sub> Т1, мл/мин*м <sup>2</sup>	428,68	365,86	502,22	399,51	343,78	487,71	0,367
КУО <sub>2</sub> Т1, %	25,74	18,73	31,13	26,43	19,95	34,09	0,216
С <sub>а</sub> О <sub>2</sub> Т2, мл/100мл	175,77	161,91	188,38	169,01	156,97	180,45	0,007
С <sub>в</sub> О <sub>2</sub> Т2, мл/100мл	136,20	121,45	151,39	131,03	116,34	147,14	0,068
DO <sub>2</sub> Т2, мл/мин*м <sup>2</sup>	453,64	379,43	527,01	420,67	365,89	490,93	0,283
КУО <sub>2</sub> Т2, %	22,08	15,80	28,46	20,86	14,67	25,76	0,558
С <sub>а</sub> О <sub>2</sub> Т6, мл/100мл	145,08	130,93	158,04	133,63	115,12	152,79	0,001
С <sub>в</sub> О <sub>2</sub> Т6, мл/100мл	111,07	96,12	126,07	102,27	84,57	123,04	0,006
DO <sub>2</sub> Т6, мл/мин*м <sup>2</sup>	461,06	397,59	540,41	422,00	366,38	501,96	0,025
КУО <sub>2</sub> Т6, %	21,40	15,49	28,01	21,77	16,66	29,59	0,468

#### *4.1.4. Анализ интраоперационных режимов и параметров ИВЛ у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями и без них.*

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 периоперационного периода выявляли более низкий комплайнс легких (Табл. 4.6).

Таблица 4.6. Интраоперационные показатели ИВЛ в группах с неврологическими осложнениями и без.

Показатель	НО 1 и 2 типов						р
	Нет (n=2650)			Да (n=107)			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
Комплаинс Т2, мл/мбар	60	50	71	55	46	64	0,005
Комплаинс Т6, мл/мбар	70,0	57,0	84,0	65,0	51,0	80,0	0,028
ДО/ид.масса тела Т2, мл/кг	10,3	9,2	11,4	10,3	9,5	11,6	0,8
ДО/ид.масса тела Т6, мл/кг	10,5	9,4	11,8	10,6	9,6	1,6	0,66

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 (Табл. 4.7).

Таблица 4.7. Интраоперационные режимы ИВЛ периоде в группах с неврологическими осложнениями и без.

Режимы ИВЛ		НО 1 и 2 типов				Р
		Нет (n=2650)		Да (n=107)		
		п	%	п	%	
Режим ИВЛ Т1	Volume control	746	96,8%	25	3,2%	0,333
	Pressure control	184	98,4%	3	1,6%	
Режим ИВЛ Т2	Volume control	980	96,3%	38	3,7%	0,009
	Pressure control	326	99,1%	3	0,9%	
Режим ИВЛ Т6	Volume control	656	96,2%	26	3,8%	0,022
	Pressure control	286	99,0%	3	1,0%	

#### **4.1.5. Анализ интраоперационных лабораторных показателей у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями и без них.**

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 постперфузионном периоде. Это относилось и к Нт, и к Нб.

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

Таблица 4.8. Интраоперационные лабораторные показатели в интраоперационном периоде 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%	
Нб Т1, г/л	131,0	121,0	141,0	127,0	117,0	138,0	0,016
Нт Т1, %	39,0	36,0	41,0	38,0	34,0	41,0	0,015
Нб Т2, г/л	132	122	142	127	117	135	0,016
Нт Т2, %	39,0	36,0	42,0	38,0	35,0	41,0	0,044
Нб Т3, г/л	91	80	101	84	75	95	<0,001
Нт Т3, %	27	24	30	25	22	28	<0,001
Нб Т4, г/л	94	84	103	88	80	98	<0,001
Нт Т4, %	28,0	25,0	30,0	26,0	23,0	29,0	<0,001
Глюкоза Т4, ммоль/л	8,0	7,0	9,4	8,9	7,2	10,0	0,026
Нб Т5, г/л	96	86	104	91	84	98	0,004
Нт Т5, %	28,0	25,0	31,0	26,0	23,5	28,0	0,001
Нб Т6, г/л	109	99	120	101	87	115	<0,001
Нт Т6, %	32,0	29,0	35,0	29,0	25,0	34,0	<0,001

#### ***4.1.6. Анализ интраоперационных данных церебрального мониторинга и доз опиоидов у пациентов с развившимися неврологическими осложнениями и без них.***

Второй группой высокодостоверных показателей, подтвердивших свою предикторную значимость развития НО, явилась группа показаний церебрального мониторинга, в первую очередь, данных церебральной оксигенации. Безусловно, этот показатель продемонстрировал себя как динамичный, быстро реагирующий на любые изменения состояния больного и сохраняющий свою значимость на

протяжении всего интраоперационного периода (Табл. 4.9). Выявили, что в группе больных со снижением rSO<sub>2</sub> во время ИК ниже 50% продолжительность послеоперационной ИВЛ значимо больше, чем у больных без снижения ЦО (200 (170;250) минут и 190 (160;240) минут).

Помимо ЦО высокосignificantным оказался еще один показатель церебрального мониторинга – глубина анестезии. Независимо от метода определения глубины анестезии, все эти параметры были значимо ниже в группе в послеоперационными НО на всех этапах исследования. И BIS, и индекс слуховых вызванных потенциалов, были снижены в группе больных с послеоперационными НО.

Таблица 4.9. Интраоперационные показатели церебрального мониторинга в интраоперационном периоде 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%	
rSO <sub>2</sub> л. T1, %	69	63	76	66	60	73	0,020
rSO <sub>2</sub> пр. T1, %	68	62	75	67	60	73	0,081
rSO <sub>2</sub> л. T3, %	57	52	63	56	49	61	0,034
rSO <sub>2</sub> пр. T3, %	56	51	62	55	50	60	0,061
rSO <sub>2</sub> л. T4, %	55	50	61	53	45	57	<0,001
rSO <sub>2</sub> пр. T4, %	54	49	60	53	47	57	0,008
rSO <sub>2</sub> л. T5, %	56	51	62	50	44	59	0,001
rSO <sub>2</sub> пр. T5, %	55	50	60	49	45	58	0,002
BIS T2	43	38	47	41,5	37	44	0,08
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

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 массу тела были значимо выше (таблица 4.10). 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 4.10. Дозы наркотических анальгетиков в группах с НО и без них.							
Показатель	НО 1 и 2 типов						p
	Нет (n=2650)			Да (n=107)			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
Фентанил Т1, мкг/кг	5,81	4,82	6,98	6,30	5,19	7,81	0,003
Фентанил суммарно Т2, мкг/кг	7,79	6,69	9,09	8,43	6,90	9,76	0,027
Фентанил суммарно Т4, мкг/кг	10,00	8,54	11,39	10,98	9,33	12,68	0,001
Фентанил суммарно Т6, мкг/кг	10,84	9,38	12,50	12,00	10,00	13,89	<0,001

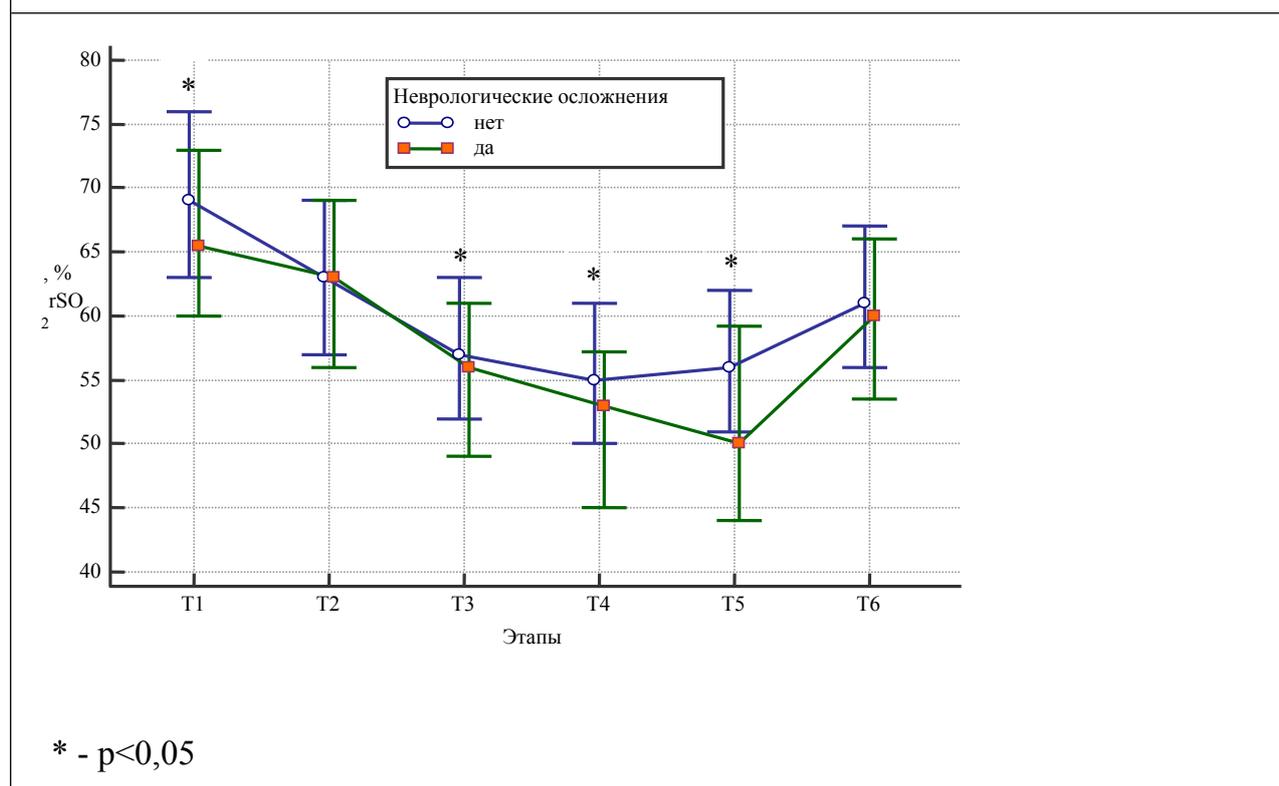
Соответственно, дозировки в группах составили 2,0 мкг/кг/ч и 2,3.

#### 4.2. АНАЛИЗ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ДАННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ОКСИМЕТРИИ И ПРЕДИКТОРЫ ЕЕ ИЗМЕНЕНИЯ.

Учитывая то, что данные церебрального мониторинга, особенно церебральная оксиметрия, является одним из самых информативных с предикторной для развития НО точки зрения, показателем (Рис. 4.2), и динамично определяемом на всех этапах оперативного вмешательства, следующим этапом исследования мы попытались выявить предикторы снижения ЦО во время операции с тем, чтобы иметь возможность их своевременно корректировать в рамках профилактики НО.

На диаграмме представлены достоверные отличия снижение  $rSO_2$  во время операции у больных с послеоперационными НО и без них ( $p < 0,05$ ).

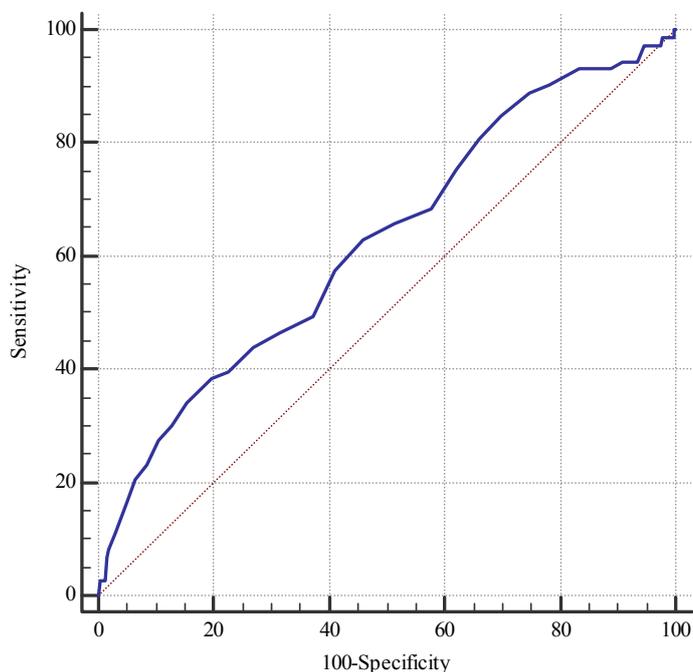
Рисунок 4.2. Интраоперационная динамика ЦО в группах больных с НО и без.



Проанализировали ретроспективно исходные данные больных, у которых во время операции отмечали снижение ЦО ниже 50% для дополнительного выделения группы риска по развитию послеоперационных НО (Табл. 4.11). В качестве точки разделения на группы выделили этап Т4 (30 минут ИК), на котором регистрировали снижение ЦО менее 50%. Основанием для такого разделения на группы служил анализ ROC-кривой данного показателя с определением площади под кривой (ППК) и точки отсечения с соответствующими значениями чувствительности и специфичности (Рис. 4.3).

Выявили, что у больных, у которых впоследствии во время операции отмечают снижение rSO<sub>2</sub> ниже 50%, исходно выявляют достоверно более низкие показатели красной крови, а также содержание белка. При этом росто-весовые показатели у этой категории больных значимо ниже, чем у осложненных больных. Также исходные показатели ЦО у данной группы больных также являются достоверно сниженными по сравнению с больными, не имевшими НО в послеоперационном периоде. Эти предикторы снижения ЦО во многом совпадают с данными исходной группы риска развития послеоперационных НО (см. главу 3).

Рисунок 4.3. ROC-кривая для показателя rSO<sub>2</sub> на этапе T4



ППК = 0,625 (95% ДИ: 0,601 – 0,649)

Для значения rSO<sub>2</sub><50% чувствительность = 43,84, специфичность = 72,91.

Таблица 4.11. Исходные показатели в группах со снижением rSO<sub>2</sub> ниже 50% и без нее.

Показатель	Снижение rSO <sub>2</sub> ниже 50% на этапе T4						p
	нет			да			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
Нв T0, г/л	143,0	132,0	153,0	138,5	128,0	148,0	<0,001
Нт T0, %	42,00	38,70	45,00	41,00	37,60	44,00	<0,001
Белок T0, г/л	74,0	71,0	78,0	74,0	69,6	77,0	0,005
Рост, см	171	165	176	170	164	174	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,6	26,0	31,2	26,9	24,3	30,1	<0,001
ППТ, м2	1,98	1,86	2,11	1,91	1,79	2,03	<0,001
Вес, кг	83	75	92	77	69	87	<0,001
rSO <sub>2</sub> л. T0, %	70	64	75	65	60	71	<0,001
rSO <sub>2</sub> прав. T0, %	70	64	75	65	60	70	<0,001

Таблица 4.12. Интраоперационные показатели гемодинамики в группах со снижением rSO <sub>2</sub> ниже 50% и без.							
Показатель	Снижение rSO <sub>2</sub> ниже 50% на этапе T4						p
	нет			да			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
АД д. T1, мм рт. ст.	63	55	71	61	53	69	0,005
СИ T1, л/мин*м <sup>2</sup>	3	2	3	2	2	2	0,047
GEDI T1, мл/м <sup>2</sup>	719	628	807	682	592	777	0,001
Допамин T1, мкг/кг/мин	2,5	2	3	3	2	3	<0,001
АД ср. T2, мм рт. ст.	77	70	85	74	67	83	<0,001
GEF T2, %	24	21	28	23	19	27	0,033
АД д. T2, мм рт. ст.	59	53	67	57	50	64	<0,001
СИ T2, л/мин*м <sup>2</sup>	2,6	2,1	3,1	2,4	2	2,8	0,08
Допамин T2, мкг/кг/мин	2,5	2,0	3,0	3,0	2,0	3,0	<0,001
Допамин T6, мкг/кг/мин	4	4	5	4,1	4	5	0,007

При анализе интраоперационных гемодинамических показателей у больных со снижением rSO<sub>2</sub> менее 50% и без него выявили, что для первых характерными явилось наличие исходных признаков сердечно-сосудистой недостаточности со снижением СИ, АД д. и глобального конечно-диастолического объема. Это потребовало проведения инфузионной терапии и назначения больших дозировок допамина для коррекции СИ. На этапе гепарина сохранялось снижение АД ср. и глобальной фракции изгнания, несмотря на большие дозы допамина в группе со снижением rSO<sub>2</sub> менее 50%. При этом на фоне проводимой терапии симпатомиметиками СИ на этапе гепарина и протамина в группах достоверно не отличался (Табл. 4.12).

Необходимо отметить, что при разделении на группы мы выбрали этап T4, как было указано ранее. Но в дальнейшем было выявлено, что в группе больных с rSO<sub>2</sub> менее 50% на этапе T4, достоверно более низкие показатели ЦО были зарегистрированы и на всех остальных этапах исследования (p<0,05) (Рис. 4.4).

Рисунок 4.4. Интраоперационная динамика показателей церебральной оксиметрии в группах со снижением rSO<sub>2</sub> менее 50% на этапе Т4 и без.

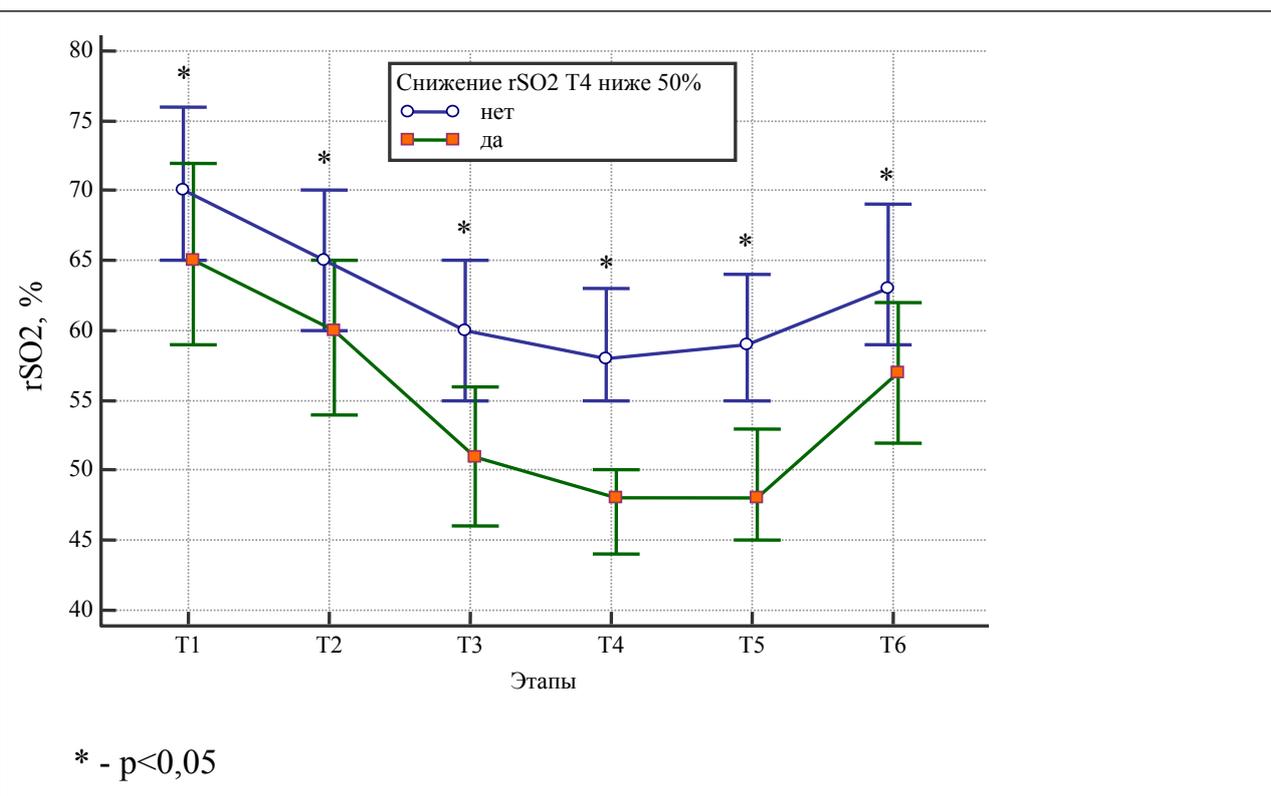


Рисунок 4.5. Интраоперационная динамика уровня гемоглобина и гематокрита в группах со снижением rSO<sub>2</sub> менее 50% на этапе 30 мин ИК и без.

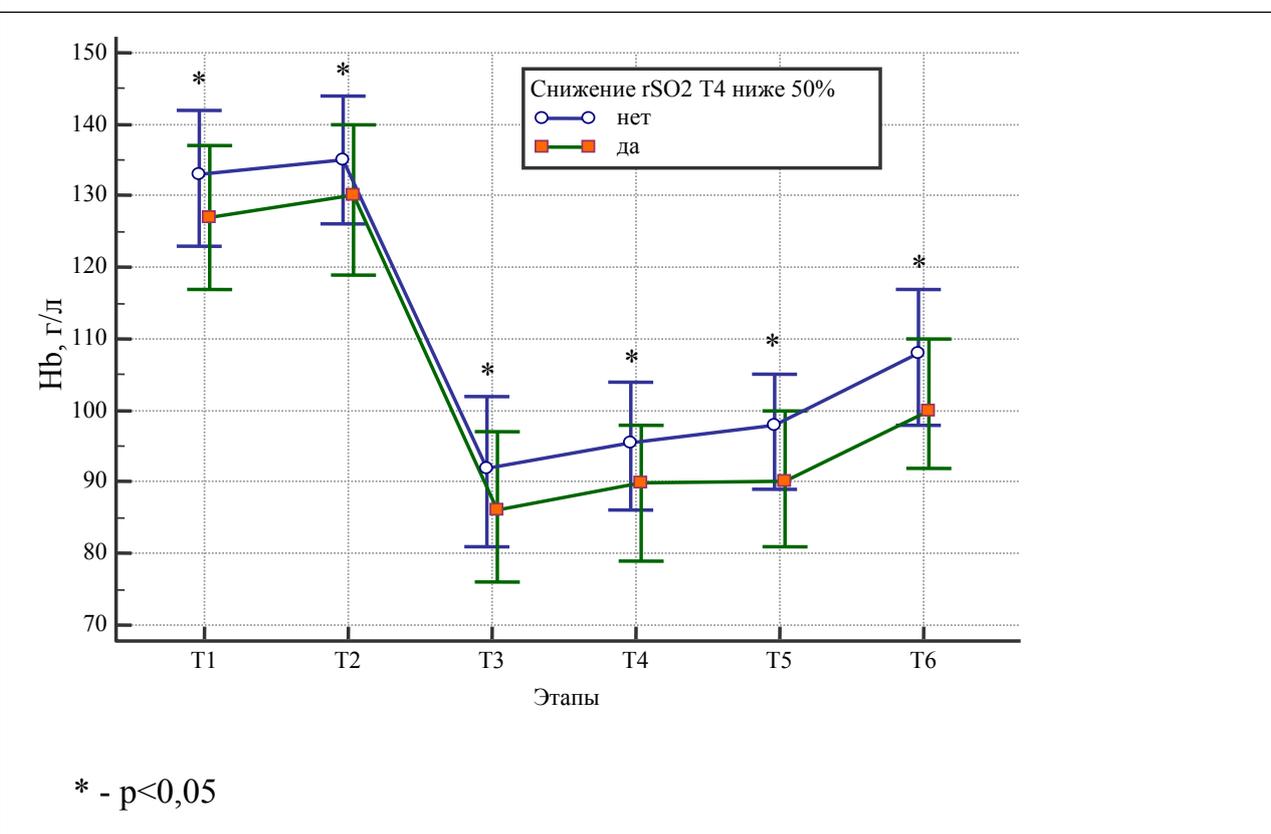
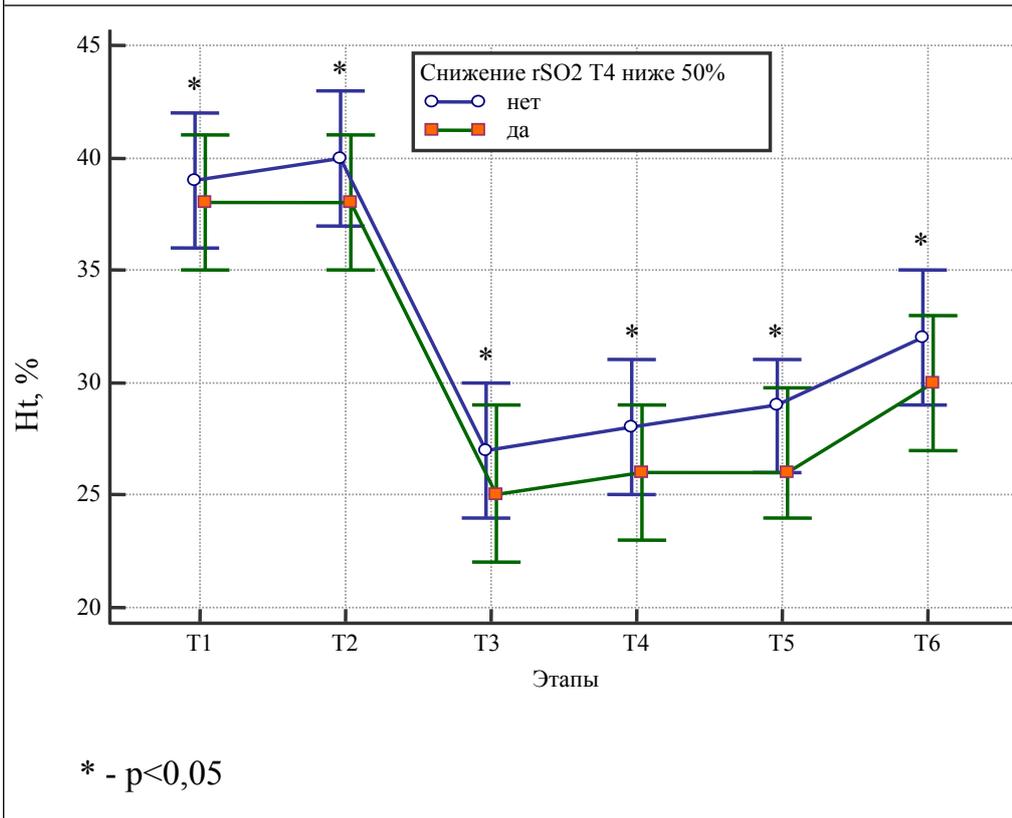


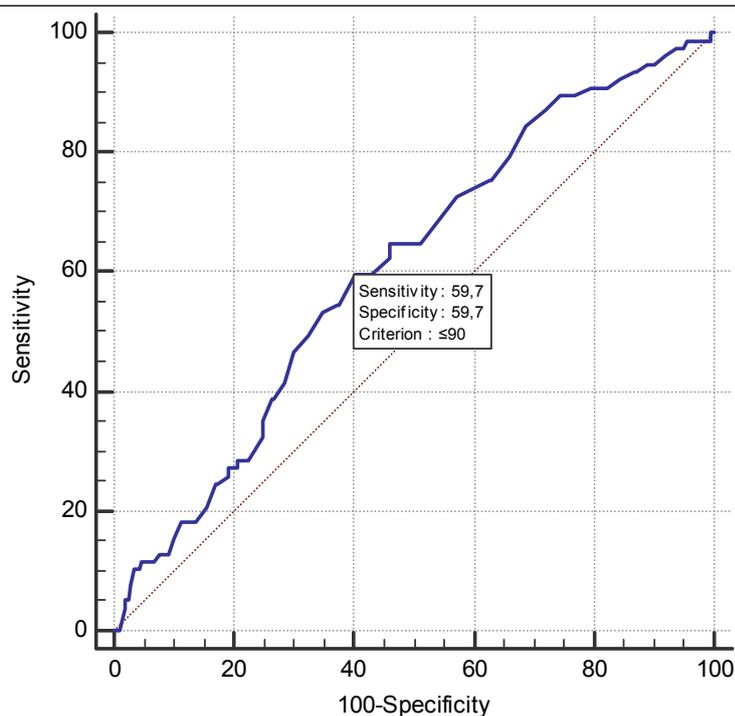
Рисунок 4.5 - продолжение.



Также было выявлено, что в группе больных со снижением  $rSO_2$  на всех этапах исследования были достоверно более низкие показатели гемоглобина и гематокрита (Рис. 4.5).

При помощи ROC анализа определили площадь под кривой (ППК) для показателя гемоглобина на этапе T4 и установили посредством вычисления индекса Youden точку cut-off на значении  $<90$  г/л с соответствующими значениями чувствительности и специфичности (Рис. 4.6).

Рисунок 4.6. ROC-кривая для уровня гемоглобина на этапе Т4.



ППК = 0,607 (95% ДИ: 0,585 – 0,629),

Youden index = 0,1945,

Cut-off =  $\leq 90$ ,

Чувствительность = 59,74, специфичность = 59,71.

При анализе показателей КОС и газового состава крови выявили, что в группе со снижением  $rSO_2$  менее 50% имеет место исходная гипероксия и гипокапния практически на всех этапах исследования, что на этапах Т3 (начало ИК) и Т4 (30 мин ИК) приводит к более значимому сдвигу рН в сторону декомпенсированного алкалоза (Табл. 4.13). Эти данные соответствуют тенденциям и отличиям, выявленным при анализе КОС и газового состава крови в группах с послеоперационными НО и без них. Это еще раз подчеркивает взаимосвязь и этиологическую общность развития НО и снижения  $rSO_2$  в интраоперационном периоде. При этом, управляя показателями газов крови, мы можем улучшить показатели ЦО.

При анализе интраоперационного температурного режима в группах выявили, что в группе со снижением  $rSO_2$  менее 50% в течение ИК и центральная, и периферические температуры были значимо ниже, чем у остальных больных (Табл. 4.14).

Таблица 4.13. Показатели кислотно-основного состояния и газового состава крови в группах со снижением rSO<sub>2</sub> менее 50% на этапе T4 и без.

Показатель	Снижение rSO <sub>2</sub> ниже 50% на этапе T4						p
	нет			да			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T2, мм рт. ст.	185,0	150,0	221,0	198,0	166,5	228,0	<0,001
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> T3, мм рт. ст.	29,0	25,8	32,3	28,3	25,2	31,5	0,008
pH T3	7,510	7,470	7,560	7,520	7,490	7,570	0,001
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> T4, мм рт. ст.	29,7	26,4	33,0	28,3	25,0	31,2	<0,001
pH T4	7,500	7,460	7,550	7,520	7,480	7,560	<0,001
P <sub>v</sub> O <sub>2</sub> T4, мм рт. ст.	39,9	36,7	45,4	39,4	36,0	44,4	0,030
P <sub>v</sub> CO <sub>2</sub> T4, мм рт. ст.	33,5	30,4	37,0	32,6	29,3	35,8	<0,001
Sat <sub>v</sub> O <sub>2</sub> T4, мм рт. ст.	77,5	73,4	81,3	75,9	72,0	81,6	0,028
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> T5, мм рт. ст.	30,9	27,3	34,4	29,2	22,8	33,3	<0,001
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> T6, мм рт. ст.	32,0	29,2	35,6	31,5	28,3	35,0	0,015

Таблица 4.14. Температурный режим в группах со снижением rSO<sub>2</sub> менее 50% и без.

Показатель	Снижение rSO <sub>2</sub> ниже 50% на этапе T4						p
	нет			да			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
Температура центральная T4, °C	36,2	35,7	36,5	36,0	35,5	36,4	<0,001
Температура периферическая T4, °C	36,1	35,7	36,4	36,0	35,5	36,3	0,003
Температура периферическая T5, °C	36,3	36,0	36,6	36,2	35,8	36,5	0,006

#### 4.3.ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА.

Следующим этапом исследования выявили интраоперационные предикторы самого тяжелого из НО – инсульта. В таблице (Табл. 4.15) представлены все достоверные интраоперационные предикторы НО 1 типа, выявленные в нашем исследовании.

Таблица 4.15. Интраоперационные предикторы развития неврологических осложнений 1 типа.							
Показатель	НО 1 типа						
	нет			Да			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
ELWI T1, мл/кг	8	7	9	9	8	11	0,065
Sat <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T2, %	99,0	98,7	99,5	99,3	99,0	99,7	0,012
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T5, мм рт. ст.	273,0	221,0	316,0	340,0	329,0	346,0	0,004
Sat <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T5, %	99,3	98,8	99,7	99,8	98,9	99,8	0,055
Sat <sub>v</sub> O <sub>2</sub> 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

Итак, для НО 1 типа – инсульта значимыми предикторами явились более высокие показатели внесосудистой воды легких (ELWI) 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.

#### 4.4. ОБСУЖДЕНИЕ.

Данная глава является ключевой в представленной научной работе, так как именно она выявила позиции, которые являются интраоперационными факторами риска, на которые мы реально можем повлиять в своей клинической практике. При всей кажущейся простоте выявленных отклонений, они множественны и вкуче усугубляют патофизиологический процесс развития НО. Практически все выявленные интраоперационные предикторы НО легко поддаются коррекции, а также могут быть своевременно диагностированы. Вне нашей сферы влияния остаются лишь такие интимные процессы организма как ауторегуляция сосудистого тонуса и исходный функциональный резерв ГМ пациентов.

Исторически обсуждение причин развития НО после кардиохирургических операций в литературе начиналось с пагубного влияния ИК. Эта тема включала в себя множество негативных факторов ИК, таких как макро- и микроэмболизация,

воздушная и материальная, воздействие температурных режимов [Агеева М.В. и др., 2011] и длительности контакта клеток крови с искусственным контуром, что запускало целую цепь патологических каскадов, влиявших, в том числе, и на ГМ [Diegeler A. и др., 2000; Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015].

С течением времени и развитием хирургической техники, внедрением новых безопасных материалов сам факт влияния ИК стал менее значимым в развитии НО. Их количество снизилось, что особенно относится к НО 1 типа, но проблема осталась. В настоящее время существуют работы, в которых сам факт наличия ИК уже не относят к факторам риска развития НО, зафиксированы примерно одинаковые частоты развития НО и при операциях на работающем сердце [Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015]. Более того, при соблюдении всех правил деаэрации камер сердца при вскрытии его полостей, количество НО не увеличивается и при таких типах операций [Bolotin G. и др., 2014]. В нашей работе мы также не нашли зависимости частоты НО от типа проведенной кардиохирургической операции.

При этом в нашем исследовании фактор длительности ИК сохранил свою значимость с точки зрения развития послеоперационных НО, что подтверждается многочисленными литературными данными [Белов Ю.В., Катков А.И., Винокуров И.А., 2015].

Основными причинами, доказанными в многочисленных исследованиях и имеющих высокую доказательность, являются выраженная гемодилюция, гипокания и снижение церебральной оксигенации, причем последнее напрямую связано с двумя первыми причинами [Harilall Y. и др., 2014]. Наши данные еще раз подтвердили данную концепцию. Снижение ЦО является предиктором НО, но, в первую очередь, это снижение является побудительным сигналом к действию по устранению факторов, приводящих к снижению оксигенации ГМ. Именно поэтому мы считаем наличие церебрального мониторинга обязательным компонентом безопасности во время кардиохирургических вмешательств.

Все больше данных в литературе появляется о лучших результатах операций при выборе методики нормотермического ИК. Помимо снижения частоты коагулопатических эпизодов, отмечают также и положительное влияние нормотермии на послеоперационную церебральную функцию [Derkach D.N., Okamoto H., Takahashi S., 2000]. Наше исследование продемонстрировало

негативное влияние на ЦО даже минимального охлаждения, до цифр, формально относящихся к нормотермии.

Еще одной позицией, все меньше вызывающей споры в литературе, является излишне глубокая анестезия и, в первую очередь, высокие дозы наркотических анальгетиков [Silbert B.S. и др., 2006]. Еще 10-15 лет назад актуальной тематикой обсуждения были оптимальные методики активизации кардиохирургических больных, протективное действие продленной ИВЛ и анестезии на основе высоких доз наркотических анальгетиков [Dumas A. и др., 1999; Dowd N.P. и др., 2001]. В настоящее время методика ранней активизации доказала свои безусловные преимущества и принята в большинстве клиник мира. Однако и в рамках реализации данной методики возможно применение излишних доз анестетиков и даже гипнотиков, как показало наше исследование. На вопрос – где грань между излишним и достаточным обезболиванием ответом может явиться рутинное применение мониторинга глубины анестезии. В первую очередь, для защиты больного от излишней глубины анестезии [Parra V.M. и др., 2011].

Вопросы доставки и потребления кислорода к ГМ всегда являлись важным предметом дискуссии. В нашей работе мы затронули такие аспекты, как исходная кислородная задолженность и необходимость ее коррекции на предперфузионном этапе. В этой клинической ситуации целевыми являются показатели ЦО, а способы их увеличения зависят от выявленных отклонений. Коррекция ли это перфузионного давления, восполнение ли гиповолемии или оптимизация параметров ИВЛ, решается в каждой отдельной клинической ситуации. Согласно нашим данным, активная тактика по нормализации СИ в предперфузионный период улучшает результаты и снижает количество НО. При этом гипероксия сама по себе без нормализации доставки кислорода скорее является негативно влияющим на ГМ фактором, в том числе, и во время основного этапа операции. Все больше работ приводят свидетельства ненужности и вредности гипероксии, в том числе данные о том, что гипероксия увеличивает частоту послеоперационных делириев [Lopez M.G. и др., 2017].

В нашем исследовании одним из предикторов развития НО был определен повышенный уровень глюкозы. По методике исследования все пациенты получали коррекцию уровня глюкозы крови путем инфузии инсулина, а повышение гликемии в данной клинической ситуации может свидетельствовать о развитии

инсулинорезистентности. По данным литературы это ухудшает неврологический статус в послеоперационном периоде [Tang N. и др., 2017].

Отдельного внимания для обсуждения заслуживает влияние ИВЛ на состояние ГМ. Нам практически не удалось найти работ, посвященных данной тематике. Однако уже в 2011 году был описан так называемый перекрестный легочно-церебральный механизм, основанный на механически-индуцированном стрессе и стимуляции механорецепторов легких [Quilez M. и др., 2011]. Нужно отметить, что в литературе все больше внимания уделяют межорганному взаимодействию и возможному влиянию состояния одних органов на развитие и поддержание патологических процессов в органах из других систем организма. Появляются работы и о том, как состояние легочной ткани и режимы ИВЛ могут влиять на состояние ГМ, как с точки зрения терапевтического воздействия, так и со стороны негативного влияния [Schirmer-Mikalsen K. и др., 2016]. В главе 6 нашего исследования описано положительное влияние протективной ИВЛ на состояние когнитивной функции в послеоперационном периоде. В данной главе в качестве предикторов НО 1 и 2 типов были выявлены также такие аспекты как сниженный комплайнс легких и увеличение внесосудистой воды легких. Было выявлено высокодостоверное положительное влияние режима ИВЛ по давлению, приводящее к снижению количества НО. В любом случае, эта тематика в нашем исследовании носит лишь пилотный характер и может быть интересна для дальнейшего изучения.

Роль перфузионного давления в рамках профилактики НО широко обсуждается в литературе. Большая часть работ представляет результат о необходимости поддержания высокого перфузионного давления во время ИК [Siepe M. и др., 2011], однако оптимальным показателем является целый коридор допустимых значений, а в рамках этого коридора уровень давления, необходимый конкретному пациенту, всегда индивидуален. Роль ауторегуляции сосудов головного мозга у каждого пациента невозможно измерить, однако сохранение параметров ЦО в пределах нормы может являться определенной гарантией достаточности кровотока в ГМ. В любом случае, достигать увеличения перфузионного АД путем проведения гиперперфузии нежелательно, было доказано отрицательное влияние такого метода на состояние ГМ [Patel R.L. и др., 1993].

К вопросу необходимости снижения частоты трансфузий компонентов крови обращается все большее количество западных авторов [Doussau A. и др., 2014]. Именно с гемотрансфузиями связывают развитие многих осложнений в различных отраслях хирургии. Тем более актуальным становится данный вопрос в кардиохирургии, где исторически введение плазмы и эритромаcсы считалось чуть ли не протокольным назначением. Это происходило потому, что наличие нарушений свертывающей системы крови на заре кардиохирургии регистрировали практически у всех больных. В настоящее время, имея возможность оценить состояние всех звеньев процесса свертывания крови, необходимость переливания компонентов крови «вслепую» исчезла. Наши данные о том, что гемотрансфузии приводят к ухудшению результатов лечения и увеличению летальности нашли подтверждение в литературе [Landoni G. и др., 2011; Stone G.W. и др., 2012].

В заключение обсуждения хотелось бы еще раз подчеркнуть, что проведение профилактических мер на всех этапах лечебного процесса позволяет значительно снизить количество НО 1 и 2 типов. А актуальность этой задачи была подтверждена многочисленными работами, включая наше исследование, и не вызывает сомнения до настоящего времени, так как развитие послеоперационных НО в кардиохирургии приводит к увеличению длительности ИВЛ и пребывания в ОРИТ, что значительно ухудшает результаты лечения и увеличивает его стоимость.

#### **4.5. ВЫВОДЫ:**

- 1) Спектр выполненных кардиохирургических вмешательств, наличие ИК и операции на «открытом сердце» значимо не влияет на количество послеоперационных НО 1 и 2 типов.
- 2) При выполнении операций с ИК увеличение его длительности приводит к развитию большего количества НО.
- 3) Развитие НО 1 и 2 типов увеличивает длительность ИВЛ и пребывание в ОРИТ.
- 4) На количество послеоперационных НО влияет исходная сердечная недостаточность, которая выражается в исходном снижении СИ, АД, увеличению ВСВЛ. Своевременная коррекция кислородной задолженности и доставки  $O_2$  в предперфузионный период уменьшает количество НО 1 и 2 типов. При этом гипероксия не является лечебной мерой и приводит к увеличению НО.

- 5) Предикторами НО является снижение комплайенса легких, а проведение ИВЛ по методике с контролем по давлению улучшает результаты лечения.
- 6) Повышенный или трудно поддающийся коррекции путем инфузии инсулина уровень глюкозы может свидетельствовать о развитии инсулинорезистентности, что ухудшает неврологический статус в послеоперационном периоде.
- 7) Основными предикторами развития НО являются гемодилюция во время ИК с уровнем гемоглобина менее 90 г/л, гипокапния, гипотермия, излишняя глубина анестезии с соответствующими более высокими дозами наркотических анальгетиков и гипнотиков.
- 8) Рутинное применение препаратов крови приводит к увеличению частоты НО. Оптимальным с точки зрения влияния на функцию ГМ является ранее заготовленная аутокровь или полный отказ без абсолютных показаний для применения компонентов крови в кардиохирургии.
- 9) Снижение  $rSO_2$  ниже 50% является достоверным предиктором развития НО. Предикторы развития НО и снижения ЦО являются практически идентичными, а мероприятия по поддержанию ЦО в пределах нормы являются наиболее эффективной профилактической мерой по предотвращению развития НО.

# ГЛАВА V. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.

## 5.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ.

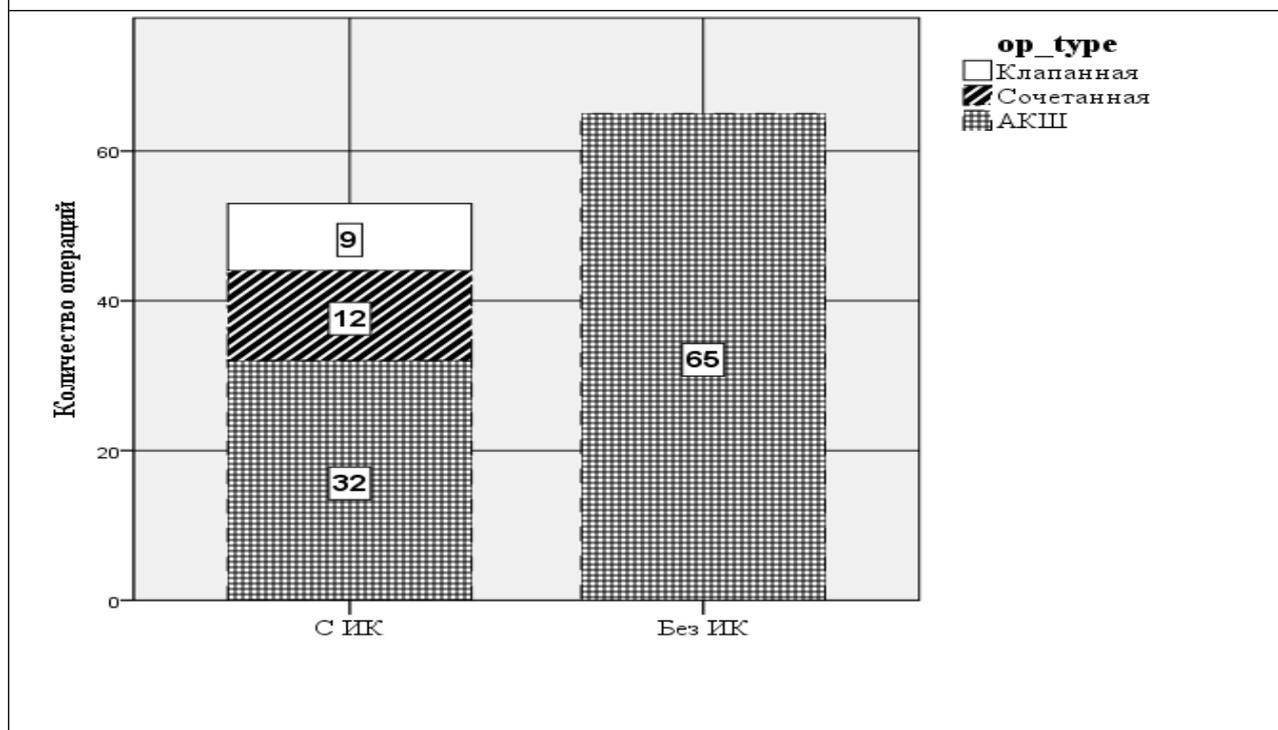
Одним из этапов работы явилось проведение отдельного проспективного исследования, посвященное изучению проблемы малых неврологических осложнений после кардиохирургических вмешательств или так называемой послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). В задачи исследования входили оценка динамики когнитивного 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]. При этом, по многочисленным литературным данным, частота ПОКД после кардиохирургических операций является огромной, а 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]. По данным ряда авторов ПОКД развивается у 40%-90%. Когнитивные нарушения сохраняются в 10-35% через 6 недель после операции, у 15% через год, в некоторых случаях когнитивные нарушения сохраняются до 5 лет после операции [Newman M.F. и др., 2001; Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010].

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, изменения психомоторной деятельности, нарушения 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. и др., 2005; Иванов С.В., 2005; Fudickar A. и др., 2011].

Обследовали 118 пациентов (97 мужчин и 21 женщина) в возрасте 59 (54; 65) лет, функциональный класс по Euroscore 3 (2; 4), перенесших кардиохирургические вмешательства - аортокоронарное шунтирование (АКШ) без ИК – 65 (55%), с ИК – 53 (45%) (длительность ИК 75 (62,5; 93) мин, ишемии миокарда 49 (41; 76) мин). В условиях ИК 32 (60,4%) пациентам выполнили АКШ, 9 (17%) - протезирование клапанов сердца и 12 (22,6%) сочетанные оперативные вмешательства. На рисунке (Рис. 5.1) представлена структура операций.

Рисунок 5.1. Структура операций.

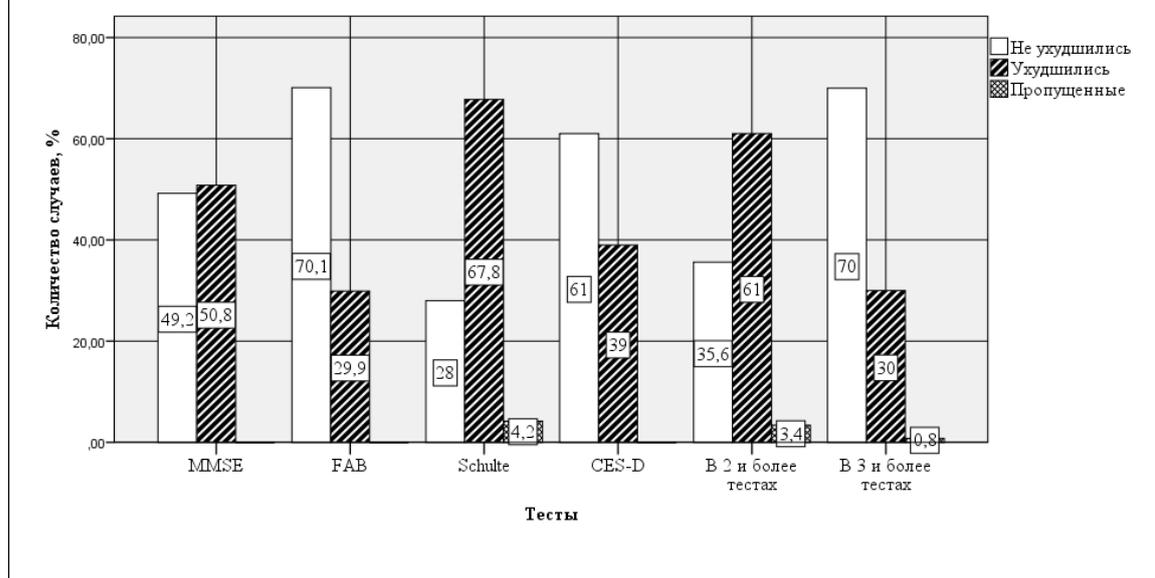


## 5.2. МЕТОДИКИ И АНАЛИЗ ДАННЫХ ТЕСТИРОВАНИЯ.

Всем пациентам было проведено тестирование нейрокогнитивных функций за сутки до операции, а затем на 2-3-и сутки после операции. Тестирование проводили при помощи тестов 1) «Краткая шкала оценки психического статуса» (Mini Mental State Examination - MMSE) [Molloy D.W., Standish T.I., 1997], 2) теста Шульте (Schulte tables) [Кулешова Л.Н., 2003], 3) теста госпитальной шкалы тревоги и депрессии (CES-D) [Eaton W. и др., 2004], 4) теста «Батарея лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery – FAB) [Dubois B. и др., 2000].

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 более чем на 10%. Также выделили больных, у которых ухудшились результаты более чем 2-х тестов и более чем 3-х тестов. Результаты количественного анализа представлены на рисунке (Рис. 5.2). Отмечали количество пропущенных тестов, что происходило, в первую очередь, при отказе больных от прохождения повторного тестирования.

Рисунок 5.2. Сравнительная оценка результатов тестирования в динамике после операции.



### 5.3. АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ УХУДШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.

При проведении **предикторного** анализа изучили и сравнили в группах с ухудшением результатов тестирований в послеоперационном периоде и без ухудшения следующие показатели: паспортные и антропометрические данные, тяжесть состояния пациентов согласно шкале EuroSCORE, спектр основной патологии, дооперационные данные лабораторного обследования, результаты предоперационного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, исходные показатели ЭХО-КГ, интраоперационно – показатели мониторинга глубины анестезии, полученные посредством измерения BIS, данные интраоперационного неинвазивного билатерального мониторинга оксигенации

кортикального отдела ГМ в режиме реального времени, интраоперационные параметры гемодинамики, показатели кислотно-основного состояния и газов крови (артериальной и венозной), параметры ИВЛ, частоту назначения и дозы симпатомиметиков, вазопрессоров, дозы фентанила, ингаляционных анестетиков, температуру тела (центральную и периферическую). Данные анализировали на этапах начала оперативного вмешательства, после введения гепарина, в течение ИК (5, 30, 60 мин ИК), после введения протамина (Т1, Т2, Т3, Т4, Т5, Т6 соответственно). Также анализировали основные клинические показатели периоперационного периода (длительность ИВЛ, госпитализации в отделении реанимации, летальность) и виды выполненных оперативных вмешательств.

Первым этапом проанализировали результаты теста MMSE, которые ухудшились у половины пациентов в послеоперационном периоде (Рис. 5.2). При проведении предикторного анализа выявили, что ухудшение когнитивных функций пациентов были ассоциированы с большей исходной тяжестью больных по шкале EuroSCORE, разницей в КОС (рН у пациентов с послеоперационным ухудшением был выше при меньших значениях PaCO<sub>2</sub> на различных этапах оперативного вмешательства), а также с большей глубиной анестезии и меньшим АД ср. в постперфузионном периоде (Табл. 5.1).

Таблица 5.1. Предикторы ухудшения результатов теста MMSE после операции.					
Показатель	Без ухудшения (n=58)		С ухудшением (n=60)		p
	М	25; 75%	М	25; 75%	
EuroSCORE, балл	3	2; 3	3	2; 5	0,034
BIS T2	43	38,0; 46,0	39	31,5; 44,5	0,023
BIS T6	44	39; 48	42	37; 45	0,049
АД ср. Т6, мм рт. ст.	76	70; 83	71	65,5; 80,5	0,049
рН Т2	7,42	7,40; 7,46	7,44	7,41; 7,48	0,031
PaCO <sub>2</sub> Т1, мм рт. ст.	35,3	32,0; 38,0	33,5	29,8; 36,3	0,039
PaCO <sub>2</sub> Т6, мм рт. ст.	33,8	31; 37,7	34	27,8; 37	0,733

**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 к ним относится исходно сниженная контрактильность сердца и достоверно более низкие показатели церебральной оксигенации, как в абсолютных значениях, так и максимального ее снижения относительно исходных показателей в процентах (Табл. 5.2), то есть были выявлены причины, сходные с таковыми при развитии более грубой неврологической дисфункции [Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В., 2012].

Таблица 5.2. Предикторы ухудшения теста FAB после операции.					
Показатель	Без ухудшения (n=82)		С ухудшением (n=35)		p
	М	25; 75	М	25; 75	
ФИЛЖ, %	59,5	48,0; 66,0	50,5	43,5; 60,0	0,028
rSO <sub>2</sub> ср. Т6, %	60,5	56,0; 69,0	54,5	52,0; 62,0	0,017
Максимальное снижение rSO <sub>2</sub> за время операции, %	15,71	9,43; 25,71	23,15	16,67; 27,78	0,034

При анализе категориальных данных выявили, что у пациентов без ухудшения результатов теста достоверно 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 ухудшившимися и не ухудшившимися больными были параметры ИВЛ в течение операции. Достоверные отличия в дыхательном объеме/килограмм (ДО/кг), при пересчете на идеальную массу тела (ИдМТ) 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.

Также достоверно отличался уровень гликемии в течение ИК, который был выше в группе больных с послеоперационным ухудшением когнитивных функций (Табл. 5.3). У этих больных также в течение операции регистрировали значимо большую степень снижения  $rSO_2$  относительно исходных показателей.

НО 1 и 2 типов	Без ухудшения (n=33)		С ухудшением (n=80)		p
	М	25; 75	М	25; 75	
ДО T1, мл	600	475; 675	650	572; 750	0,001
ДО/кг T1, мл/кг	7,018	6,586; 7,529	7,954	7,118; 8,477	0,033
ДО/ИдМТ T1, мл/кг	8,44	7,09; 9,82	9,84	8,91; 10,93	0,001
ЧДД T1, мин <sup>-1</sup>	12	11; 15	12	10; 13,5	0,025
ДО T2, мл	600	487,5; 640	650	525; 715,5	0,001
ДО/ИдМТ T2, мл/кг	8,08	6,96; 9,13	9,47	8,67; 10,22	0,001
ДО T6, мл	600	475; 675	632,5	550; 750	0,006
ДО/ИдМТ T6, мл/кг	8,70	7,29; 10,10	9,85	8,79; 10,89	0,009
Глюкоза T4, ммоль/л	6,6	6,2; 7,5	7,75	6,7; 8,3	0,029
Максимальное снижение $rSO_2$ ср. за время операции, %	9,85	4,49; 17,62	19,40	13,59; 26,83	0,012

При более подробном анализе теста Шульте оценивают и такие показатели как степень вработываемости в поставленную задачу и психическая устойчивость при ее выполнении. Нами были выделены подгруппы с ухудшением этих параметров и без него, был выполнен дополнительный предикторный анализ, представленный в таблицах (Табл. 5.4, 5.5). В таблицах представлены факторы, достоверно ухудшающие вработываемость и психическую устойчивость пациентов после перенесенных кардиохирургических вмешательств.

Таблица 5.4. Предикторы ухудшения некоторых результатов анализа теста Шульца после операции.

Врабатываемость А.Ю.Козыревой	Без ухудшения (n=33)		С ухудшением (n=80)		p
	М	25; 75	М	25; 75	
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T2, мм рт. ст.	194,7 5	171,85; 222,55	162,8	134,75; 200,8	0,032
Лактат T2, ммоль/л	0,94	0,755; 1,205	1,090	0,950; 1,285	0,032
P <sub>v</sub> CO <sub>2</sub> T2, мм рт. ст.	42,95	40,30; 45,80	40,20	37,80; 44,00	0,018
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> T6, мм рт. ст.	35,70	32,70; 39,20	32,50	30,50; 35,50	0,029
Допамин T6, мкг/кг/мин	4,25	3,50; 5,00	5,00	4,00; 5,00	0,044
Адреналин T6, мкг/кг/мин	0	0; 0	0	0; 0,025	0,034
Норадреналин T6, мкг/кг/мин	0,01	0; 0,05	0	0; 0	0,005

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 (Рис. 5.2). При анализе параметров интраоперационного периода (Табл. 5.6) были выявлены многочисленные достоверные отличия между группами с усилением депрессии в послеоперационном периоде и без такового. Также как и при анализе результатов теста Шульца, было выявлено значимое влияние параметров ИВЛ, негативное влияние высоких ДО/кг 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.

Таблица 5.5. Предикторы ухудшения некоторых результатов анализа теста Шульца после операции – продолжение.

Психическая устойчивость А.Ю.Козыревой	по	Без ухудшения (n=33)		С ухудшением (n=80)		p
		М	25; 75	М	25; 75	
Глюкоза T0, ммоль/л		5,7	5,2; 6,2	6,2	5,7; 7,1	0,018
Нб T1, г/л		133	130; 141,5	129,5	122; 136	0,018
Нт T1, %		39	38; 41	38	36; 40	0,036
pH T1		7,44	7,415; 7,47	7,42	7,40; 7,45	0,045
Допамин T1, мкг/кг/мин		2	0; 2	2	0; 3	0,034
Нб T2, г/л		133	123; 140	123	118,5; 133,5	0,017
Нт T2, %		39	36; 41	36	35; 39,5	0,044
Нб T4, г/л		103	93,5; 107	92	88; 98	0,014
Нт T4, %		30	28; 31	27	26; 29	0,019
Температура периферическая T6, °C		36,55	36,35; 36,7	35,95	35,6; 36,3	0,016
Sat <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T6, %		98,8	98,2; 99,0	98,1	97,8; 98,7	0,016

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 (ВЕ и СИ на начальных этапах), также были значимы для ухудшения послеоперационных результатов. Достоверно отличалось в группах и длительность ИК, которая в группе послеоперационных «депрессивных» больных была значимо больше.

Таблица 5.6. Предикторы ухудшения теста CES-D после операции.

Показатель	Без ухудшения (n=72)		С ухудшением (n=46)		p
	М	25; 75	М	25; 75	
Время ИК, мин	66,5	59,5; 58,5	78	70; 106,5	0,045
ДО/кг T1, мл/кг	6,95	6,16; 7,99	7,63	7,06; 8,13	0,026
ЧДД T1, мин <sup>-1</sup>	12,5	10; 15	12	10; 14	0,045
Нь T1, г/л	133	128; 142	131	122; 137	0,047
BE T1, ммоль/л	-1	-2,3; -0,15	-2	-3; -1,1	0,036
BIS T2	42	38; 47	40	29,5; 44	0,030
ДО/кг T2, мл/кг	6,79	6,06; 7,08	7,53	6,55; 8,00	0,041
ЧДД T2, мин <sup>-1</sup>	13	11; 15	12	10; 14	0,031
СИ T2, л/мин*м <sup>2</sup>	2,5	2,24; 2,94	1,8	1,6; 2,1	0,008
BE T1, ммоль/л	-1,3	-2,5; 0,6	-2,1	-3; -1,1	0,048
rSO <sub>2</sub> T5, %	67,5	60; 74	53	48,5; 54	0,014
ЧДД T6, мин <sup>-1</sup>	13	11,5; 14,5	12	10; 13	0,014
ДО/кг T6, мл/кг	6,87	6,22; 8,14	7,82	6,78; 8,45	0,014
DO <sub>2</sub> T2, мл/мин*м <sup>2</sup>	441,42	349,00; 514,88	260,57	257,38; 357,94	0,005

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

### **5.3.1 Анализ предикторов ухудшения результатов двух и более тестов в послеоперационном периоде.**

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%, Рис. 5.2) обследованных пациентов.

Различия в параметрах ИВЛ оказались достоверными и для пациентов с ухудшением двух и более тестов (Табл. 5.7). Так, на всех этапах оперативного вмешательства ДО в пересчете на ИМТ оказалось выше у больных с послеоперационным ухудшением когнитивной функции. У этих же больных выявили большие показатели давлений в дыхательных путях – давления плато и пикового.

Таблица 5.7. Предикторы ухудшения 2 и более тестов после операции.					
Показатель	Без ухудшения (n=42)		С ухудшением (n=72)		p
	М	25; 75	М	25; 75	
ЧСС T1, мин <sup>-1</sup>	64,5	67; 70	68	62; 77	0,014
СИ T2, л/мин*м <sup>2</sup>	2,50	2,28; 2,87	1,91	1,60; 2,50	0,026
DO <sub>2</sub> T2, мл/мин*м <sup>2</sup>	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 <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T5, мм рт. ст.	256,80	251,90; 326,10	233,25	179,60; 274,00	0,029
P <sub>v</sub> CO <sub>2</sub> 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 rSO <sub>2</sub> за время операции, %	11,69	4,29; 17,91	20,86	13,89; 26,98	0,006

Негативно в своем влиянии на функцию ЦНС проявило себя и наличие исходной недостаточности кровообращения, выразившееся в снижении СИ, несмотря на большую исходную ЧСС и снижении доставки O<sub>2</sub>. При этом назначение Допамин 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. Задолженность кровообращения, манифестировавшаяся после основного этапа операции, в группе с ухудшением НКФ проявилось более низким уровнем дефицита оснований и увеличением лактата. Доза Десфлюрана в группе без ухудшения НКФ была достоверно выше,

при этом разницы в уровне глубины анестезии не наблюдали. Выявили, что максимальный процент снижения уровня ЦО относительно исходных показателей, выявленный на любом этапе операции, был значительно больше в группе больных с послеоперационным ухудшением НКФ.

Показатель	Без ухудшения (n=82)		С ухудшением (n=35)		p
	М	25; 75	М	25; 75	
ПДКВ Т1, мбар	7	6; 7	6	5; 7	0,033
BIS T2	42	38; 47	39,5	30,5; 43,0	0,032
Р <sub>а</sub> O <sub>2</sub> T5, мм рт. ст.	262,2	240,25; 309,6	214,7	254,85	0,029
ЧДД мин <sup>-1</sup>	12	12; 14	11	10; 14	0,025
Добутамин Т6, мкг/кг/мин	0	0; 0	1	0; 3	0,036
ДО/ИМТ Т1, мл/кг	9,15	8,01; 10,39	10,04	9,09; 11,11	0,035
ДО/ИМТ Т2, мл/кг	9,04	7,64; 9,85	9,64	8,70; 10,70	0,035
ДО/ИМТ Т6, мл/кг	9,48	8,01; 10,43	10,07	8,79; 11,27	0,061

При анализе категориальных данных выявили, что пациентам с ухудшением результатов двух и более тестов достоверно чаще выполняли операции на открытом сердце (p=0,040).

При анализе данных периоперационного периода пациентов, у которых в послеоперационном периоде ухудшились показатели большинства тестов, выявили подтверждение предыдущих данных – также значимыми были параметры ИВЛ с негативным влиянием высоких ДО без достоверной разницы в минутном дыхательном объеме (МОД) и более низкого положительного давления конца выдоха (ПДКВ). В группе с ухудшением НКФ также была отмечена большая глубина анестезии и меньшие значения насыщения кислородом во время ИК (Табл. 5.8).

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

Таблица 5.9. Предикторы ухудшения НКФ по группам.									
Группы предикторов ухудшения	Параметры	MMSE	FAB	Таблицы Шульте	1		CES-D	2 и более теста	3 и более теста
					врабатываемость	устойчивость			
Исходное состояние	Euroscore	+							
	ФИЛЖ %		+						
Параметры ИВЛ и газы крови	PaCO <sub>2</sub> ↓	+			+				
	PaO <sub>2</sub> ↑				+	+		+	+
	ДО/ИМТ↑			+			+	+	+
	ПДКВ↓								+
	P <sub>пиковое</sub> ↑							+	
Параметры ГД, КЩС и КТФК	АД ср↓	+							
	ЧСС↑							+	
	pH↓					+		+	
	СИ↓						+	+	
	DO <sub>2</sub> ↓						+	+	
	BE↓						+	+	
	Lac↑					+		+	
Данные церебрального мониторинга	BIS↓	+					+		+
	rSO <sub>2</sub> , %↓		+				+		
	% снижения rSO <sub>2</sub> относительно этапа T1↑		+	+				+	
Лабораторные показатели	Глюкоза↑			+		+			
	Hb, г/л					+	+		
Длительность ИК	↑						+		
Допамин, дозировка	↓				+	+		+	+

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 (глубина анестезии и церебральная оксиметрия) и некоторые лабораторные показатели. Возможность воздействовать 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 несколько раз, и мы бы хотели выделить их отдельно, как наиболее информативные (Табл. 5.9).

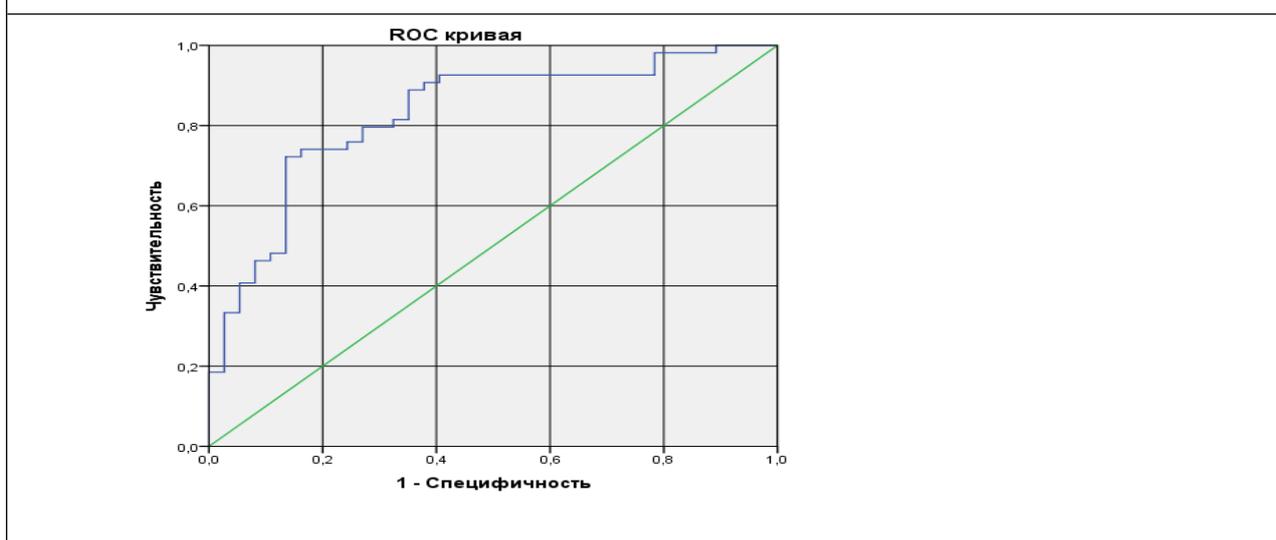
### 5.3.2. Регрессионный анализ.

В качестве бинарной зависимой переменной при проведении регрессионного анализа было выбрано наличие ухудшения результатов в двух и более тестах, как наиболее информативной модели. Отбор независимых переменных для включения в модель проводился на основании оценки статистической значимости различий для всех периоперационных параметров в группах с ухудшением в двух и более тестах и без него (уровень значимости  $p < 0,1$ ), а также изучения характера и силы взаимосвязи между этими параметрами. 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 когнитивных 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:

$$g(x) = - 8,89 + 0,236 * \text{EuroSCORE} + 0,289 * \text{ДО/ИдМТ} - 0,502 * \text{Допамин до ИК} + 0,213 * \text{P}_{\text{плато до ИК}} - 0,07 * \text{BIS после ИК} + 1,024 * \text{Лактат после ИК}.$$

Рисунок 5.3. ROC-кривая для предсказанной вероятности развития НКД.



Площадь под ROC кривой составила 0,829 (ДИ: 0,742 -0,916) (Рис. 5.3).

Невысокая предсказательная способность полученного уравнения бинарной логистической регрессии связана, на наш взгляд, с недостаточным количеством наблюдений и наличием пропущенных значений. Данное уравнение было использовано для обозначения спектра параметров, влияющих на развитие послеоперационной ПОКД.

#### **5.4. ОБСУЖДЕНИЕ.**

ПОКД относится к особой разновидности осложнений после хирургических вмешательств. Формально не являясь «осложнением», так часто не приводит к необходимости применения дополнительных препаратов, не всегда удлиняет период пребывания в ОРИТ и в профильных отделениях, не увеличивает стоимость лечения и даже часто не приводит к ощутимому дискомфорту пациентов, ПОКД в любом случае связано с медицинским воздействием и разворачивается на поле высшей нервной деятельности [Selnes O.A. и др., 2001]. Более того, существуют данные о том, что ПОКД может служить пусковым моментом дальнейшего прогрессирующего ухудшения состояния ГМ, за счет развития нейродегенеративных заболеваний в более отдаленном послеоперационном периоде, особенно, у пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к такому виду заболеваний [Tardiff В.Е. и др., 1997; Evered L.A. и др., 2016].

Рутинным отношением медицинских работников к жалобам больного на появление ПОКД (ухудшение памяти, бессонница, депрессия и т.д.) является игнорирование и попытки объяснить больному его ощущения как норму после перенесенного наркоза. В реальности НКФ, особенно после кардиохирургических вмешательств, имеет сложную этиологию [Culley D.J., Crosby G., 2016], в структуре которой влияние ИК, в первую очередь за счет смены типа кровотока и гемодилуции, возможность относительной гипоперфузии ГМ, микроэмболизации, развитие СВР, интерстициального отека ГМ, наличие острой сердечной недостаточности в той или иной степени выраженности, и влияние анестезиологических методик. Именно методик, так как влияние на ГМ могут оказывать и состав, и дозы, и способы назначения анестетических препаратов.

Для полноценной диагностики ПОКД требуется применение дополнительных методов, в первую очередь, проведения нейрокогнитивного тестирования. Существуют работы, в которых определялась информативность и

применимость различных тестов для послеоперационной оценки нейрокогнитивного статуса [Бокерия Л.А. и др., 2011]. По данным литературы, при помощи тестов можно исследовать такие составляющие когнитивного статуса как вербальная и невербальная память, зрительно-пространственный синтез, психомоторная скорость, моторная ловкость, внимание и концентрация, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация.

В задачи нашего исследования входила скрининговая оценка нейрокогнитивного статуса больных и его послеоперационной динамики. Выполненные нами тесты охватывали все основные сферы психической деятельности, включая оценку тревожно-депрессивной настроенности.

В основном после операций кардиохирургического профиля исследователи регистрировали снижение вербальной и невербальной памяти. Для некоторых больных был характерен дефицит зрительно-пространственного конструирования, а у пожилых пациентов после АКШ имело место послеоперационное замедление психомоторной скорости. Более того, в некоторых исследованиях были выявлены специфичные тесты к конкретным вариантам изменения функции ГМ, например, к степени выраженности интраоперационной эмболизации правого полушария головного мозга у пациентов в возрасте моложе 60 лет - тест зрительной памяти Бентона (Benton visual retention test) [Bokeriia L.A. и др., 2007].

Было также установлено, что цифровые тесты являются оптимальными и наиболее приемлемыми для анализа нейрокогнитивной функции и ее динамики в клинических условиях. Напротив, тест FAB, например, больше предназначен для выявления грубой нейрокогнитивной дисфункции, в том числе, лобной симптоматики у пациентов различного профиля [Бокерия Л.А. и др., 2011].

При системном анализе факторов было выявлено, что показатели, которые на первый взгляд, могли быть очевидной причиной ПОКД, проявили свою значимость лишь в отдельных тестах. Такие показатели как тяжесть больных по шкале EuroSCORE, исходно сниженная контрактильность сердца, длительность ИК и даже категориальный фактор – интраоперационное открытие полостей сердца – явились предикторами ухудшения НКФ в единичных тестах. Величина перфузионного АД также не продемонстрировала достоверных отличий в нашем исследовании. Нужно отметить, что данный показатель манифестирует свое

влияние на ГМ только при значимом выходе из коридора нормальных значений или при выраженном нарушении ауторегуляции сосудов ГМ [Караваев Б.И., Кожевников В.А., Селютин М.Ю. и соавт., 2002; Burkhart C.S. и др., 2011].

Напротив, наиболее значимыми при комплексной оценке НКФ явились данные церебрального мониторинга. Это еще раз явилось подтверждением значимости и необходимости постоянного данного вида мониторинга во время кардиохирургических вмешательств. Наиболее значимыми предикторами ПОКД в при анализе различных тестов явились данные, как глубины анестезии, так и показатели церебральной оксигенации. В последние годы появляется все больше данных о том, что излишняя глубокая анестезия обладает губительным действием на функцию ГМ, приводя к апоптозу его клеток. Эти данные были подтверждены неоднократно в клинических исследованиях, где было продемонстрировано, что глубокая анестезия увеличивает ПОКД и негативно влияет на летальность в различных отраслях хирургии. Полученные данные настолько очевидны, что на международных конгрессах были внесены предложения об увеличении нормы значений нижней границы BIS [Chan M.T. V и др., 2013; Brown C.H. и др., 2014].

Полученные результаты еще раз подтвердили доказанную ранее значимость ЦО в прогнозировании НО при кардиохирургических вмешательствах. Достоверное влияние как абсолютного снижения ЦО ниже нормальных значений, так и значимого снижения относительно исходных показателей на развитие ПОКД было продемонстрировано и в настоящем исследовании [Murkin J.M. и др., 2007; Zheng F. и др., 2013].

Несколько неожиданными при проведении анализа по выявлению предикторов ПОКД явились значимые отличия в параметрах ИВЛ, которые оказались высоко достоверными на всех этапах операции и при анализе большинства тестов. При обобщении всех отличий необходимо выделить величину ДО, которая была значимо выше у пациентов с ПОКД, оставаясь при этом в пределах общепринятых значений. При пересчете на реальный вес больного эта разница теряла свою достоверность на некоторых этапах, однако вырастала в разы при перерасчете соотношения на ИМТ больного. Данный подход представляется полезным в клинической практике, так как именно ИМТ более реально отражает объем грудной клетки больного. Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что значимым оказался именно ДО (ДО/ИМТ), а не эффекты гипервентиляции и гипокапнии,

которых зарегистрировано не было. Положительное влияние на сохранение НКФ продемонстрировал и более высокий уровень ПДКВ. МОД достоверно не отличался, он был компенсирован ЧДД при меньшем ДО, при данном подходе также достигался эффект снижения еще одного негативного предиктора – пикового давления и давления плато в дыхательных путях.

То есть на основании наших данных мы можем сделать вывод о том, что параметры ИВЛ, наиболее безопасные для сохранения НКФ, более приближены к методике протективной вентиляции легких (Lung-protective ventilation), рекомендованной для защиты легочной ткани при ИВЛ [Serpa N., Nagtzaam L., Schultz M., 2014]. С чем может быть связано негативное влияние ИВЛ на НКФ? Предположительно возможны несколько механизмов, ответственные за подобное влияние ИВЛ на функцию ГМ.

В немногочисленных экспериментальных работах было доказано, что негативное влияние на мозг оказывает и сама по себе ИВЛ, и, особенно, использование высоких ДО [Quilez M. и др., 2011]. Это достаточно недавно выявленный перекрестный легочно-церебральный механизм, основанный на механически-индуцированном стрессе и стимуляции механорецепторов легких [Quilez M. и др., 2011]. Было установлено, что при ИВЛ высокими ДО происходит активация ГМ, что подтверждается увеличением уровня маркера активации нейрональных клеток, продукта гена немедленного ответа – белка c-fos в мозге [Bullitt E., 1990]. Значительная роль гиперэкспрессии генов раннего реагирования c-fos отмечена в развитии апоптоза и некроза нейрональных клеток [Беленичев И.Ф. и др., 2008]. Остается не до конца выясненным, какие сигнальные пути несут ответственность за интеракцию мозговой и легочной ткани. Считается, что данное взаимодействие обеспечивается за счет протеинов-активаторов и регуляторной функции таких семейств протеинов как Jun и Fos [Gharib S.A. и др., 2009; Quilez M. и др., 2011].

Известно, что ИВЛ вызывает активацию как локальной, так и системной СВР в первую очередь, за счет выделения TNF- $\alpha$ , а выраженность ее зависит от степени травматизации и растяжения альвеол [Gharib S.A. и др., 2009]. Медиаторы воспаления, попадая в кровоток, изменяют проницаемость ГЭБ и попадают в мозг [Gonzalvo R. и др., 2007].

В свою очередь, существуют работы о значимой роли в развитии ПОКД механизмов СВР [Шевченко Ю.Л. и др., 2009]. Воспаление, вызванное хирургической травмой и гиперстимуляцией механорецепторов легких может также ухудшить НКФ, что имеет некие общие патогенетические процессы с болезнью Альцгеймера [Wan Y. и др., 2010]. В патогенез ПОКД могут быть вовлечены такие вещества как амилоид  $\beta$ , IL-1, аполипопротеин E4, P-селектин и СРБ [Cai Y. и др., 2012].

Негативное влияние периоперационной ГГ, как и необходимость ее коррекции, в настоящее время не вызывает сомнений. ГГ отрицательно влияет на функцию всех органов и систем и на результаты лечения [Doenst T. и др., 2005; Marcovecchio M.L., Chiarelli F., 2012]. Существуют также клинические и экспериментальные исследования о негативном влиянии гипергликемии на неврологический статус. ГГ увеличивает субстрат анаэробного метаболизма при ишемии, что усиливает ацидоз и приводит к дисбалансу внутриклеточного гомеостаза. Развивается дисбаланс гликолиза, синтеза белка, гомеостаза ионов, функции нейротрансмиттеров, ферментов, свободнорадикального окисления, транспорта глутамината, что, в свою очередь, усиливает повреждение ГМ [Lennmyr F. и др., 2010; Zhang W.-F. и др., 2012]. В многочисленных исследованиях была показана связь гипергликемии во время операций с ИК и НО [Кнарік Р. и др., 2009; Leibowitz G. и др., 2010; Murkin J.M. и др., 2011].

Ранее было доказано, что интраоперационная анемия на фоне избыточной гемодилюции во время ИК является предиктором снижения ЦО и развития послеоперационных НО [Kulier A. и др., 2007]. Уровень гемоглобина является одной из детерминант КТФК, которая особенно страдает в условиях сниженного СИ или при его изолированном уменьшении. Оба эти показателя в нашем исследовании также продемонстрировали свою предикторную значимость для развития ПОКД. Назначение допамина до ИК в необходимой для коррекции СИ дозе проявило себя положительным фактором в своем влиянии на когнитивный статус.

Несмотря на доказанное негативное влияние анемии на функцию ГМ, переливание аутологичной крови продемонстрировало отрицательный результат. В нашем исследовании не было пациентов, которым вводили донорскую ЭРМ, переливали только ранее заготовленную аутоЭРМ. Известно, что применение

донорской ЭРМ приводит к ухудшению результатов лечения и 30-дневной летальности [Koch C.G. и др., 2008], однако аналогичных данных о применении аутологичной крови нет. Теоретически можно предположить, что аутокровь, также как и обычная донорская кровь, при хранении приобретает такие негативные черты как микроагрегация, активация лейкоцитов, которые в дальнейшем явятся источником СВР, изменение осмотической резистентности эритроцитов и т.д. и именно поэтому демонстрирует отрицательное влияние на функцию некоторых органов. Возможен еще один механизм воздействия на ГМ – посредством анемизации больных, которым заготавливали аутокровь в непосредственном предоперационном периоде, вызывая при этом снижение уровня гемоглобина, с которым пациенты и переживали основной этап операции.

Состав анестезиологических препаратов при проведении анестезии значительно влияет на НКФ. Помимо различного влияния на ГД и выраженность постмедикации, некоторые препараты обладают и органопротективным и, в том числе, нейропротективным действием. К таким препаратам относят в первую очередь современные ингаляционные анестетики. Эта группа препаратов также обладает такими признаками как управляемость и быстрое прекращение действия. В задачи нашего исследования не входило выявление нейротоксичности различных анестетиков и методик анестезии. При этом одним из результатов явилось достоверное положительное влияние на НКФ большей дозы Десфлюрана. Такой закономерности при назначении Севофлюрана выявлено не было. Нам также удалось найти описанные в литературе подобные данные, подтверждающие, что восстановление НКФ быстрее происходит при анестезии Десфлюраном. Однако эти работы относились к первым послеоперационным минутам и часам, а наше исследование было проведено на 2-3-и послеоперационные сутки, что подтверждает и более длительное положительное влияние Десфлюрана на НКФ, что, возможно, связано и с его более мягким влиянием на ГД, и с более быстрым прекращением его анестетического действия [Bilotta F. и др., 2009].

Еще одним препаратом с описанными органопротективными эффектами является дексмететомидин. В многочисленных экспериментальных работах было установлено его положительное влияние на функцию и жизнеспособность нейронов, а также выраженность неврологического дефицита после перенесенных критических состояний [Ma D. и др., 2004; Sato K. и др., 2010]. Нейропротекторные

свойства препарата в том числе послужили основанием для рекомендации применения препарата в качестве адьюванта анестезиологического пособия в различных отраслях хирургии [Ma D. и др., 2004; Sato K. и др., 2010]. Наше исследование также продемонстрировало положительное влияние препарата на НКФ.

В заключение хотелось бы отметить, что, безусловно, причины ПОКД многофакторны и включают в себя и очевидные предрасполагающие состояния, такие как снижение доставки кислорода к ГМ [Медведева Л.А., Еременко А.А., 2015] и имеющие сложные этиологические взаимосвязи, такие как влияние на развитие ПОКД параметров ИВЛ. В любом случае спектр этих причин понятен и чаще всего может поддаваться терапевтическому воздействию. Являются ли мероприятия, направленные на уменьшение ПОКД мероприятиями по предотвращению НО? Мы бы хотели еще раз подчеркнуть, что, учитывая общность предикторов НО и ПОКД, безусловно, являются [Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., 2012]. Клиницисты должны помнить об опасности развития различных видов НО и предпринимать все возможные действия для обеспечения их профилактики.

## **5.5. ВЫВОДЫ.**

В заключении главы хотелось бы выделить основные закономерности возможной профилактики ПОКД на основании выявленных предикторов ее развития:

- 1) Различная степень ухудшения НКФ в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств, независимо от наличия ИК характерна для 30-70% пациентов.
- 2) Наиболее значимыми предикторами ухудшения НКФ в послеоперационном периоде являются большая глубина анестезии и значимое интраоперационное снижение показателей ЦО относительно исхода.
- 3) Выявлено влияние параметров ИВЛ на послеоперационную НКФ, особенно негативным является применение больших ДО.
- 4) Наличие исходной недостаточности кровообращения и снижение КТФК без своевременной интраоперационной коррекции, а также интраоперационная ГГ ухудшают НКФ в послеоперационном периоде.

5) Позитивное влияние на НКФ оказывает применение дексметомидина как адьюванта и десфлюрана как компонента анестезиологического пособия.

## **ГЛАВА VI. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ.**

### **6.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Данная глава посвящена выявлению и анализу дополнительных клинических и диагностических аспектов развития послеоперационной когнитивной дисфункции у кардиохирургических больных. Данная часть работы была выполнена в виде проспективного исследования (n=22). 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 (см. главу II и приложение 1).

В настоящее время очевидными являются многофакторность развития НО, а также большая эффективность профилактики и ранней диагностики 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.

Задачей данного раздела исследования было изучение взаимосвязи послеоперационной когнитивной дисфункции с потребностью в дополнительной послеоперационной седации при неадекватном пробуждении, а также клиническими и лабораторными данными периоперационного периода, в том числе, с показателями ЭЭГ и динамикой воспалительных и нейрональных биомаркеров и оценить их информативность как предикторов развития НО у кардиохирургических больных.

#### ***6.1.1. Критерии ранней послеоперационной энцефалопатии.***

Анализировали проявления ранней послеоперационной энцефалопатии (РПЭП). Разделение на группы «РПЭП» и «без РПЭП» выполняли согласно клиническим данным непосредственного послеоперационного периода. К группе РПЭП (n=10) отнесли пациентов, у которых отметили неадекватное пробуждение (с очевидной когнитивной дисфункцией, астенизацией, возбуждением, отсутствием продуктивного 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.

### **6.1.2. Выполненные исследования.**

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 эпилептической активности 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» (Mini Mental State Examination - MMSE), теста «Батарея лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery – FAB) (см. выше) и теста рисования часов [Bryson G.L. и др., 2011].

В день операции проводилась катетеризация луковички внутренней яремной вены для забора проб в оттекающей от ГМ венозной крови [Щедренко В.В., 1971]. В пробах анализировали параметры кислотно-основного состояния (PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, 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:

T0 – до операции,

T1 – 30 минут ИК,

T2 – по окончании ИК,

T3 – на утро после операции в отделении реанимации.

Также анализировали данные пред- и послеоперационного обследования. Статистическую обработку данных проводили при помощи методов

непараметрической и параметрической статистики, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , учитывая небольшое количество наблюдений также анализировали тенденции различий с  $p \leq 0,1$ .

## 6.2. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЭГ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.

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. При анализе исходной ЭЭГ были выявлены более частые признаки исходной дисфункции срединных структур и ствола мозга ( $p=0,09$ ), корковой дисфункции ( $p=0,08$ ) и наличие очагов эпилептической активности ( $p=0,13$ ) в группе РПЭП. Остальные исходные показатели ЭЭГ в группах не отличались. При этом в послеоперационном периоде отмечены достоверные отличия в выраженности общемозговых изменений ( $p=0,03$ ), асимметрии полушарий ( $p=0,02$ ), корковой дисфункции ( $p=0,02$ ) и эпилептической активности ( $p=0,03$ ) в группе ЭП.

Таблица 6.1. До- и послеоперационные отличия данных ЭЭГ в группах.

Показатели ЭЭГ	Без РПЭП		p	РПЭП		p	p*	p**
	до	после		до	после			
Дисфункции срединных структур и ствола мозга, %	62	60	0,7	80	90	0,2	0,09	0,05
Наличие очагов эпилептической активности, %	12	12	0,5	40	40	0,5	0,13	0,03
Общемозговые изменения, %	42	45	0,8	45	70	0,06	0,9	0,03
Асимметрия полушарий, %	16	16	0,9	30	50	0,12	0,09	0,02
Корковая дисфункция, %	0	0	0,9	20	30	0,1	0,08	0,02
Ирритация, %	37	33	0,7	30	40	0,11	0,6	0,1
Примечания: p* и p**-достоверность отличий между группами на этапах до- и после операции.								

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 (Табл. 6.1).

### 6.3. ПРЕДИКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ БОЛЬНЫХ С РАННЕЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ.

При анализе исходных отличий в группах с ЭП и без нее выявили, что больные с ЭП были старше неосложненных пациентов, чаще имели сопутствующие стенозы ВСА, а состояние их характеризовалось более высоким баллом по шкале EuroSCORE. Также была выявлена тенденция к более низким показателям общего белка плазмы в группе ЭП и более высокому содержанию глюкозы в оттекающей от ГМ венозной крови (Табл. 6.2).

Таблица 6.2. Исходные отличия клинических и лабораторных показателей в группах.					
Показатель	Без РПЭП		РПЭП		p
	М	25; 75%	М	25; 75%	
Возраст, лет	56	51; 63	67	64; 72	<b>0,02</b>
Балл по EuroSCORE	4	1; 5	7	7; 9	<b>0,01</b>
Риск по EuroSCORE, %	2,7	1,2; 3,8	7,8	6; 16	<b>0,08</b>
Стеноз ВСА более 50%		0 (0%)		3 (30%)	<b>0,04</b>
Общ белок v, г/л	74	72; 80	70	68; 73	<b>0,10</b>
PO <sub>2</sub> с, мм рт.ст.	34	28; 34,7	28	24; 33	0,37
PCO <sub>2</sub> с, мм рт.ст.	49	46; 51	44,5	43; 46,5	0,58
SatO <sub>2</sub> с, %	58,5	54; 62	50,5	44,5; 56	0,20
pH с	7,35	7,33; 7,35	7,4	7,33; 7,44	0,13
Глюкоза с, моль/л	5,4	5; 5,8	6	5,6; 6,8	<b>0,09</b>
Лактат с, моль/л	1	0,9; 1	1	1,1; 1,4	0,47
IL-6 с, пг/мл	3,5	2,2; 7,5	3,8	3; 4,5	0,37
IL-18 с, пг/мл	114	76; 157	124	110,5; 211	0,40
NO с, мкмоль/л	16	5,5; 19	11	7,6; 24,5	0,35
S-100 с, нг/мл	77,5	69; 120	111	91; 166	0,36
NSE с, нг/мл	10,7	6,8; 16	11,8	11,2; 21,7	0,50
TNF α с, пг/мл	10	6,6; 13,6	5,7	4; 7,6	0,18
Примечания: v – содержание в смешанной венозной крови, с – содержание в оттекающей от головного мозга венозной крови.					

### **6.3.1 Анализ результатов тестирования больных с ранней энцефалопатией.**

Проанализировали данные тестирования НКФ больных обеих групп до и после операции (1 – до операции, 2 – после операции). При сравнении групп выявили отсутствие достоверных отличий в исходных данных тестирования. При послеоперационном тестировании выявили тенденции к худшим результатам тестов у больных с РПЭП (Табл. 6.3). При сравнении результатов тестирования до и после операции внутри каждой группы выявили значимое ухудшение результатов теста FAB в группе РПЭП ( $p=0,06$ ), и тенденцию к ухудшению результатов MMSE и Теста Рисования Часов, тогда как в группе больных без РПЭП такой динамики отмечено не было.

Показатель	Без РПЭП		РПЭП		p
	М	25; 75%	М	25; 75%	
MMSE 1	28	28; 29,5	28	27; 28,5	0,12
MMSE 2	27	27; 29	26	25; 27	0,4
FAB 1	17,5	17; 18	17	16; 17,5	0,3
FAB 2	17	17; 18	14	11; 16,5	<b>0,07</b>
ТЕСТ ЧАСЫ 1	10	8,5; 10	9,5	8; 10	0,45
ТЕСТ ЧАСЫ 2	10	9; 10	8,5	5; 9	<b>0,08</b>

### **6.3.2 Анализ клинических данных и результатов лабораторных методов исследования больных с ранней энцефалопатией.**

При анализе выявили отличия в периоперационных клинических и лабораторных данных у пациентов двух групп. В группе больных с РПЭП на этапе введения протамина было достоверно более низкое АД д., больший уровень лактата в венозной крови и больший процент прироста содержания белка S-100 относительно исходного уровня в оттекающей от ГМ крови (Табл. 6.4).

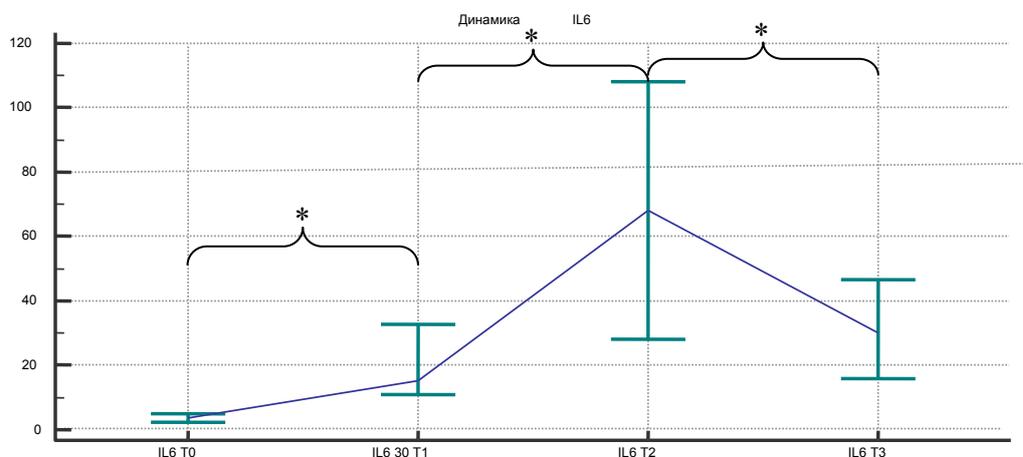
Также на этапе введения протамина выявили тенденции к меньшей GEF и большему GEDI в группе РПЭП, большему уровню белка S-100 и NSE в оттекающей от ГМ крови в данной группе. На утро после операции в группе РПЭП был достоверно выше уровень глюкозы в оттекающей от ГМ крови, также

отмечена тенденция к большему содержанию белка S-100 на этом этапе (таблица 6.4).

Таблица 6.4. Отличия периоперационных показателей у больных с энцефалопатией и без нее.					
Показатель	Без РПЭП		РПЭП		p
	М	25; 75%	М	25; 75%	
АДс Т2, мм рт. ст.	107	103;111	110	94;120	0,7
АД д Т2, мм рт. ст.	55	52; 59	46	40; 54	<b>0,02</b>
GEF Т2	27,5	26; 30	22	19; 25	<b>0,1</b>
GEDI Т2	711	672; 753	751	719; 987	<b>0,09</b>
СИ Т2	4	3,6;4,4	3,7	3,3;4,1	0,75
Лактат v Т2	1,9	1,4; 2	3,5	2,7; 4	<b>0,02</b>
S-100 с Т2	291	175; 558	935	555; 1572	<b>0,08</b>
% прироста S-100 с Т2 от Т0	286	235; 460	767	691; 1084	<b>0,03</b>
NSE с Т3	13,6	12; 19	20	14; 27,5	<b>0,1</b>
Глюкоза с Т3	7	6,6; 7,3	13	10; 16	<b>0,04</b>
S-100 с Т3	181	95; 230	272,5	217; 359	<b>0,15</b>
Примечания: v – содержание в смешанной венозной крови, с – содержание в оттекающей от головного мозга венозной крови.					

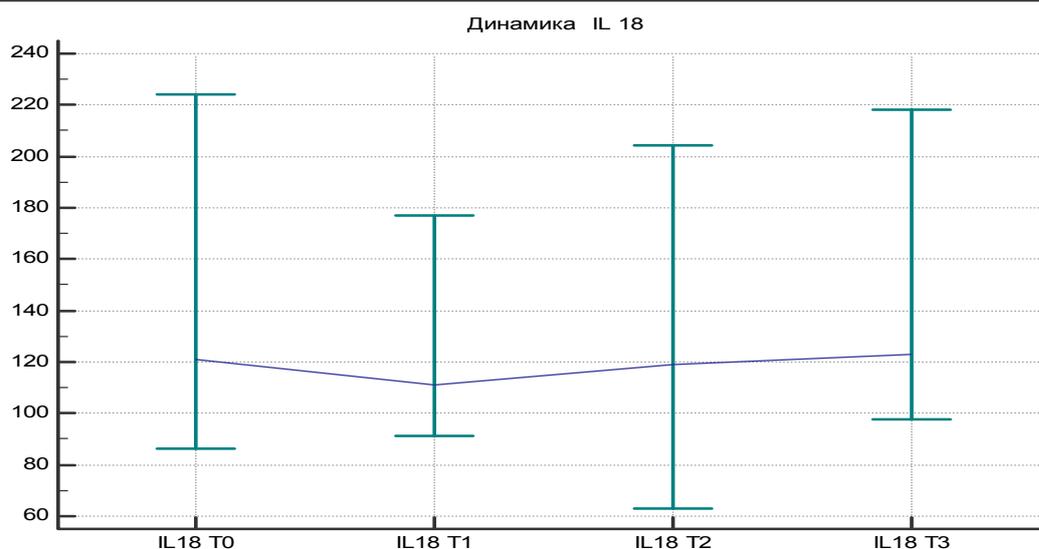
Проанализировали типичную динамику биомаркеров в оттекающей от ГМ венозной крови в периоперационном периоде у всех обследованных больных, а также различия данных показателей в группах с РПЭП и без нее.

Рисунок 6.1. Периоперационная динамика IL-6 в оттекающей от головного мозга венозной крови.



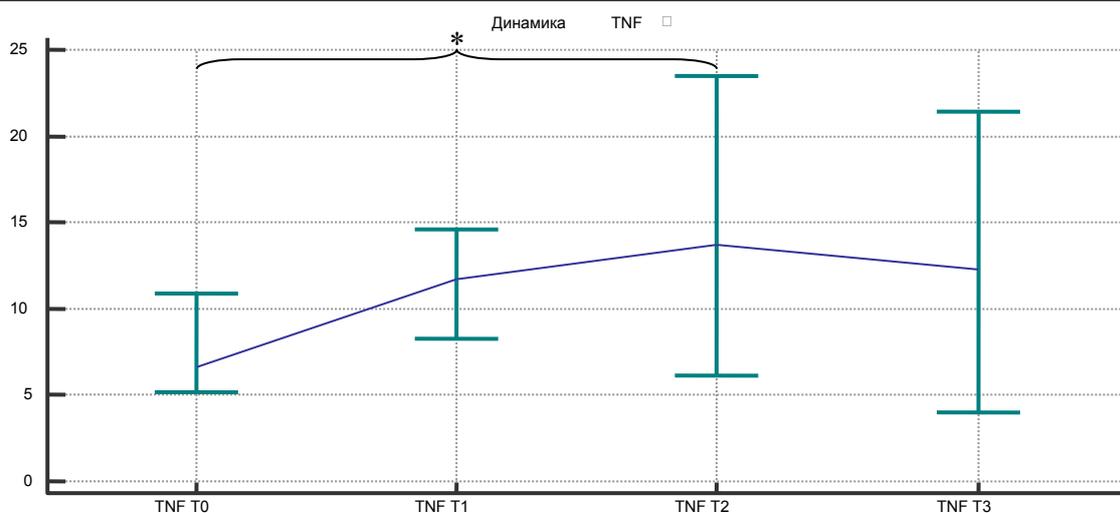
\* -  $p < 0,05$

Рисунок 6.2. Периоперационная динамика IL-18 в оттекающей от головного мозга венозной крови.



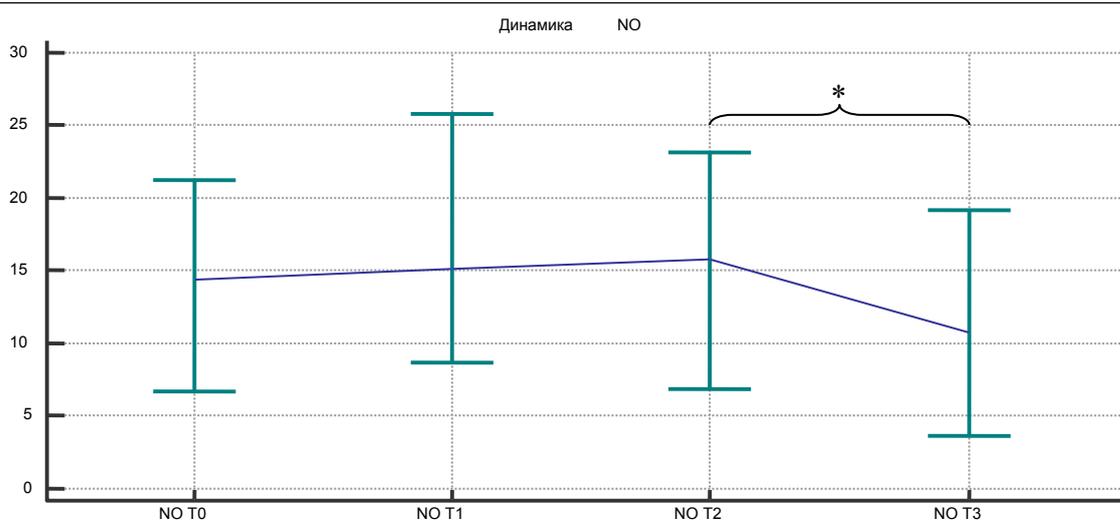
При оценке периоперационной динамики IL-6 выявили достоверное увеличение уровня данного цитокина на этапах 30 мин ИК по сравнению с исходом ( $p < 0,001$ ), на 30 мин ИК и после протамина ( $p = 0,001$ ), а также значимое снижение уровня данного показателя на утро первых суток в сравнении с этапом после протамина ( $p = 0,005$ ). Достоверных отличий уровня IL-18 относительно исхода и между другими этапами выявлено не было (Рис. 6.1, 6.2).

Рисунок 6.3. Periоперационная динамика TNF- $\alpha$  в оттекающей от головного мозга венозной крови.



\* -  $p < 0,05$

Рисунок 6.4. Periоперационная динамика NO в оттекающей от головного мозга венозной крови.



\* -  $p < 0,05$

Выявили 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 TNF  $\alpha$  определили его достоверное повышение относительно исхода на этапе T2 ( $p=0,007$ ). На утро первых послеоперационных суток значения данного показателя возвращались практически к исходному уровню (Рис. 6.3, 6.4).

При анализе динамики нейрональных маркеров NSE и S-100 были выявлены достоверные отличия их уровней на следующих этапах: NSE T0 и NSE T1 ( $p=0,027$ ), NSE T0 и NSE T3 ( $p=0,039$ ). S-100 T0 и S-100 T1 ( $p<0,001$ ), S-100 T0 и S-100 T2 ( $p=0,001$ ), S-100 T2 и S-100 T3 ( $p=0,007$ ). В динамике отмечено увеличение данного показателя относительно исходных значений. На утро первых послеоперационных суток (T3) значения S-100 возвращались практически к исходному уровню (T0) в сравнении с этапом T2 (Рис. 6.5, 6.6).

Рисунок 6.5. Периоперационная динамика NSE в оттекающей от головного мозга венозной крови.

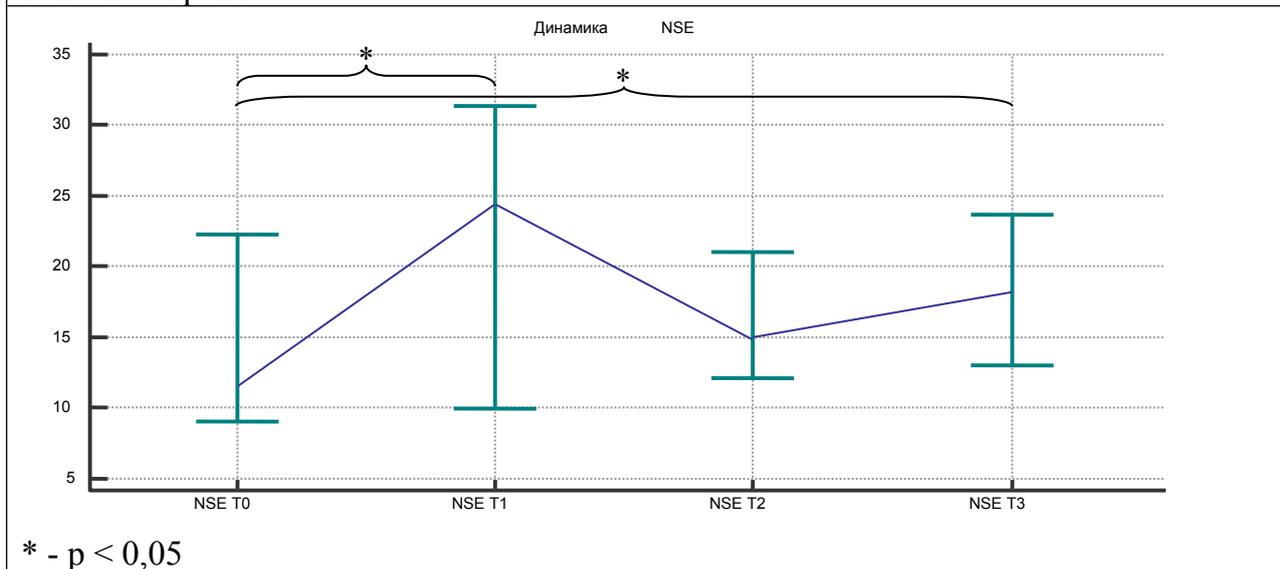
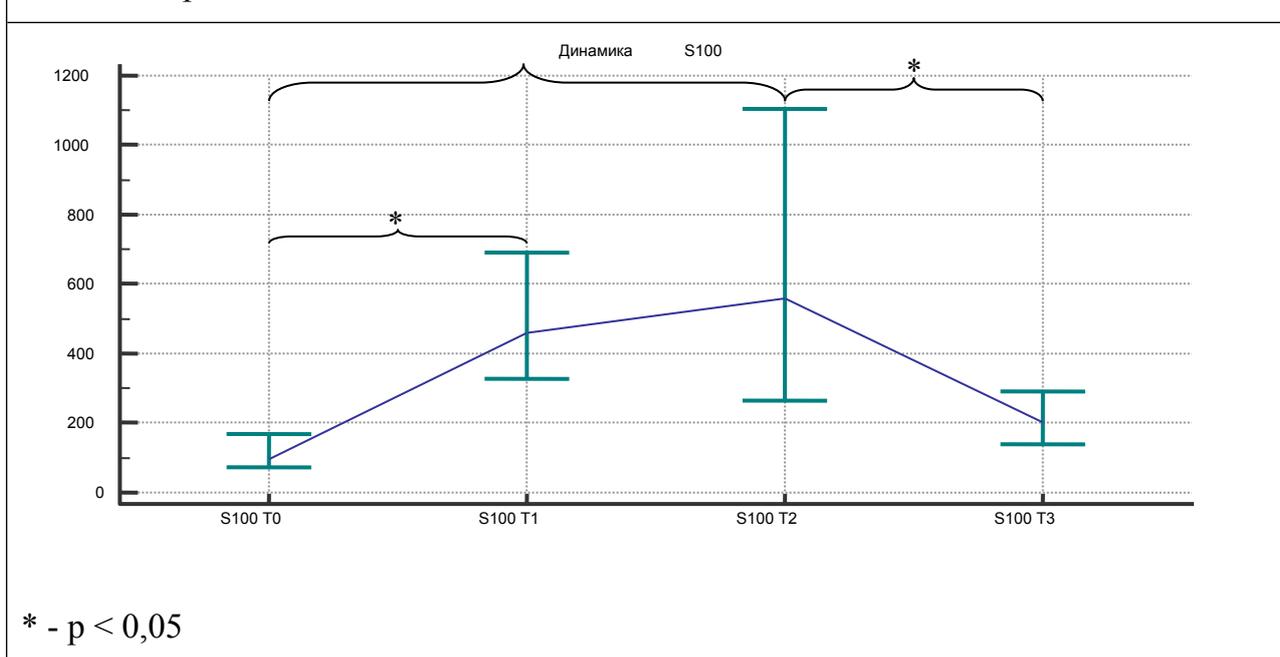
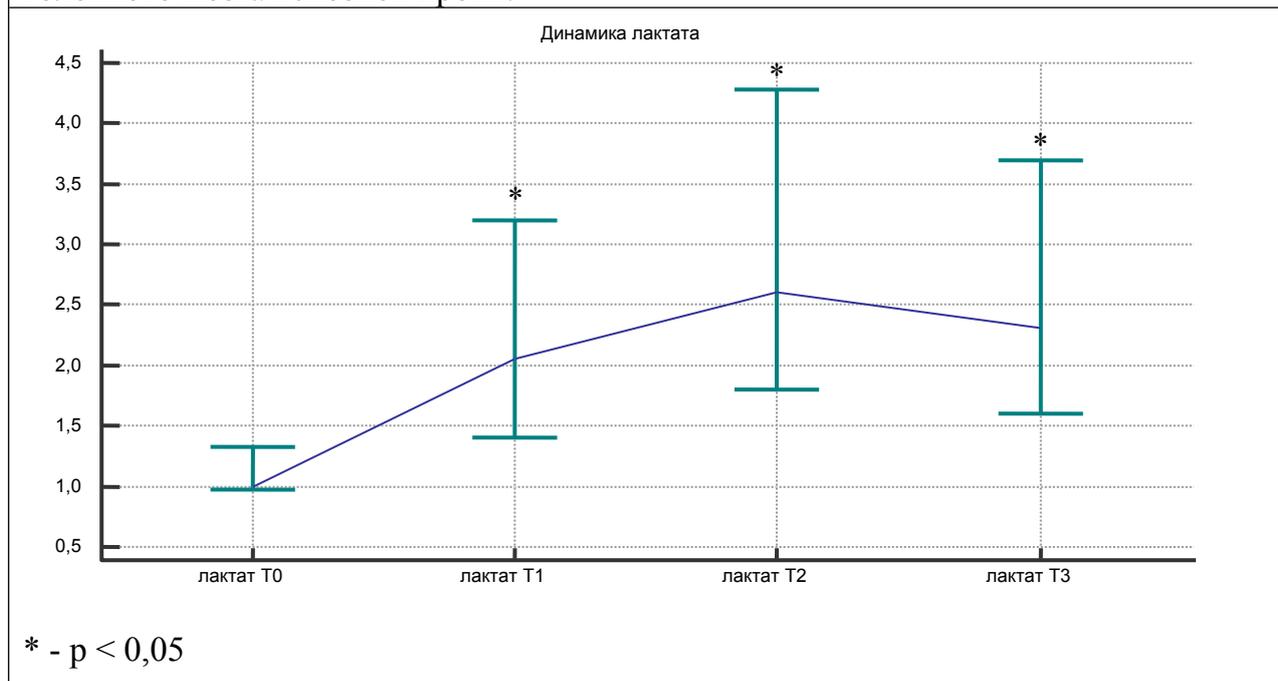


Рисунок 6.6. Периоперационная динамика S-100 в оттекающей от головного мозга венозной крови.



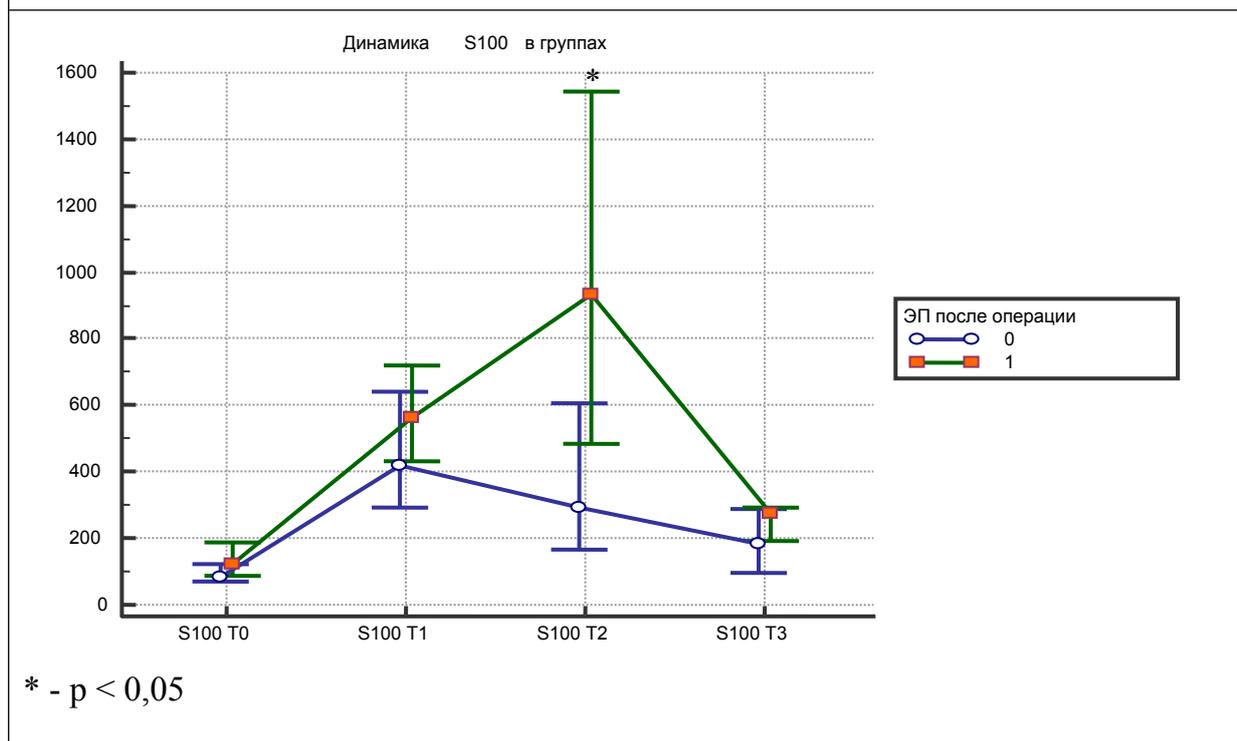
При анализе динамики лактата в оттекающей от ГМ крови выявили значимое увеличение его уровня на этапах операции в сравнении с исходом ( $p=0,002$ ). Достоверное увеличение лактата в сравнении с начальным этапом зафиксировали и на утро первых послеоперационных суток ( $p=0,010$ ) (Рис. 6.7).

Рисунок 6.7. Периоперационная динамика уровня лактата в оттекающей от головного мозга венозной крови.



При сравнении в группах уровней биомаркеров выявили достоверные отличия только одного показателя – белка S-100, он был достоверно выше в группе больных с ЭП на этапе после протамина ( $p=0,036$ ) (Рис. 6.8).

Рисунок 6.8. Периоперационная динамика S-100 в оттекающей от головного мозга венозной крови в группах с ранней энцефалопатией и без нее.



Выявили взаимосвязь некоторых клинических и лабораторных показателей и интраоперационной динамики 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 PO<sub>2</sub> в оттекающей от ГМ венозной крови (Табл. 6.5).

Таблица 6.5. Взаимосвязь исходных показателей и интраоперационной динамики маркеров.

Hb T0, г/л	IL-6 T2, пг/мл	-0,7	0,019
Ht T0, %	IL-6 T2, пг/мл	-0,735	0,007
NO T0, мкмоль/л	IL-6 T1, пг/мл	-0,581	0,023
IL-6 T0, пг/мл	PO <sub>2v</sub> T2, мм рт. ст.	-0,7	0,025

При анализе выявили достоверные корреляции некоторых интраоперационных факторов и уровня нейрональных маркеров на первые послеоперационные сутки (Табл. 6.6).

Таблица 6.6. Взаимосвязь периоперационных лабораторных показателей и уровня маркеров на 1-е сутки после операции.

<b>Уровень маркеров на 1-е п/о сутки</b>	<b>Интраоперационные показатели</b>	<b>Коэффициент корреляции</b>	<b>p</b>
NO T3, мкмоль/л	NSE T0 нг/мл	-0,517	0,049
NSE T3, нкг/мл	pH T1	-0,6	0,04
IL-18 T3, пг/мл	PO2 v T3, мм рт. ст.	-0,6	0,05
IL-18 T3, пг/мл	Ht T0, %	-0,616	0,043

Таблица 6.7. Взаимозависимость интраоперационных показателей

Ht T0, %	ЦО T1, %	0,6	0,05
Ht T1, %	ЦО T1, %	0,6	0,05
IL6 T1, пг/мл	NO T1, мкмоль/л	-0,5	0,035
Hb T2, г/л	IL-18 T2, пг/мл	-0,7	0,02
IL-6 T2, пг/мл	IL-18 T2, пг/мл	0,5	0,05
S-100 T2, нг/мл	NSE T2, нг/мл	0,7	0,02
IL-6 T2, пг/мл	PO2v T3, мм рт. ст.	-0,76	0,004

Выявили умеренную обратную достоверную взаимозависимость исходного уровня NSE и величины NO на утро 1-х послеоперационных суток, а также влияние интраоперационного сдвига pH на уровень NSE на утро. Величина IL-18 на 1-е сутки имела обратную среднюю достоверную зависимость от уровня венозной оксигенации и исходного гематокрита.

При анализе взаимозависимости интраоперационных показателей выявили, что уровень исходного и интраоперационного гематокрита достоверно влияет на показатель церебральной оксиметрии. Также подтвердилась обратная взаимосвязь таких показателей как IL-6 и NO, IL-6 и PO2v, IL-18 и уровень гемоглобина крови на разных этапах исследования. Отмечены прямые достоверные умеренные корреляции таких специфических нейрональных маркеров как S-100 и NSE, а также прямая взаимосвязь уровней IL-6 и IL-18 (Табл. 6.7).

Итак, выявили периоперационную динамику биомаркеров в оттекающей от ГМ венозной крови: для IL-6, TNF- $\alpha$ , NSE, S-100 и лактата характерно интраоперационное повышение показателей относительно исхода 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 провоспалительных интерлейкинов на уровень венозной оксигенации. Выявили прямую взаимосвязь провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-18, а также нейрональных биомаркеров NSE и S-100.

#### **6.4. ОБСУЖДЕНИЕ.**

Ранняя активизация пациентов после кардиохирургических вмешательств за последние 15 лет стала «золотым стандартом» ведения послеоперационного периода. Экстубация трахеи в течение 6 часов после оперативного вмешательства способствует профилактике различных послеоперационных осложнений [Яворовский А.Г., Трекова Н.А., 2002; Козлов И.А., Дзыбинская Е.В., 2008]. Безусловно, активизация пациентов должна производиться на фоне нормотермии, исключения послеоперационного кровотечения, при отсутствии прогрессирующих дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностей. В нашем исследовании эти условия были соблюдены, а препараты для анестезии и их дозы были стандартизованы с учетом массы тела и не отличались в группах. Современные препараты для анестезии обладают высокой управляемостью с возможностью быстрого прекращения анестетического эффекта, что дает возможность проводить экстубацию трахеи в максимально ранние сроки после операции.

Однако, несмотря на внедрение современных методик анестезии и совершенствование хирургической техники, момент пробуждения больного является непрогнозируемым и различным по своим клиническим проявлениям. Достаточно часто восстановление сознания пациентов происходит с элементами ЭП, что требует временной послеоперационной седации. Обычно необходимости дополнительной кратковременной седации не придается большого значения, поскольку данное состояние быстро регрессирует. Чаще всего в литературе обсуждают не причины, приведшие к необходимости послеоперационной седации, а оптимальные препараты для ее проведения [Liu X. и др., 2016].

При этом, по нашим данным, эпизоды неадекватного пробуждения являются неким маркером повреждения ГМ, несмотря на то, что они не заканчиваются развитием тяжелых НО. Именно у данной группы пациентов были зарегистрировано ухудшение данных ЭЭГ в послеоперационном периоде, а также

худшие результаты тестирования НКФ. Возможно, раннюю ЭП можно рассматривать как первую и наиболее показательную манифестацию ПОКД.

Ранее уже были выполнены работы, в которых функциональный неврологический дефицит был подтвержден данными ЭЭГ [Toner I. и др., 1998]. Особенно информативны данные ЭЭГ с точки зрения диагностики скрытой эпиактивности, которая характерна примерно для 3% больных после операций с ИК. Несмотря на это, применение метода скорее имеет научный интерес, а внедрение его в клиническую практику является нерентабельным [Gofton T.E. и др., 2014].

В последнее время все больше внимания в литературе уделяют именно развитию ПОКД как осложнения, значимость которого ранее недооценивали. Этот вариант НО часто не приводит к удлинению госпитализации и остается нераспознанным для медицинского персонала. При этом известно, что ПОКД ухудшает качество жизни больных и даже приводит к прогрессированию деменции в отдаленном послеоперационном периоде [Wan Y. и др., 2010; Fudickar A. и др., 2011]. Часто единственным способом диагностики ПОКД является тестирование НКФ [Vokeriia L.A. и др., 2005].

Причины ПОКД широко обсуждают в медицинской печати, при этом одним из ведущих факторов патогенеза считают развитие СВР в ГМ [Mazzone A. и др., 2003; Uchino H. и др., 2014]. В нашем исследовании было выявлено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов в оттекающей от ГМ крови, а значимость этого была подтверждена однонаправленным повышением уровня маркеров нейронального повреждения.

Помимо клинических факторов, которые подвергаются анализу в качестве предикторов развития ПОКД, ведутся поиски информативных биохимических маркеров, отражающих степень нейронального повреждения и обладающих прогностической ценностью. Наиболее общепринятыми маркерами повреждения ГМ являются протеин S-100 и NSE.

S-100 – группа нейроспецифичных кальций-связывающих белков, обеспечивающих функциональный гомеостаз и системную регуляцию деятельности центральной нервной системы. Существует большое количество исследований, в которых изучается возможность использования белков S-100 в качестве маркера разнообразных патологических состояний ЦНС: ишемических и

геморрагических инсультов, черепно-мозговой травмы, эпилепсии, демиелинизирующих заболеваний. Увеличение концентрации S-100 в спинномозговой жидкости и плазме является маркером повреждения головного мозга [Reinsfelt B. и др., 2012]. При раннем определении содержание S-100В отражает степень повреждения мозга. Исследования S-100 полезны как для мониторинга, так и для определения прогноза течения заболевания. Раннее определение и контроль уровня S-100, а также одновременные исследования S-100 и NSE позволяют выявить и подтвердить наличие повреждений ГМ на ранней стадии, когда возможно успешное лечение. Ряд исследований показывает участие этого белка в регуляции обучения и запоминания [Reinsfelt B. и др., 2012; Zheng L., Fan Q.-M., Wei Z.-Y., 2015].

В 1996 г. Westaby S. и соавт. было предложено использовать S-100 в качестве маркера раннего нейронального повреждения после кардиохирургических операций в условиях ИК [Westaby S. и др., 1996]. Дальнейшие исследования периоперационных изменений уровня S-100, а также более специфической фракции S-100  $\beta$  показали характерную динамику. В течение первых минут после начала ИК концентрация этих белков в сыворотке крови начинает нарастать и достигает наибольшего значения по окончании перфузии, после чего постепенно снижается в течение первых дней после операции. Замедление снижения концентрации S-100 у пациента в послеоперационный период говорит о наличии осложнений и повреждении клеток мозга. Кроме того было показано, что при развитии послеоперационных неврологических осложнений уровень S-100 был статистически значимо выше, чем у неосложненных пациентов, что совпадает с данными нашего исследования [Ali M.S., Harmer M., Vaughan R., 2000; Georgiadis D. и др., 2000; Ueno T. и др., 2003; Zheng L., Fan Q.-M., Wei Z.-Y., 2015].

Было описано, что на уровень S-100 при операциях с ИК могут влиять гипотермия, продолжительность ИК и степень гемодилюции [Boven W.J.P. van и др., 2013; Yuan S.-M., 2014]. Мы получили сходные результаты о достоверной взаимосвязи уровня нейрональных биомаркеров, величины гемоглобина и гематокрита и связанного с ними показателя церебральной оксигенации.

Наравне с белком S-100 в качестве маркера нейронального повреждения часто используется NSE – внутриклеточный фермент, активно участвующий в энергетическом метаболизме ГМ. Согласно данным литературы, его уровень в

сыворотке крови имеет тенденцию к повышению после операций в условиях ИК, при этом положительно коррелируя с длительностью ИК [Bonacchi M. и др., 2006]. Описана тенденция к повышению NSE в сочетании с S-100 после АКШ без ИК у пациентов с исходным стенозом БЦА [Tamura A. и др., 2011]. Нами отмечена сходная с изменениями S-100 динамика уровня NSE, что соответствует результатам некоторых исследований [Gao F., Harris D.N., Sapsed-Byrne S., 1999], однако, достоверных различий в уровне NSE у пациентов с НО и без них в нашем исследовании получено не было [Georgiadis D. и др., 2000].

Эндотелиальная дисфункция и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера являются важнейшими патогенетическими звеньями повреждения ГМ. Оксид азота участвует в регуляции местного сосудистого тонуса, а в момент повреждения ГМ может оказывать, с одной стороны, нейропротективное, а с другой - токсическое действие на ткань ГМ, вызывая ее дополнительное повреждение [Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Матвеев С.Б. и др., 2003]. Известно, что гиперпродукция NO сопровождается различными патологическими процессами, такие как сепсис, инфекции, диабет, и гипоксические состояния. При гиперпродукции NO происходит вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и последующее развитие воспалительной реакции, помимо этого NO участвует в реализации окислительного стресса. Напротив, снижение активности оксида азота вызывает вазоконстрикцию и тромбоз [Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Матвеев С.Б. и др., 2003]. Согласно полученным в нашем исследовании данным, уровень NO достоверно снижается в утру первых послеоперационных суток не только в сравнении с повышенным интраоперационным его уровнем, но и относительно исходных показателей, что может свидетельствовать о патологическом состоянии тонуса сосудов ГМ после операций с ИК. При этом далеко не все исследователи выделяют фактор дисрегуляции продукции NO как ответственный за развитие ПОКД [Twomey C. и др., 2010].

Фактор некроза опухоли – TNF- $\alpha$  – внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, способный запускать воспалительный каскад и участвовать в регуляции апоптоза клеток. На фоне гипоксии ЦНС его уровень значительно повышается в сыворотке крови. Увеличение значений TNF- $\alpha$  может служить ранним прогностическим признаком

гипоксических изменений ГМ [Algra S.O. и др., 2013]. Была выявлена взаимосвязь выявляемой при магнитно-резонансном исследовании сниженной перфузии ГМ и повышением уровня TNF- $\alpha$ . Показано, что измерение TNF- $\alpha$  в ранний период после инсульта может быть использовано для прогноза конечного размера повреждения мозга. Кроме того, уровень TNF- $\alpha$  можно использовать для прогноза эффективности тромболитической терапии, риска развития геморрагических осложнений. В нашем исследовании было отмечено достоверное повышение уровня TNF- $\alpha$  в интраоперационном периоде, что свидетельствует о запуске СВР в ГМ в период ИК, однако на утро первых послеоперационных суток данный показатель снижался до нормы. Отсутствие достоверных отличий в группах с ЭП и без нее, возможно, связано с небольшим количеством наблюдений и требует дальнейшего изучения.

Основными источниками IL-6 являются Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, фибробласты и эндотелиальные клетки. Он относится к мультифункциональным цитокинам: стимулирует пролиферацию многих клеточных линий. Концентрация IL-6 повышена в острой фазе инсульта, уровень IL-6 коррелирует с размером повреждения мозга по данным компьютерной томографии. Степень повышения его уровня определяют для прогноза эффективности тромболитической терапии [Algra S.O. и др., 2013]. Выявленное в нашем исследовании достоверное увеличение уровня IL-6 в отекающей от ГМ крови в интраоперационном периоде подтверждает развитие локальной СВР в период ИК, которая сохраняется в течение короткого времени и регрессирует менее чем за сутки.

Безусловно, внедрение в рутинную клиническую практику определения как провоспалительных, так и нейрональных маркеров, едва ли является целесообразным, однако, определение этих показателей можно оставить в арсенале клиницистов при развитии НО для выявления степени поражения ГМ, определения прогноза и эффективности лечения. Знание же динамики биомаркеров может быть полезным для понимания этиологической составляющей ПОКД и других НО.

Выявление взаимосвязей уровня биомаркеров и клинико-лабораторных показателей периоперационного периода позволяет, основываясь на доступных в рутинной практике данных и своевременно корректируя их, осуществлять профилактику ПОКД. В первую очередь, это относится к тактике

снижения гемодилуции, поддержанию нормальных значений КЩС и коррекции уровня церебральной оксигенации, что доказало свою эффективность в профилактике НО и в других исследованиях [Murkin J.M. и др., 2011].

## **6.5. ВЫВОДЫ.**

- 1) Ранняя послеоперационная ЭП может иметь важное клиническое значение, являясь первой манифестацией дальнейшей ПОКД.
- 2) Для пациентов с ранней ЭП характерны значимые изменения ЭЭГ в послеоперационном периоде, как в динамике по сравнению с исходными данными, так и в сравнении с неосложненными пациентами. Для ранней ЭП также характерны худшие, чем у неосложненных больных, результаты тестирования НКФ в послеоперационном периоде.
- 3) Ранняя ЭП развивается чаще у пациентов старшего возраста с высоким баллом по шкале EuroSCORE. Наиболее информативными интраоперационными предикторами развития ранней ЭП являются повышенный уровень лактата и гипергликемия.
- 4) Характерной периоперационной динамикой как провоспалительных цитокинов, так и маркеров нейронального повреждения является повышение их уровня относительно исходных значений после ИК. Наиболее информативным маркером является белок S-100, при развитии церебральных осложнений отмечают достоверно большее повышение его уровня, чем у неосложненных больных.
- 5) Наиболее значимыми факторами, влияющими на уровень биомаркеров явились Нб и Нт, показатели ЦО и уровень рН во время операции.

## ГЛАВА VII. 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 послеоперационных НО. Он был составлен на основании полученных и описанных выше данных.

### 7.1. АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.

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 в главе III факторов предоперационного риска, выделяют подлежащие и неподлежащие коррекции (Табл. 7.1).

Таблица 7.1. Предоперационные факторы риска послеоперационных неврологических осложнений.		
Факторы риска	Значение/ наличие	Возможная коррекция
Возраст, лет	>61	нет
Женский пол		нет
Балл по EuroSCORE	>4	Нет, за исключением снижения креатинина (Табл. 7.2)
ППТ, м <sup>2</sup>	≤ 1,89	нет
Гемоглобин, г/л	≤ 135	Менее 135 г/л – отказ от дооперационного аутозабора крови, менее 100 г/л при условии стабильности состояния больного – диагностика и коррекция анемии.

Таблица 7.1 – продолжение.		
Палочкоядерные лейкоц., %	> 2,9	Без сопутствующего лейкоцитоза обычно не проводится
Мочевина, ммоль/л	> 6,9	Без сопутствующего увеличения уровня креатинина обычно не проводится
Глюкоза, ммоль/л	> 6	Консультация эндокринолога, анализ гликозилированного гемоглобина (с информационной целью, понимание степени декомпенсации), выполнение суточного профиля глюкозы – при любом из суточных показателей глюкозы более 10 ммоль/л (включая постпрандиальную гипергликемию) – перевод на инсулин до нормализации показателей.
Общий белок, г/л	≤ 76	Добавление сиппингов к питанию за несколько дней до операции
rSO <sub>2</sub> пр., %	≤ 65	При коррекции детерминант нормализуется самостоятельно (глава IV)
rSO <sub>2</sub> л., %	≤ 65	При коррекции детерминант нормализуется самостоятельно (глава IV)
КДО ЛЖ		В сочетании со сниженной ФИЛЖ менее 40% - возможна предоперационная инфузия левосимендана.
Мультифокальный атеросклероз	+	нет
Стенозы ВСА более 50%	+	нет
Стенозы ВСА более 70%	+	Консилиум специалистов рассматривает возможность дооперационной коррекции ВСА или проведение симультанного вмешательства
ОНМК	+	Выполнен КТ ГМ для оценки исходного поражения. Не является коррекцией, однако при развитии НО необходимо для оценки поражения в динамике
ДЭП	+	Проведение тестирования НКФ. Не является коррекцией, однако 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 эпилептической активности и назначения соответствующей терапии

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

### **I. Общие мероприятия**

1. Хирургическая нейропротекция (применение инсуффляции CO<sub>2</sub> в рану при операциях на «открытом сердце» и тщательная деаэрация полости ЛЖ перед снятием зажима с аорты, применение УЗИ аорты для выбора оптимальных мест установки канюли, по возможности использование технологии one-touch или no-touch aorta).
2. Применение инфузионных фильтров, как для кристаллоидных растворов, так и для гемотрансфузионных сред.
3. Коррекция гипергликемии в интраоперационном периоде путем постоянной инфузии раствора инсулина по протоколам. В данном исследовании применяли протокол Пенсильванского университета (Глава II).
4. Проведение нормотермического ИК с температурой 36-36,7 °С.
5. Проведение постоянного церебрального мониторинга, включающего в себя неинвазивное билатеральное измерение церебральной оксигенации и определение глубины анестезии любым из доступных методов.
6. При снижении показателя глубины анестезии ниже 45 по BIS уменьшить глубину анестезии.
7. Назначение трансфузии компонентов крови проводить по абсолютным показаниям.
8. Своевременная коррекция КОС с достижением нормальных значений рН в течение всего оперативного вмешательства.

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

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

**III. В интраоперационном периоде, особенно В ГРУППЕ РИСКА И ПРИ СНИЖЕНИИ ЦО:**

Таблица 7.3.			
1	Поверхность тела < 1,8 м <sup>2</sup> Исходный Hb < 130 г/л Снижение Ht менее 28%	Уменьшить объем заполнения АИК	Предпочтение Тепловой малообъемной кровяной кардиopleгии по Калаффиори. Применение стимуляции диуреза в умеренных дозах Применение ультрафильтрации на этапе ИК Гемотрансфузия на этапе смещения
2	PaCO <sub>2</sub> < 35 мм рт. ст.	увеличить PaCO <sub>2</sub>	Уменьшить подачу газовой смеси во время ИК, ЧДД в другие периоды
3	АД ср. < 60 мм рт. ст.	увеличить АД ср.	Инфузия норадреналина Введение мезатона Применение метиленовой сини и/или р-ра серотонина
4	Снижение DO <sub>2</sub> (расчет)	увеличить O <sub>2</sub> , Hb, СИ	гемотрансфузия симпатомиметики

**Дополнительно у пациентов группы риска:**

1. Отдавать предпочтение ингаляционной анестезии десфлюраном при отсутствии противопоказаний. Позитивное влияние на НКФ оказывает применение дексмететомидина 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** – ведение больных в раннем послеоперационном периоде. 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 инфузию дексмидетомидина минимум на 2 часа, не препятствуя постепенной активизации больного с применением вспомогательных 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. В дальнейшем – при восстановлении контакта с больным – дальнейшая активизация больного и экстубация трахеи.
- 4) При выявлении грубой неврологической симптоматики – консультация невролога, выполнение КТ ГМ, ультразвукового исследования БЦА. Далее – по результатам диагностических исследований.

## **7.2. ROC АНАЛИЗ. ФАКТОРЫ РИСКА ЛЮБЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.**

Для определения точек cut-off параметров, описываемых в Алгоритме использовался ROC-анализ. Для каждого показателя была получена кривая классификации, вычислена ППК и определена с помощью индекса Jouden точка cut-off с соответствующими параметрами чувствительности и специфичности. Затем данные разделялись в соответствии с выбранной точкой и сравнивались в группах с НО и без (критерий хи-квадрат). В результате для каждого показателя получили статистически значимые различия, что подтверждает правильность выбора точек cut-off (Табл. 7.4).

Рисунок 7.1. ROC-кривые

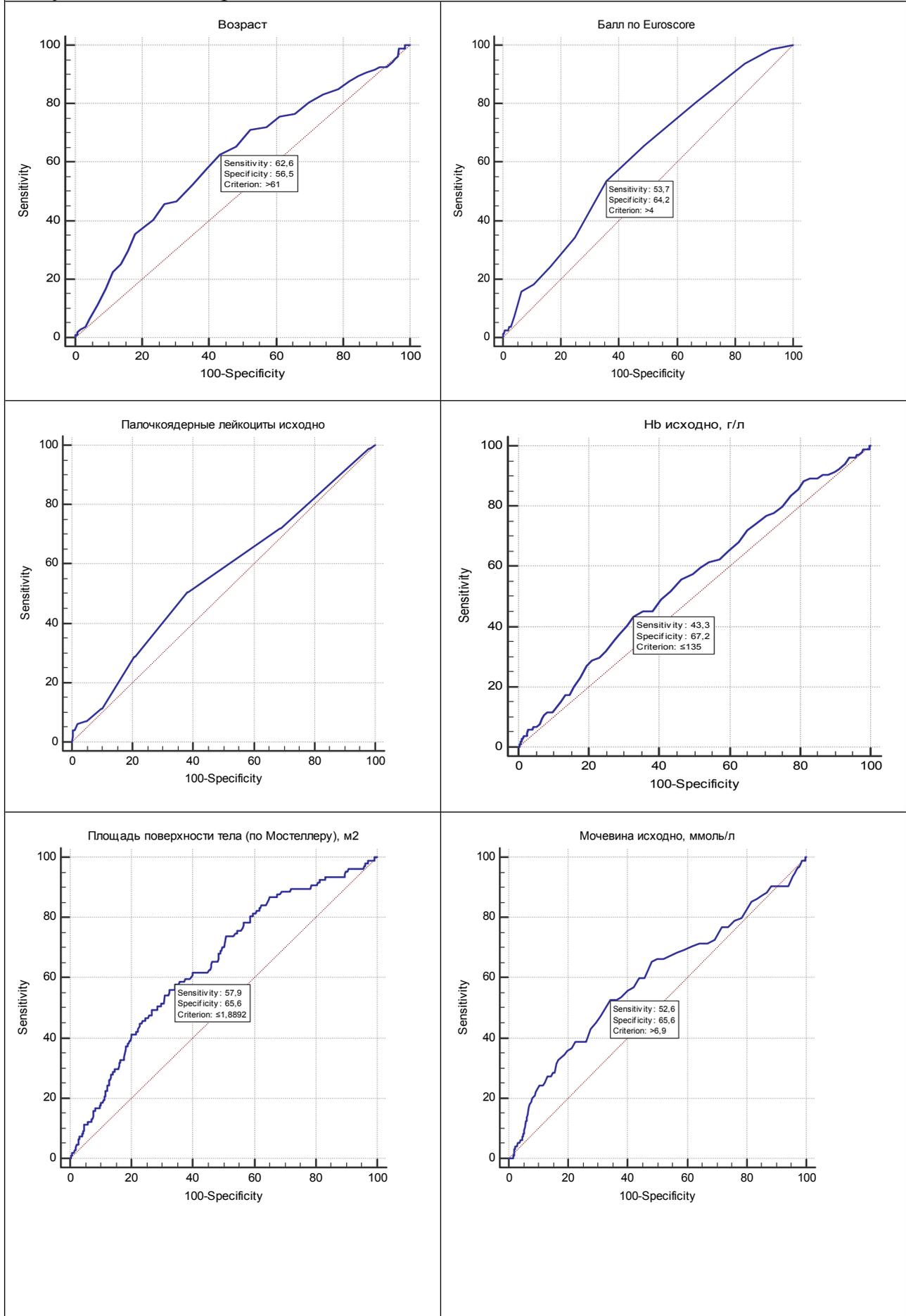


Рисунок 7.2 – продолжение.

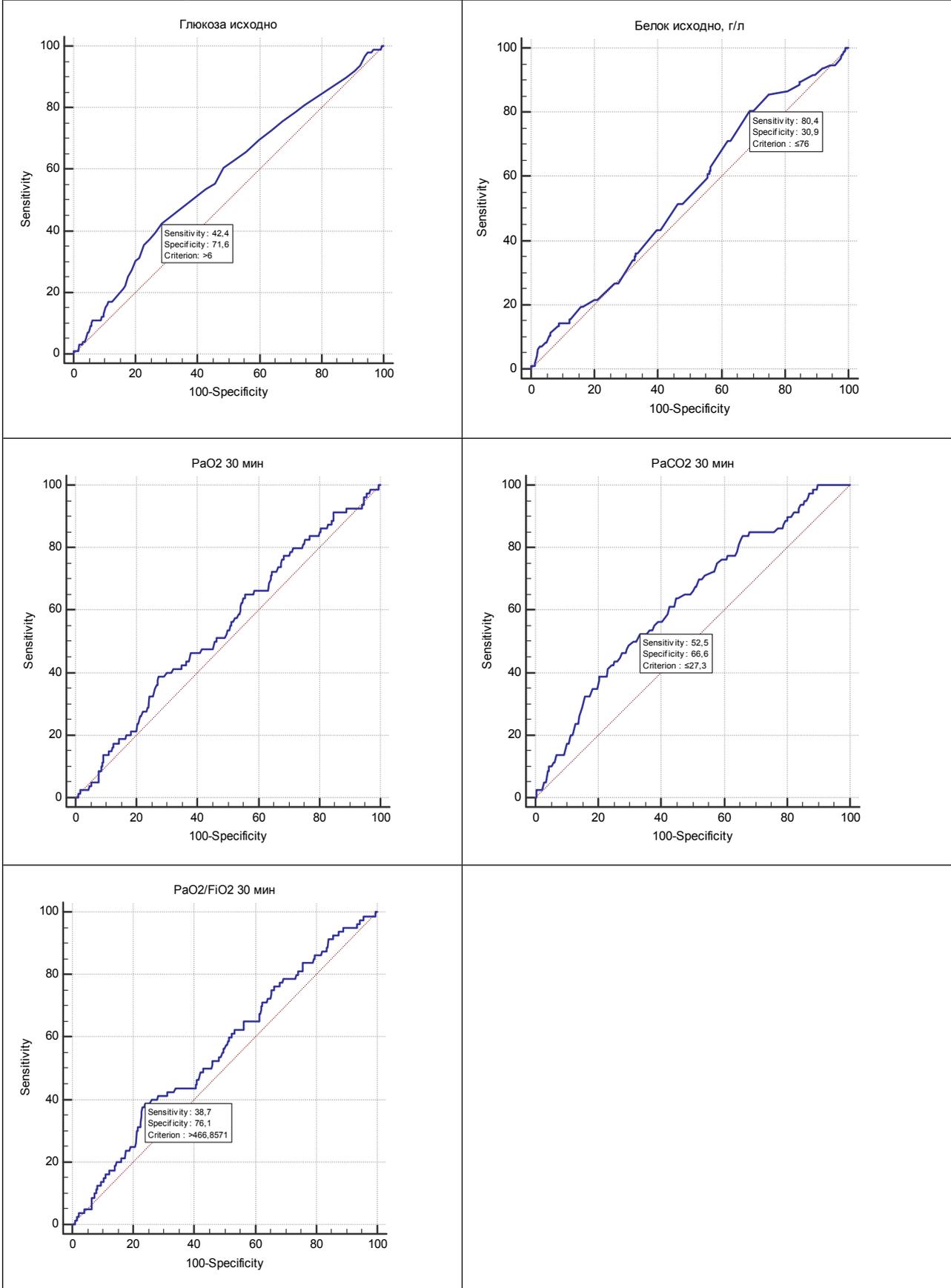


Таблица 7.4. Дополнительные комментарии к кривым ROC-анализа.						
	ППК	Значение cut-off	Чувствительность	Специфичность	Индекс Youden	p
Возраст, лет	0,612	61	62,6	56,5	0,19	<0,001
Балл по EuroSCORE	0,613	4	53,7	64,2	0,18	0,001
П/я лейкоциты, %	0,555	2,9	50,5	61,5	0,12	0,015
Нб исход, г/л	0,556	135	43,3	67,2	0,10	0,027
ППТ, м <sup>2</sup>	0,647	1,889	57,9	65,6	0,24	<0,001
Мочевина, ммоль/л	0,590	6,9	52,6	65,6	0,18	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	0,573	6	42,4	71,6	0,14	0,003
Общий белок, г/л	0,542	76	80,4	31	0,12	0,017
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> мм рт.ст.	0,546	326,8	39	72,6	0,11	0,027
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> мм рт.ст.	0,630	27,3	52,5	66,65	0,19	<0,001
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	0,560	466,7	38,7	76	0,15	0,003

### 7.3. УРАВНЕНИЕ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ.

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. 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:

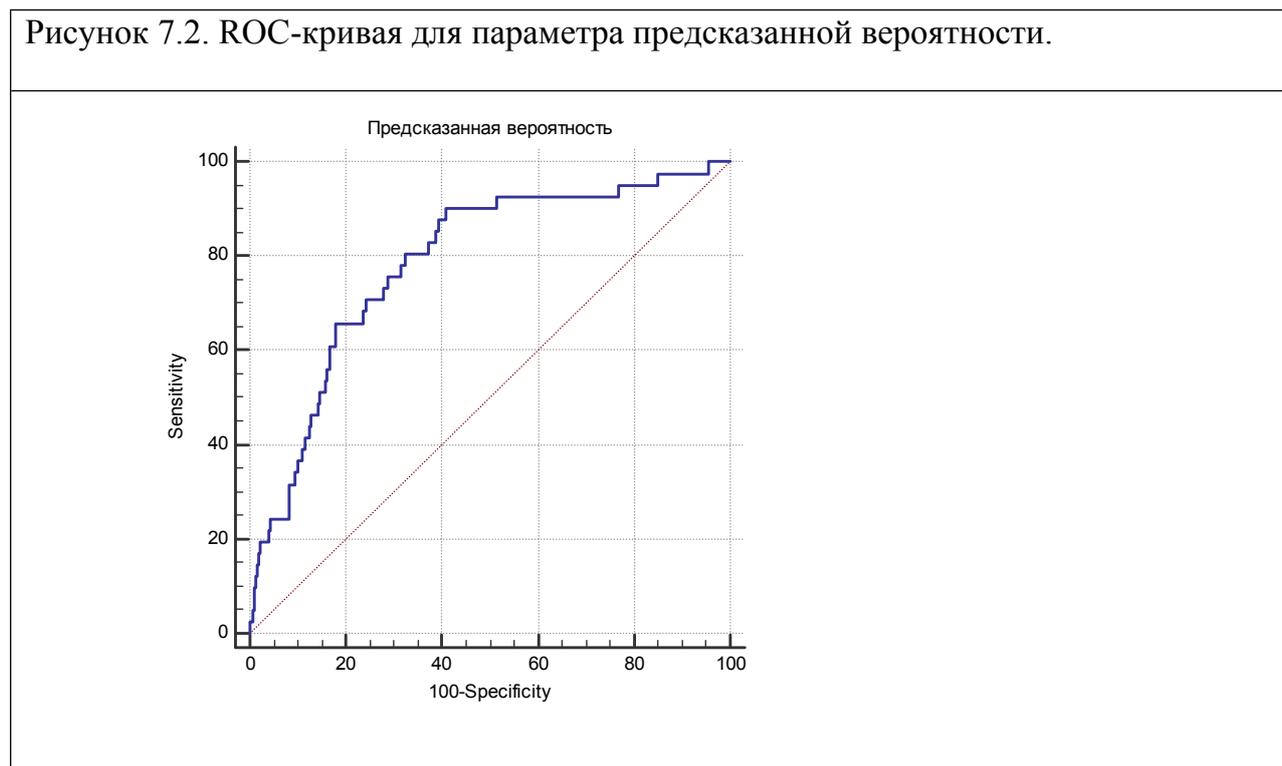
$$p = \frac{e^{g(x)}}{1 + e^{g(x)}},$$

где  $g(x)$  – выражение, вычисляемое для каждого пациента на основании полученных коэффициентов.

Переменная	Коэффициент	Значимость
Константа	3,839	0,094
Возраст > 61 года	0,512	0,157
ПШТ, м <sup>2</sup>	-3,206	0,006
Общий белок < 76 г/л	0,090	0,816
Глюкоза 30 мин > 9 ммоль/л	-0,629	0,076
РаСО <sub>2</sub> 30мин, мм рт. ст.	-0,008	0,832
РаО <sub>2</sub> 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, построена ROC-кривая (Рис. 7.2).

Рисунок 7.2. ROC-кривая для параметра предсказанной вероятности.



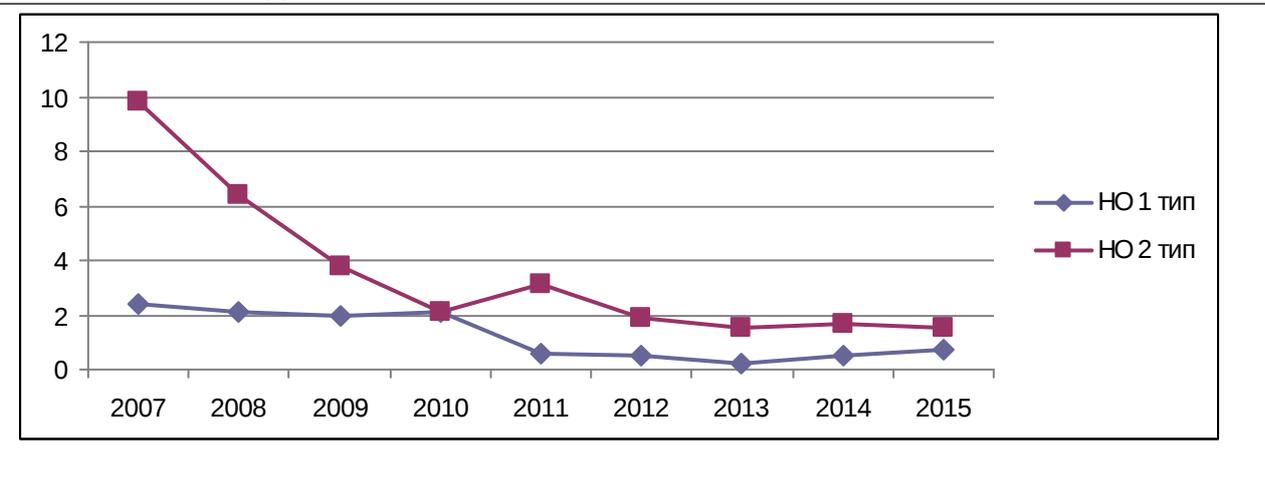
Площадь под ROC кривой ППК=0,786 (95% ДИ: 0,761 – 0,810),  $p < 0,001$ .

В качестве точки отсечения (cut-off) выбрано значение предсказанной вероятности  $p = 0,288$ , при этом чувствительность составляет 0,85, специфичность – 0,61.

#### 7.4. 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 (Рис. 7.3).

Рисунок 7.3. Динамика частоты развития неврологических осложнений 1 и 2 типов с 2007 по 2015 годы.



#### 7.5. ОБСУЖДЕНИЕ.

Все вышеприведенные разделы алгоритма профилактики, ранней диагностики и коррекции НО уже были обсуждены в предыдущих главах. На основании результатов проведенных исследований был разработан алгоритм, представляющий из себя технологический многоступенчатый подход к периоперационному ведению кардиохирургических больных. Хотелось бы еще раз подчеркнуть отсутствие панацеи или какого-то фармакологического агента, являющимся надежным профилактическим средством профилактики НО. Именно многофакторность и многоходовость мероприятий по профилактике НО являются залогом клинического успеха [Murkin J.M. и др., 2011].

Внедрение данного протокола профилактики, своевременной диагностики и ранней коррекции неврологических дисфункций в клиническую практику позволило значительно снизить количество НО в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Хотелось бы отметить, что внедрение протокола осуществлялось постепенно, согласно вновь выявленным данным с 2007 по 2015 годы. Именно поэтому можно оценить эффективность не отдельных ступеней алгоритма, а его окончательного комплексного варианта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Кардиохирургические вмешательства на современном этапе развития медицины, наряду с эндоваскулярными методиками, продолжают оставаться «золотым стандартом» оказания помощи больным с тяжелыми формами ИБС, патологии клапанов сердца и аортальной патологии. Эти высокотехнологические операции при этом являются достаточно травматичными вмешательствами, сопровождающимися определенной частотой осложнений со стороны различных органов и систем. Несмотря на быстрое развитие кардиохирургии, спектр ее осложнений практически не меняется с годами, что является стимулом для дальнейшей разработки мер профилактики и повышения эффективности лечения послеоперационных осложнений. [Kuroda К. и др., 2016]. 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 периоперационную органопroteкцию и снижение количества послеоперационных осложнений [Murkin J.M. и др., 2011; Zanatta P. и др., 2011; Трубникова О.А. и др., 2015; Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015; Hernández-García C., Rodríguez-Rodríguez A., Egea-Guerrero J.J., 2016].

Неврологические осложнения относятся к группе самых тяжелых и крайне нежелательных категорий осложнений после кардиохирургических операций. Их развитие увеличивает летальность, удлиняет время госпитализации пациентов и в отделении реанимации, и в стационаре, затягивает период реабилитации, является ведущей причиной инвалидизации и ухудшения качества жизни после кардиохирургических операций [Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Fudickar A. и др., 2011; Nicolini F. и др., 2013]. Независимо от спектра симптомов и степени их выраженности послеоперационные НО в дальнейшем могут становиться не только медицинской, но и социальной проблемой [Иванов С.В., 2005; Kellermann K., Jungwirth B., 2010].

Ранняя диагностика и профилактика НО становится еще более актуальной в условиях расширения оказания кардиохирургической помощи пациентам старческого возраста, для которых характерны предшествующие психоневрологические нарушения на фоне АГ, 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].

Существует ряд классификаций послеоперационных НО, однако, в целом авторы едины, разделяя НО на более тяжелые или фатальные, и менее тяжелые или преходящие типы.

Принципиальным отличием является предложение авторов выделять ПОКД в отдельный пункт классификации, так как появляется все больше данных о ее клинической значимости, несмотря на частое отсутствие ярких клинических проявлений. При данном варианте классификации имеют место 3 типа НО – 1) Инсульт, 2) Энцефалопатия (в том числе, делирий), 3) ПОКД. Такой вариант разделения НО является наиболее информативным и охватывает как патоморфологическую и патофизиологическую структуру поражения ГМ, наличие нарушения сознания, так и отражает тяжесть данного поражения [Goto T., Maekawa K., 2014].

Проблема НО в структуре послеоперационных осложнений была и остается значительной проблемой кардиохирургии. В последнее время наметилась тенденция к снижению частоты грубого повреждения головного мозга, хотя на этапах становления кардиохирургии частота подобных осложнений была высокой (34–44% против 0,6–10% в настоящее время) [Медведева Л.А., Еременко А.А., 2015; Moody D.M. и др., 1995; Kellermann K., Jungwirth B., 2010; Miyazaki S. и др., 2011; Li J., Bi Q., 2012; Nina V.J. da S. и др., 2012].

Помимо инсульта, в последнее время все больше внимание исследователей привлекают менее тяжелые НО, в первую очередь делирий и ПОКД. Частота возникновения делирия в кардиохирургии составляет по разным данным от 4,1% до 52% и более [Miyazaki S. и др., 2011; Brown C.H. и др., 2015]. Некоторые авторы выделяют также гипоксически-метаболическую ЭП, которая также относится к НО 2 типа [Li J., Bi Q., 2012].

По различным данным дисфункция 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 [Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Stroobant N. и др., 2010; Miyazaki S. и др., 2011; Nina V.J. da S. и др., 2012].

НКФ в отдаленном периоде коррелирует со Шкалой ежедневной жизненной активности (Instrumental Activities of Daily Living scores), а ПОКД значимо влияет на качество жизни больного и владение некоторыми необходимыми навыками, например, такими, как управление автомобилем или способность вернуться к работе [Ahlgren E. и др., 2003; Fontes M.T. и др., 2013].

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 г.г. на базе Центра сердечнососудистой и эндоваскулярной хирургии КБ № 119 ФГБУЗ ФМБА России, в дальнейшем переименована в ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России.

Тяжесть исходного состояния больных по функциональному классу Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) соответствовала  $3,2 \pm 0,01$  и шкале EuroSCORE (балл 3 (2;6); риск летальности 2,54 (1,78; 4,74).

Показанием к хирургическому лечению был следующий спектр патологии – ИБС, изолированные, комбинированные и сочетанные пороки клапанов ревматического генеза, на фоне бактериального эндокардита, изолированный атеросклеротический порок аортального клапана, а также сочетанная патология – ИБС и пороки клапанов сердца, ИБС и коррекция аневризмы ЛЖ.

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 кардиopleгию по методике Калафиори [Calafiore A.M. и др., 1995], также использовали растворы Консол и Кустодиол. В 17,4% наблюдений ИБС корректировали при помощи оперативных вмешательств без ИК.

В раннем послеоперационном периоде выявили НО различной степени тяжести - 1) НО 1 тип - Инсульт, подтвержденный клиническими данными и визуализирующими методами исследования (n=23), 2) НО 2 тип - ТИА, делирий, судорожный синдром (n=84),

К НО относили неврологические дисфункции, которые развивались у больных после стандартного анестезиологического пособия, сохраненной почечной и печеночной функций, нормотермии, допустимых значений лабораторных данных. У данной категории больных летальных исходов не было.

Для выявления НО 3 типа дополнительно в рамках нашего исследования были проведены проспективные исследования с тестированием НКФ больных до и после оперативного вмешательства.

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 наступали на фоне ПОН. Общая 30-дневная летальность после плановых кардиохирургических вмешательств, не связанная с изолированными НО, за исследуемый период составила 1-3,5%.

Все пациенты были оперированы в условиях многокомпонентной общей анестезии с ИВЛ. Методика ИК была стандартизирована, использовали одноразовые мембранные оксигенаторы, основной этап операции у всех пациентов выполняли в условиях нормотермии 35,8 – 36,7 °С, непугсирующего режима в режиме  $\alpha$ -Stat. Объемная скорость перфузии составляла 2,4-2,6 л/мин/м<sup>2</sup>.

Начальный этап исследования был посвящён возможностям предоперационного прогнозирования неврологических осложнений. Ретроспективно 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 и без них. Целью этого исследования явилось выделение пациентов группы риска развития послеоперационных НО.

**Первым этапом** бы выполнен анализ и выявление общих предикторов НО 1 и 2 типа. В этом случае выделили 2 группы сравнения – «с НО» и «без НО». Следующим этапом отдельно были выявлены дооперационные факторы риска для НО 1 и 2 типов. К НО 1 типа отнесли инсульт, к НО 2 типа – транзиторные ишемические атаки, тяжелую клинически развернутую энцефалопатию (ЭП), делирий, судорожный синдром. Для выявления факторов риска НО 3 типа (послеоперационная когнитивная дисфункция) проводили специальное проспективное исследование.

При анализе демографических данных и исходной тяжести состояния по шкале EuroSCORE выявили высокодостоверные отличия между группами больных с НО и без них. Было выявлено, что для пациентов с развившимися

послеоперационными НО был характерен более старший возраст, меньший вес 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.

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.

Также был проанализирован спектр **сопутствующей патологии** пациентов с НО и без них. Было выявлено, что частота таких зафиксированных в диагнозе заболеваний как АГ стадия 2-4, диагностированные нарушения обмена углеводов, включающие в себя СД 1 и 2 типов и нарушение толерантности к углеводам (в стадии компенсации), патология дыхательной системы, включающая в себя заболевания с нарушением бронхиальной проходимости, в том числе ХОБЛ (в стадии компенсации), заболевания мочевыделительной системы, в основном представленные наличием ХПН разной степени выраженности и ЦЖ в группах не отличалась. Не отличалась в группах и частота хронических нарушений ритма сердца, к ним отнесли постоянную форму фибрилляции предсердий, частые желудочковую и предсердную экстрасистолию.

Была выявлена тенденция к более частому наличию сопутствующей патологии ЖКТ у пациентов с НО. К данной группе сопутствующей патологии относили язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе, а также эрозивный гастрит в стадии ремиссии.

При анализе были выявлены высоко 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.

Также высоко значимыми явились отличия в частоте сопутствующих заболеваний ГМ, в первую очередь, ДЭП в изолированном виде или в сочетании с ОНМК в анамнезе.

Был проведен анализ **взаимозависимости** ДЭП, как основного высокодостоверного предиктора развития послеоперационных НО, и других видов сопутствующей патологии у пациентов кардиохирургического профиля. При проведении парных линейных корреляций между различными сопутствующими заболеваниями, была выявлена взаимная зависимость развития ДЭП и патологии других органов и систем. Отмечено достоверное различие в частоте развития различной сопутствующей патологии у пациентов с и без ДЭП. Таким образом, можно предположить, что развитие ДЭП происходит во взаимосвязи и на фоне мультиорганной патологии, в спектре которой ведущими являются заболевания сердечнососудистой, дыхательной и эндокринной систем.

Были выявлены достоверные зависимости ДЭП и сосудистой патологии - артериальной гипертензии, патологии ВСА и мультифокального атеросклероза. Безусловна взаимосвязь ОНМК и ДЭП, которые имеют много общих этиологических факторов. Фоновыми заболеваниями, способствующими развитию ДЭП, являются патология ЩЖ и наличие нарушений углеводного обмена, в первую очередь, СД 2 типа. Взаимосвязь патологии ЖКТ и почек с ДЭП, вероятно, объясняется общим сосудистым генезом данных заболеваний. Очевидным является и вклад в развитие ДЭП патологии дыхательной системы, в структуре которой преобладает ХОБЛ, течение которой в свою очередь часто характеризуется нарушением оксигенации, уровня  $CO_2$  и наличием хронического воспалительного процесса.

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 формулы, более высокие значения палочкоядерных лейкоцитов при отсутствии значимых отличий в общем уровне лейкоцитов крови. Также в группах высоко достоверно отличались уровни мочевины крови, с большими значениями в группе с НО при отсутствии разницы в уровне креатинина.

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 ЦО, выполненном до начала анестезиологического вмешательства, выявили высоко 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.

Для проведения многофакторного регрессионного анализа изучили полученные достоверные предикторы при помощи непараметрического корреляционного анализа (по Spearman) для выявления взаимосвязящих переменных. Затем при помощи анализа ROC - кривых для количественных переменных определили точки отсечения (Cut off) (диаграммы), для каждого показателя представлены значения площади под кривой (ППК) и вычисленных посредством определения индекса Youden точек отсечения.

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.

Отбор независимых переменных для включения в модель проводился на основании оценки статистической значимости различий параметров в группах с НО и без них (уровень значимости  $p < 0,1$ ), а также изучения характера и силы взаимосвязи между этими параметрами. После отбора переменных методом пошагового исключения была получена модель, непригодная для точного математического прогнозирования в связи 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 церебральной оксигенации менее 65%.

**Следующим этапом** при проведении анализа выявили дооперационные предикторы развития инсульта, то есть тяжелых НО 1 типа. При анализе демографических данных у больных с развившимся послеоперационным инсультом выявили, что такие показатели как женский пол и более старший возраст не имеют достоверности при сравнении с больными без инсульта. При этом, аналогично с результатами анализа дооперационных факторов риска у всей когорты пациентов с НО, в группе инсульта тяжесть исходного состояния по шкале Euro score была достоверно больше, а росто-весовые показатели меньше, чем у неосложненных больных.

При анализе спектра сопутствующей патологии выявили, что единственными значимыми отличиями группы инсульта явились наличия стенозов ВСА, как со стенозированием более 50%, так и с более гемодинамически значимыми стенозами более 70%.

Отличий в частоте другой сопутствующей патологии в группах инсульта и у неосложненных больных не выявили.

В рамках исследования ретроспективно изучили особенности дооперационных данных лабораторных методов исследования у пациентов с послеоперационным инсультом и без него. Основными отличиями в группах пациентов явилась разница в уровне общего белка плазмы, который был более низким в группе инсульта, а также в показателях мочевины, которая была достоверно выше у больных с послеоперационным инсультом. Возможно эти отличия свидетельствуют о более значимой исходной почечной дисфункции в группе инсульта, которая может иметь общую с церебральными дисциркуляторными заболеваниями сосудистую этиологию.

При анализе данных инструментальных методов обследования выявили отсутствие достоверных отличий в данных ЭХО-КГ, за исключением значимо больших показателей конечно-диастолического объема левого желудочка у пациентов с развившимся послеоперационным инсультом. При билатеральном измерении ЦО, выполненном до начала анестезиологического вмешательства, также выявили высоко достоверное отличие показателей исходной оксигенации ГМ в группах с инсультом и без него, в группе инсульта эти показатели были значимо ниже, чем у неосложненных больных.

**Следующим** этапом при проведении анализа выявили дооперационные предикторы развития послеоперационных энцефалопатий, то есть НО, которые относят ко 2 типу. При анализе демографических данных у больных с НО 2 типа выявили, что все проанализированные исходные данные имели достоверные отличия в группах больных с ЭП и без нее. У больных с ЭП значимо отличались гендерные и возрастные показатели, в группе было больше больных женского пола, а средний возраст был достоверно выше. При этом в группе ЭП тяжесть исходного состояния по шкале EuroSCORE была достоверно больше, а ростовые показатели меньше, чем у неосложненных больных.

Также был проанализирован спектр сопутствующей патологии пациентов с ЭП и без нее. Было выявлено, что частота таких зафиксированных в диагнозе заболеваний как АГ стадии 2-4, диагностированные нарушения обмена углеводов, патология дыхательной системы, заболевания мочевыделительной системы, ЖКТ, ЩЖ и частота хронических нарушений ритма сердца в группах не отличалась.

При анализе были выявлены высоко достоверные различия в частоте сопутствующей патологии артериальной сосудистой системы, то есть наличие мультифокального атеросклероза. Отдельно было проанализировано наличие стенозов ВСА более 50% и более 70% в группах и была выявлена достоверная разница с большей частотой стенозов ВСА более 50% в группе больных с ЭП.

Высоко значимыми явились отличия в частоте сопутствующих заболеваний ГМ, в первую очередь, ДЭП в изолированном виде или в сочетании с ОНМК в анамнезе.

Изучили особенности дооперационных данных лабораторных методов исследования у пациентов с послеоперационной ЭП и без нее. Основными отличиями в группах пациентов явилась разница в показателях мочевины, которая была достоверно выше у больных с послеоперационной ЭП. Также для этой группы пациентов было характерно наличие более высокого уровня глюкозы. При отсутствии достоверной разницы в частоте сопутствующего выявленного нарушения обмена углеводов в группах с ЭП и без нее, становится очевидным, что более высокий уровень глюкозы натощак может свидетельствовать о недиагностированном СД, что, в свою очередь, явилось предиктором развития ЭП в послеоперационном периоде. Остальные проанализированные 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 толщины стенок сердца.

При билатеральном исходном измерении ЦО выявили высоко достоверное отличие показателей исходной оксигенации ГМ в группах с ЭП и без нее, эти показатели были ниже у больных с ЭП.

Для анализа наиболее значимых предоперационных факторов, а также общности или отличия предикторов для различных видов НО, представили сводные данные. 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 церебральной оксигенации 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, старший возраст, женский пол, сниженный гемоглобин, повышенный уровень глюкозы крови, палочкоядерный сдвиг в формуле крови, а также наличие в анамнезе заболеваний ГМ, таких как ОНМК и/или ДЭП.

Особыми факторами, свидетельствующими об отдельном риске развития тяжелых НО 1 типа являются, помимо вышеприведенных, увеличенные размеры ЛЖ и сниженный уровень общего белка. Намного более широким является спектр факторов риска для НО 2 типа – к нему, помимо общих факторов риска, относят и наличие мультифокального атеросклероза, старший возраст, женский пол, сниженный гемоглобин, повышенный уровень глюкозы крови, а также наличие в анамнезе заболеваний ГМ, таких как ОНМК и/или ДЭП.

**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. Целью 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, выявленных на предыдущем этапе исследования.

При начальном этапе данного исследования выполнили анализ интраоперационного периода и выявление общих предикторов НО 1 и 2 типов. В этом случае выделили 2 группы сравнения – «с НО» и «без НО». Следующим этапом отдельно были выявлены дооперационные факторы риска НО 1 и 2 типов. К НО 1 типа отнесли инсульт, к НО 2 типа – транзиторные ишемические атаки, тяжелую клинически развернутую ЭП, делирий, судорожный синдром. Обсуждению факторов риска НО 3 типа (послеоперационная когнитивная дисфункция) был посвящен специальный этап исследования.

Спектр оперативных вмешательств у пациентов с послеоперационными НО и без них был сходным. Выявили тенденцию к более частому выполнению в группе НО операций на клапанах сердца ( $p=0,12$ ). В остальном достоверных отличий не отметили.

Проанализировали взаимосвязи развития послеоперационных НО различных типов от наличия или отсутствия ИК. При этом 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 при этом значимо не отличалась в группах с НО и без них.

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 интраоперационном 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 дозирования допамина в предперфузионном периоде. В постперфузионный период для больных с НО были характерны более низкие среднее и диастолическое

давления и более высокая ЧСС. То есть у пациентов с НО была диагностирована более выраженная тенденция к исходной сердечной недостаточности и соответствующая задолженность кровообращения.

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 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 рН в щелочную сторону.

И только на этапе постперфузионного периода в группе НО был выявлен большой дефицит оснований с соответствующим меньшим рН. Уровень лактата крови в этот период в группах достоверно не отличался.

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  $O_2$  в группе с послеоперационными НО.

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 периоперационного периода выявляли более низкий комплайнс легких.

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.

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 постперфузионном периоде. Это относилось и к уровням Ht и Hb.

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

Второй группой высокодостоверных показателей, подтвердивших свою предикторную значимость развития НО, явилась группа показаний церебрального мониторинга, в первую очередь, данных церебральной оксигенации. Поскольку между билатеральными показателями ЦО на всех этапах была продемонстрирована практически линейная корреляция, мы представим в таблице только монолатеральные показатели на всех этапах. Безусловно, этот показатель продемонстрировал себя как динамичный, быстро реагирующий на любые изменения состояния больного и сохраняющий свою значимость на протяжении всего интраоперационного периода. Выявили, что в группе больных со снижением rSO<sub>2</sub> во время ИК менее 50% продолжительность послеоперационной ИВЛ значимо больше, чем у больных без снижения ЦО (200 (170;250) минут и 190 (160;240) мин).

Помимо ЦО высокосignificantным оказался еще один показатель церебрального мониторинга – глубина анестезии. Независимо от метода определения глубины анестезии, все эти параметры были значимо ниже в группе в послеоперационными НО на всех этапах исследования. И BIS, и индекс слуховых вызванных потенциалов, были снижены в группе больных с послеоперационными НО.

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.

Учитывая то, что данные церебрального мониторинга, особенно церебральная оксиметрия, является одним из самых динамично определяемых и информативных с предикторной для развития НО точки зрения, показателем, следующим этапом исследования мы попытались выявить предикторы снижения

ЦО во время операции с тем, чтобы иметь возможность их своевременно корректировать в рамках профилактики НО.

Проанализировали ретроспективно исходные данные больных, у которых во время операции отмечали снижение  $rSO_2$  ниже 50% для дополнительного выделения группы риска по развитию послеоперационных НО. В качестве точки разделения на группы выделили этап 30 минут ИК, на котором регистрировали снижение  $rSO_2$  менее 50%. Основанием для такого разделения на группы служил анализ с определением «точки отсечения», выполненного при помощи анализа ROC-кривой для количественных переменных.

Выявили, что пациенты, у которых впоследствии во время операции отмечают снижение  $rSO_2$  ниже 50%, имеют исходно достоверно более низкие показатели красной крови, а также содержание белка. При этом росто-весовые показатели у этой категории больных значимо ниже, чем у осложненных больных. Также исходные показатели ЦО у данной группы больных являются достоверно сниженными по сравнению с больными, не имевшими НО в послеоперационном периоде. Эти предикторы снижения ЦО во многом совпадают с данными исходной группы риска развития послеоперационных НО.

При анализе интраоперационных гемодинамических показателей у больных со снижением  $rSO_2$  менее 50% и без него выявлено, что для для первых характерными явилось наличие исходных признаков сердечно-сосудистой недостаточности со снижением СИ, АД д. и глобального конечно-диастолического объема. Это потребовало проведения инфузионной терапии и назначения больших дозировок допамина для коррекции СИ. На этапе гепарина сохранялось снижение АД ср. и глобальной фракции изгнания, несмотря на большие дозы допамина в группе со снижением  $rSO_2$  менее 50%. При этом на фоне проводимой терапии симпатомиметиками СИ на этапе гепарина и протамина в группах достоверно не отличался.

Необходимо отметить, что при разделении на группы мы выбрали этап 30 мин ИК, как было указано ранее. Но в дальнейшем было выявлено, что в группе больных с  $rSO_2$  менее 50% на этапе 30 мин ИК, достоверно более низкие показатели  $rSO_2$  были зарегистрированы и на всех остальных этапах исследования ( $p < 0,05$ )

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

При помощи анализа ROC - кривой для количественных переменных определили точку cut-off, для показателя гемоглобина на этапе 30 мин ИК, она составила менее 90 г/л. На диаграмме представлены значения ППК и вычисленных посредством определения индекса Youden точек отсечения.

ППК = 0,607 (0,585; 0,629), Youden index = 0,1945 (0,0983; 0,2831), Cut-off =  $\leq 90$ , Чувствительность 59,74; Специфичность 59,71

При анализе показателей КОС и газового состава крови выявили, что в группе со снижением  $rSO_2$  менее 50% имеет место исходная гипероксия и гипокапния практически на всех этапах исследования, что на этапах начала ИК и 30 мин ИК приводит к более значимому сдвигу рН в сторону декомпенсированного алкалоза. Эти данные соответствуют тенденциям и отличиям, выявленным при анализе КОС и газового состава крови в группах с послеоперационными НО и без них. Это еще раз подчеркивает взаимозависимость и этиологическую общность развития НО и снижения ЦО в интраоперационном периоде. При этом, управляя показателями газов крови, мы можем улучшить данные ЦО.

При анализе интраоперационного температурного режима в группах выявили, что в группе со снижением  $rSO_2$  менее 50% в течение ИК и центральная, и периферические температуры были значимо ниже, чем у остальных больных.

**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.

Одним из этапов работы явилось проведение отдельного **проспективного** исследования, посвященное изучению проблемы малых неврологических осложнений после кардиохирургических вмешательств или так называемой ПОКД. 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. и др., 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. Тестирование проводили при помощи тестов «Краткая шкала оценки психического статуса» (Mini Mental State Examination - MMSE) [Molloy D.W., Standish T.I., 1997], теста Шульте (Schulte tables) [Кулешова Л.Н., 2003], теста госпитальной шкалы тревоги и депрессии (CES-D) [Eaton W. и др., 2004], теста «Батарея лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery – FAB) [Dubois B. и др., 2000].

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.

При проведении предикторного анализа изучили и сравнили в группах с ухудшением результатов тестирований в послеоперационном периоде и без ухудшения следующие показатели: паспортные и антропометрические данные, тяжесть состояния пациентов согласно шкале Euro score, спектр основной патологии, дооперационные данные лабораторного обследования, результаты предоперационного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, исходные показатели ЭХО-КГ, интраоперационно – показатели мониторинга глубины анестезии, полученные посредством измерения BIS, данные интраоперационного неинвазивного билатерального мониторинга оксигенации кортикального отдела ГМ в режиме реального времени, интраоперационные параметры гемодинамики, показатели кислотно-основного состояния и газов крови (артериальной и венозной), параметры ИВЛ, частоту назначения и дозы симпатомиметиков, вазопрессоров, дозы фентанила, ингаляционных анестетиков, температуру тела (центральную и периферическую). Данные анализировали на этапах начала оперативного вмешательства, после введения гепарина, в течение ИК (5, 30, 60 мин ИК), после введения протамина. Также анализировали основные клинические показатели периоперационного периода (длительность ИВЛ, госпитализации в отделении реанимации, летальность) и виды выполненных оперативных вмешательств.

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 (рН 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 к ним относится исходно сниженная контрактильность сердца и достоверно более низкие показатели церебральной оксигенации, как в абсолютных значениях, так и максимального ее снижения относительно исходных показателей в процентах, то есть были выявлены причины, сходные с таковыми при развитии более грубой неврологической дисфункции [Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В., 2012].

При анализе категориальных данных выявили, что у пациентов без ухудшения результатов теста достоверно чаще применяли дексмететомидин ( $P=0,014$ ).

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 ухудшившимися и не ухудшившимися больными были 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.

Также 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 более подробном анализе теста Шульте оценивают и такие показатели как степень вработываемости в поставленную задачу и психическая устойчивость при ее выполнении. Нами были выделены подгруппы с ухудшением этих параметров и без него, был выполнен дополнительный предикторный анализ. Были представлены факторы, достоверно ухудшающие вработываемость и психическую устойчивость пациентов после перенесенных кардиохирургических вмешательств.

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 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 (ВЕ и СИ на начальных этапах) также были значимы для ухудшения послеоперационных результатов. Достоверно отличалось 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 теста CES-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 оказались достоверными и для пациентов с ухудшением двух и более тестов. Так, на всех этапах оперативного вмешательства ДО в пересчете на идеальную массу тела оказался выше у больных с послеоперационным ухудшением когнитивной функции. У этих же больных выявили большие показатели давлений в дыхательных путях – давления плато и пикового. Негативно в своем влиянии на функцию ЦНС проявило себя и наличие исходной задолженности кровообращения, выражавшееся в снижении СИ, несмотря на большую исходную ЧСС и снижении 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 рН, было зарегистрировано на этапе ИК. Задолженность кровообращения, манифестировавшаяся после основного этапа операции, в группе с ухудшением НКФ проявилась меньшим ВЕ и большим уровнем лактата. Доза Десфлюрана в группе без ухудшения НКФ была достоверно выше без разницы в уровне глубины анестезии. Выявили, что максимальный процент снижения уровня ЦО относительно исходных показателей, выявленный на любом этапе операции, был значительно больше в группе больных с послеоперационным ухудшением НКФ.

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

При анализе данных периоперационного периода пациентов, у которых в послеоперационном периоде ухудшились показатели большинства тестов, выявили подтверждение предыдущих данных – также значимыми были параметры ИВЛ с негативным влиянием высоких ДО без достоверной разницы в МОД и более низкого ПДКВ. В группе с ухудшением НКФ также была отмечена большая глубина анестезии и меньшие значения насыщения кислородом во время ИК.

Было выявлено, что у пациентов с ухудшением 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 (глубина анестезии и церебральная оксиметрия) и некоторые лабораторные показатели. Возможность воздействовать на данные группы предикторов может оказать непосредственное влияние на состояние НКФ у пациентов кардиохирургического профиля. Выявленные предикторы являются сходными в различных тестах, некоторые из них подтвердили свою значимость неоднократно, и мы бы хотели выделить их отдельно, как наиболее информативные.

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 для всех периоперационных параметров в группах с ухудшением в двух и более тестах и без него (уровень значимости  $p < 0,1$ ), а также изучения характера и силы взаимосвязи между этими параметрами. 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 когнитивных 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:

$$g(x) = - 8,89 + 0,236 * \text{EuroSCORE} + 0,289 * \text{ДО/ИдМТ} - 0,502 * \text{Допамин до ИК} + 0,213 * \text{Рплата до ИК} - 0,07 * \text{BIS после ИК} + 1,024 * \text{лактат после ИК}.$$

Площадь под ROC кривой составила 0,829 (ДИ: 0,742 -0,916).

Невысокая предсказательная способность полученного уравнения бинарной логистической регрессии связана, на наш взгляд, с недостаточным количеством наблюдений и наличием пропущенных значений. Данное уравнение было использовано для обозначения спектра параметров, возможно влияющих на развитие послеоперационной ПОКД.

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. 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, а также большая эффективность профилактики и ранней диагностики 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.

Задачей данного раздела исследования было изучение взаимосвязи послеоперационной когнитивной дисфункции с потребностью в дополнительной послеоперационной седации, а также клиническими и лабораторными данными периоперационного периода, в том числе, с показателями ЭЭГ и динамикой воспалительных и нейрональных биомаркеров и оценить их информативность как предикторов развития НО у кардиохирургических больных.

Анализировали проявления **ранней послеоперационной ЭП (РПЭП)**. Разделение на группы с ранней ЭП и без нее выполняли согласно клиническим данным непосредственного послеоперационного периода. К группе РПЭП (n=10) отнесли пациентов, у которых отметили неадекватное пробуждение (с очевидной когнитивной дисфункцией, астенизацией, возбуждением, отсутствием продуктивного 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 ранней ЭП.

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» (Mini Mental State Examination - MMSE), теста «Батарея лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery – FAB) (см. выше) и теста рисования часов [Bryson G.L. и др., 2011].

В день операции проводилась катетеризация луковички внутренней яремной вены для забора проб в оттекающей от ГМ венозной крови [Щеденок В.В., 1971]. В пробах анализировали параметры кислотно-основного состояния ( $PO_2$ ,  $PCO_2$ , Sat, pH, BE, глюкоза, лактат), маркеры системного воспалительного ответа (IL-1  $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ ), 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 T0 – до операции, T1 – 30 минут ИК, T2 – по окончании ИК, T3 – на утро после операции в отделении реанимации. Также анализировали данные пред- и послеоперационного обследования. Статистическую обработку данных проводили при помощи методов непараметрической и параметрической статистики, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , учитывая небольшое количество наблюдений также анализировали тенденции различий с  $p \leq 0,1$ .

При анализе исходных ЭЭГ было выявлено, что для большинства больных характерно наличие умеренно выраженных общемозговых изменений, как в группе с ЭП, так и без нее. При анализе исходной ЭЭГ были выявлены более частые признаки исходной дисфункции срединных структур и ствола мозга ( $p=0,09$ ), корковой дисфункции ( $p=0,08$ ) и наличие очагов эпиактивности ( $p=0,13$ ) в группе ЭП. Остальные исходные показатели ЭЭГ в группах не отличались. При этом в послеоперационном периоде отмечены достоверные отличия в выраженности общемозговых изменений ( $p=0,03$ ), асимметрии полушарий ( $p=0,02$ ), корковой

дисфункции ( $p=0,02$ ) и эпиактивности ( $p=0,03$ ) в группе ЭП. Также было выявлено, что в группе без ЭП показатели ЭЭГ до и после операции практически не отличаются, тогда как у больных с ранней ЭП отметили тенденцию к ухудшению большинства показателей ЭЭГ в послеоперационном периоде.

При анализе исходных отличий в группах с ранней ЭП 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 низким показателям общего белка плазмы в группе ЭП и более высокому содержанию глюкозы в оттекающей от ГМ венозной крови.

Проанализировали данные тестирования НКФ больных обеих групп до и после операции (1 – до операции, 2 – после операции). При сравнении групп выявили отсутствие достоверных отличий в исходных данных тестирования. При послеоперационном тестировании выявили тенденции к худшим результатам тестов у больных с ранней ЭП. При сравнении результатов тестирования до и после операции внутри каждой группы выявили значимое ухудшение результатов теста FAB в группе с ЭП ( $p=0,06$ ), и тенденцию к ухудшению результатов MMSE и Теста Часов, тогда как в группе больных без ЭП 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 введения протамина было достоверно более низкое АД д., больший уровень лактата в венозной крови и больший процент прироста содержания S-100 относительно исходного уровня в оттекающей от ГМ крови.

Также на этапе введения протамина выявили тенденции к меньшей GEF и большему GEDI в группе ЭП, большему уровню белка S-100 и NSE в оттекающей от ГМ крови в данной группе. На утро после операции в группе ЭП был достоверно выше уровень глюкозы в оттекающей от ГМ крови, также отмечена тенденция к большему содержанию белка S-100 на этом этапе.

Проанализировали типичную динамику биомаркеров в оттекающей от ГМ венозной крови в периоперационном периоде, а также различия данных показателей в группах с РПЭП и без нее.

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 выявлено не было.

Выявили 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 TNF  $\alpha$  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. На утро 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 выявили 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 выявили достоверные отличия только одного показателя – белка S-100, он был достоверно выше в группе больных с ЭП на этапе после протамина ( $p = 0,036$ ).

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 PO<sub>2</sub> в оттекающей от ГМ венозной крови.

При анализе данных выявили достоверные корреляции некоторых интраоперационных факторов и уровня нейрональных маркеров на первые послеоперационные сутки.

Выявили среднюю обратную достоверную взаимозависимость исходного уровня NSE и величины NO на утро 1-х послеоперационных суток, а также влияние интраоперационного сдвига pH на уровень NSE на утро. Величина IL-18 на 1-е сутки имела обратную среднюю достоверную зависимость от уровня венозной оксигенации и исходного гематокрита.

При анализе взаимозависимости интраоперационных показателей выявили, что уровень исходного и интраоперационного гематокрита достоверно влияет на показатель церебральной оксиметрии. Также подтвердилась обратная взаимосвязь таких показателей как IL-6 и NO, IL-6 и PO<sub>2v</sub>, IL-18 и уровень гемоглобина крови на разных этапах исследования. Отмечены прямые достоверные умеренные корреляции таких специфических нейрональных маркеров как S-100 и NSE, а также прямая взаимосвязь уровней IL-6 и IL-18.

Итак, выявили периоперационную динамику биомаркеров в оттекающей от ГМ венозной крови: для IL-6, TNF- $\alpha$ , 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 провоспалительных интерлейкинов на уровень венозной оксигенации. Выявили прямую взаимосвязь провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-18, а также нейрональных биомаркеров NSE и S-100.

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 ( $>61$ ) лет,
- 2) Женский пол,
- 3) Мультифокальный атеросклероз,
- 4) Стенозы ВСА более 50%,
- 5) Балл по Euroscore  $>4$  - за исключением возможности снижения креатинина,
- 6) ППТ,  $\text{м}^2$  ( $\leq 1,89$ ),

Факторы риска, подлежащие коррекции –

- 1) Гемоглобин, г/л ( $\leq 135$ ). Менее 135 г/л – отказ от дооперационного аутозабора крови, менее 100 г/л при условии стабильности больного – диагностика и коррекция анемии.
- 2) Палочкоядерные лейкоц., % ( $> 2,9$ ) Без сопутствующего лейкоцитоза обычно не проводится.
- 3) Мочевина, ммоль/л ( $>6,9$ ). Без сопутствующего увеличения уровня креатинина обычно не проводится.
- 4) Глюкоза, ммоль/л ( $>6$ ). Консультация эндокринолога, анализ гликозилированного гемоглобина (с информационной целью, понимание степени декомпенсации), 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, ( $\leq 75$ ), Добавление сиппингов к питанию за несколько дней до операции.
- 6)  $\text{rSO}_2$ , % ( $\leq 65$ ), при коррекции детерминант нормализуется самостоятельно

- 7) КДО ЛЖ ( $\geq 170$ ) мл. В сочетании со сниженной ФИЛЖ менее 40% - возможна предоперационная инфузия левосимендана
- 8) Стенозы ВСА более 70%. Консилиум специалистов рассматривает возможность дооперационной коррекции ВСА или проведение симультанного вмешательства
- 9) ОНМК. Выполнене КТ ГМ для оценки исходного поражения. Не является коррекцией, однако при развитии НО необходимо для оценки поражения в динамике
- 10) ДЭП. Проведение тестирования НКФ. Не является коррекцией, однако 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 эпилептической активности и назначения соответствующей терапии

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

#### **I. Общие мероприятия**

- 1) Хирургическая нейропротекция (применение инфуляции  $\text{CO}_2$  в рану при операциях на «открытом сердце» и тщательная деаэрация полости ЛЖ перед снятием зажима с аорты, применение УЗИ аорты для выбора оптимальных мест установки канюли, по возможности использование технологии one-touch или no-touch aorta).
- 2) Применение инфузионных фильтров, как для кристаллоидных растворов, так и для гемотрансфузионных сред.
- 3) Коррекция гипергликемии в интраоперационном периоде путем постоянной инфузии раствора инсулина по протоколам. В данном исследовании применяли протокол Пенсильванского университета.
- 4) Проведение нормотермического ИК с температурой  $36,0 - 36,7$  °C.
- 5) Проведение постоянного церебрального мониторинга, включающего в себя неинвазивное билатеральное измерение церебральной оксигенации и определение глубины анестезии любым из доступных методов.
- 6) При снижении показателя глубины анестезии ниже 45 по BIS уменьшить глубину анестезии.
- 7) Назначение трансфузии компонентов крови проводить по абсолютным показаниям.

- 8) Своевременная коррекция КОС с достижением нормальных значений рН 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%:

В этот период рекомендовали проводить коррекцию исходной сердечной недостаточности, которая выражается в исходном 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:**

- 1) Поверхность тела  $< 1,8 \text{ м}^2$ , исходный  $Hb < 130 \text{ г/л}$ , снижение  $Ht$  менее 28% - уменьшить объем заполнения АИК, предпочтение тепловой малообъемной кровяной кардиopleгии по Калаффиори, применение стимуляции диуреза в умеренных дозах, применение ультрафильтрации на этапе ИК, гемотрансфузия на этапе смещения.
  - 2)  $PaCO_2 < 35 \text{ мм рт.ст.}$  - увеличить  $PaCO_2$ . Уменьшить подачу газовой смеси во время ИК, ЧДД в другие периоды.
  - 3)  $Адср < 60 \text{ мм рт. ст.}$  Инфузия норадреналина, введение мезатона, применение метиленовой сини и/или р-ра серотонина.
- Снижение  $DO_2$  (расчет) - увеличить  $O_2$ ,  $Hb$ , СИ. Гемотрансфузия, симпатомиметики.

**Дополнительно у пациентов группы риска:**

- 1) Отдавать предпочтение ингаляционной анестезии десфлюраном при отсутствии противопоказаний. Позитивное влияние на НКФ оказывает применение дексметомидина 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 послеоперационное 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 инфузию дексмидетомидина 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. В дальнейшем – 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.

Алгоритм был разработан на основании результатов предыдущих исследований. Хотелось бы еще раз подчеркнуть отсутствие панацеи или какого-то фармакологического агента, являющегося надежным профилактическим средством профилактики НО. Именно многофакторность и многоходовость мероприятий по профилактике НО являются залогом клинического успеха [Murkin J.M. и др., 2011].

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

## 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  $\leq 1,8$ , 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  $\leq 130$  г/л, уровень глюкозы крови > 6 ммоль/л, уровень мочевины > 7,6 ммоль/л, воспалительные изменения в формуле крови, исходное снижение  $rSO_2 \leq 65\%$ . Дополнительными факторами, свидетельствующими о риске развития тяжелых неврологических осложнений 1 типа (инсульта) являются увеличенные размеры левого желудочка и сниженный уровень общего белка  $\leq 70$  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<sup>2</sup> и увеличении внесосудистой воды легких >8 мл/кг); снижение комплайенса легких в постперфузионном периоде  $\leq 70$ мл/мбар; интраоперационное повышение уровня глюкозы > 8,5 ммоль/л или развитие инсулинорезистентности; гемодилуция во время ИК с уровнем гемоглобина менее 90г/л; гипокапния ( $PaCO_2 \leq 30$  мм рт.ст.; гипотермия  $\leq 35,8$ С; глубина анестезии (БИС  $\leq 45$ ), 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 осложнений.

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  $P_{aO_2}$  более 250 мм рт.ст., гипервентиляция со снижением  $P_{aCO_2}$  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 O<sub>2</sub> в предперфузионный 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева М.В. и др. Влияние умеренной гипотермии на сывороточный уровень нейронспецифических белков, кислородное обеспечение и нейрокогнитивный статус пациентов при операциях реваскуляризации миокарда // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011. № 1. С. 35–40.
2. Беленичев И.Ф. и др. Роль гена C-FOS в регуляции типа нейрональной гибели в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения // Патология. 2008. Т. 5. № 3. С. 91.
3. Белов Ю.В., Катков А.И., Винокуров И.А. Продолжительность искусственного кровообращения как предиктор ранних результатов после операции на сердце. // Хирургия. 2015. № 5. С. 4–13.
4. Бокерия Л.А. и др. Методы оценки неврологических исходов в кардиохирургии // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2005. Т. 2. С. 8–14.
5. Бокерия Л.А. и др. Когнитивные функции после операций с искусственным кровообращением в раннем и отдаленном послеоперационном периоде // Кардионеврология. 2011. Т. 2. С. 71–88.
6. Бокерия Л.А. и др. Профилактика неврологических осложнений в сердечно-сосудистой хирургии // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковського. 2013. № 2. С. 80–84.
7. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В. Эхокардиографические корреляты при когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций. // Креативная кардиология. 2015. № 4. С. 13–25.
8. Бузиашвили Ю.И. и др. Использование когнитивных вызванных потенциалов P300 в диагностике нарушений высших психических функций после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 2. С. 51–54.
9. Гельфанд Б.Р., Краснов В.Н. Острые психические расстройства в интенсивной терапии: практ. рук. для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, неврологов и психиатров. Москва: Мед. информ. агентство, 2014. 226 с.
10. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Матвеев С.Б. и соавт. Динамика оксида азота (нох) и других факторов окислительного стресса в прецеребральных сосудах до и после каротидной эндартерэктомии. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003. № 4. С. 28–33.
11. Голухова Е.З. и др. Нейропротекция в кардиохирургии: методы первичной профилактики микроэмболии как основного фактора развития ишемического повреждения головного мозга // Креативная кардиология. 2009. № 2. С. 54–60.
12. Громова О.А. и др. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011. Т. 111. № 12. С. 90–101.
13. Еременко А.А., Минболатова Н.М. Острое повреждение почек у больных с синдромом полиорганной недостаточности в раннем периоде после кардиохирургических операций. // Анестезиология и реаниматология.А. 2015. Т. 60. № 5. С. 38–42.
14. Еременко А.А., Чернова Е.В. Сравнение дексметомидина и пропофола при внутривенной седации в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. // Анестезиология и реаниматология. 2014. № 2. С. 37–41.

15. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Москва: , 2005. 71 с.
16. Иванов С.В. Психические расстройства, связанные с хирургическими вмешательствами на открытом сердце // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. Т. 7. № 3. С. 4–8.
17. Караваев Б.И., Кожевников В.А., Селютин М.Ю. и соавт. Опыт использования церебральная оксиметрии при операциях на сердце с искусственным кровообращением. // Анестезиология и реаниматология. 2002. № 5. С. 21–24.
18. Караваев Б.И., Лебедева Р.Н. Влияние гемодинамики на оксигенацию головного мозга // Тезисы докладов VI Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. Москва. 1998. С. 124.
19. Козлов И.А. Агонист альфа2-адренорецепторов дексмедетомидин в практике современной седации. // Общая реаниматология. 2013. № 2. С. 55–65.
20. Козлов И.А., Дзыбинская Е.В. Ранняя активизация больных после операций с искусственным кровообращением по поводу ишемической болезни сердца. // Общая реаниматология. 2008. Т. 4. № 6. С. 48.
21. Кулешова Л.Н. Внимание // Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии / под ред. А. Крылова, С. Маничева. Санкт Петербург: Питер, 2003. Вып. 2. С. 126–138.
22. Лихванцев В.В. Неспецифический делирий в отделении интенсивной терапии и реанимации. // Анестезиология и реаниматология. 2015. Т. 2. С. 55–59.
23. Малиновский Н.Н. и др. Нейропсихологический анализ психических функций пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования // Хирургия. 2000. Т. 7. С. 3–10.
24. Медведева Л.А., Еременко А.А. Неврологические осложнения у кардиохирургических пациентов. // Руководство по кардиоанестезиологии и интенсивной терапии. // под ред. А. А. Бунятына, Н. А. Трековой, А.А. Еременко – М. МИА, 2015., , 2015. С. 676–701.
25. Мороз В.В., Корниенко А.Н., Мозалев А.С. и соавт. Проблема повреждения головного мозга при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. // Общая реаниматология. 2008. Т. IV. № 4. С. 16–20.
26. Мороз В.В., Салмина А.Б., Фурсов А.А. и соавт. Новые аспекты развития системной воспалительной реакции после аортокоронарного шунтирования. // Общая реаниматология. 2008. Т. 6. № 6. С. 5–8.
27. Неймарк М.И., Давыдов В.В. Состояние высших психических функций у больных, перенесших анестезию с применением дипривана и кетамина. // Общая реаниматология. 2005. Т. 1. № 2. С. 48–52.
28. Овезов А.М. и др. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013. Т. 7. № 2. С. 3–7.
29. Овезов А.М., Брагина С.В., П.В. П. Цитофлавин при тотальной внутривенной анестезии. // Вестник хирургии им. Грекова. 2010. Т. 169. № 2. С. 64–67.
30. Попугаев К.А., Савин И.А., Лубнин А.Ю. и соавт. Делирий в реаниматологической практике. // Анестезиология и реаниматология. 2012. № 4. С. 19–28.
31. Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф. Оценка цереброваскулярного резерва. // Общая реаниматология. 2010. Т. 6. № 6. С. 39–44.
32. Сандриков В.А. и др. Ультразвуковой транскраниальный мониторинг при

- аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения. // *Анестезиология и реаниматология*. 2007. № 5. С. 58–60.
33. Светлова Н.Ю. Патофизиология повреждения мозга при операциях с искусственным кровообращением. // *Анестезиология и реаниматология*. 2006. Т. 3. С. 24–27.
34. Трубникова О.А. и др. Структура и частота выявления когнитивных нарушений у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда. // *Креативная кардиология*. 2015. № 4. С. 5–12.
35. Шевченко Ю.Л. и др. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии. Москва: РАЕН, 2009. 273 с.
36. Шевченко Ю.Л., Одинак М.М., Кузнецов А.Н. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
37. Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В. Факторы риска послеоперационных неврологических осложнений в кардиохирургии. // *Общая реаниматология*. 2012. № 8. С. 45–55.
38. Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В. Факторы риска послеоперационных энцефалопатий в кардиохирургии // *Общая реаниматология*. 2012. Т. VIII(5). С. 45–55.
39. Щедренок В.В. Изменение венозного давления и оксигенации крови во внутренних яремных венах и сигмовидных синусах в остром периоде травмы черепа и головного мозга. // 1971. Т. Авторефера. С. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-т им. В. М.
40. Яворовский А.Г., Трекова Н.А. Анестезиологические аспекты ранней активизации больных после операций аортокоронарного шунтирования. // *Анестезиология и реаниматология*. 2002. № 5. С. 13–17.
41. Abbott N.J. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2000. Т. 20. № 2. С. 131–47.
42. Abdul-Khaliq H. и др. Regional transcranial oximetry with near infrared spectroscopy (NIRS) in comparison with measuring oxygen saturation in the jugular bulb in infants and children for monitoring cerebral oxygenation. // *Biomed. Tech. (Berl)*. 2000. Т. 45. № 11. С. 328–32.
43. Accardi G. и др. Can Alzheimer disease be a form of type 3 diabetes? // *Rejuvenation Res.* 2012. Т. 15. № 2. С. 217–21.
44. Adembri C. и др. Neuroprotective effects of propofol in models of cerebral ischemia: inhibition of mitochondrial swelling as a possible mechanism. // *Anesthesiology*. 2006. Т. 104. № 1. С. 80–9.
45. Ahlgren E. и др. Neurocognitive impairment and driving performance after coronary artery bypass surgery. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003. Т. 23. № 3. С. 334–40.
46. Aizenberg D.J. Cardiovascular Testing in Asymptomatic Patients: Carotid Duplex, Cardiac Stress Testing, Screen for Peripheral Arterial Disease. // *Med. Clin. North Am.* 2016. Т. 100. № 5. С. 971–9.
47. Al-Ruzzeh S. и др. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial. // *BMJ*. 2006. Т. 332. № 7554. С. 1365.
48. Aldea G.S. и др. Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiotomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002. Т. 123. № 4. С. 742–55.
49. Algra S.O. и др. Cerebral ischemia initiates an immediate innate immune response in

- neonates during cardiac surgery. // *J. Neuroinflammation*. 2013. Т. 10. № 1. С. 24.
50. Ali M.S., Harmer M., Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. // *Br. J. Anaesth.* 2000. Т. 85. № 2. С. 287–98.
51. Amory D.W. и др. Neuroprotection is associated with beta-adrenergic receptor antagonists during cardiac surgery: evidence from 2,575 patients. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2002. Т. 16. № 3. С. 270–7.
52. Anastasiadis K. и др. Neurocognitive outcome after coronary artery bypass surgery using minimal versus conventional extracorporeal circulation: a randomised controlled pilot study. // *Heart*. 2011. Т. 97. № 13. С. 1082–8.
53. Anderson R.E. и др. Effects of glucose and PaO<sub>2</sub> modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. // *Stroke*. 1999. Т. 30. № 1. С. 160–70.
54. Andrejaitiene J., Sirvinskas E. Early post-cardiac surgery delirium risk factors. // *Perfusion*. 2012. Т. 27. № 2. С. 105–12.
55. Arrowsmith J.E. и др. Central nervous system complications of cardiac surgery. // *Br. J. Anaesth.* 2000. Т. 84. № 3. С. 378–93.
56. Bain E.S. и др. Maternal adverse effects with different loading infusion rates of antenatal magnesium sulphate for preterm fetal neuroprotection: the IRIS randomised trial. // *BJOG*. 2014. Т. 121. № 5. С. 595–603.
57. Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A. Insulin in the brain: There and back again // *Pharmacol. Ther.* 2012. Т. 136. № 1. С. 82–93.
58. Bar-Yosef S. и др. Aortic atheroma burden and cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. Т. 78. № 5. С. 1556–62.
59. Barber P.A. и др. Cerebral ischemic lesions on diffusion-weighted imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. // *Stroke*. 2008. Т. 39. № 5. С. 1427–33.
60. Barr J., Kishman C.P., Jaeschke R. The methodological approach used to develop the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines for adult ICU patients. // *Crit. Care Med.* 2013. Т. 41. № 9 Suppl 1. С. S1-15.
61. Baufreton C. и др. Brain injury and neuropsychological outcome after coronary artery surgery are affected by complement activation. // *Ann. Thorac. Surg.* 2005. Т. 79. № 5. С. 1597–605.
62. Bayliss D.A., Barrett P.Q. Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact. // *Trends Pharmacol. Sci.* 2008. Т. 29. № 11. С. 566–75.
63. Bayram H. и др. Comparing S-100 beta protein levels and neurocognitive functions between patients undergoing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. // *J. Surg. Res.* 2013. Т. 182. № 2. С. 198–202.
64. Bellelli G. и др. Delirium superimposed on dementia predicts 12-month survival in elderly patients discharged from a postacute rehabilitation facility. // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2007. Т. 62. № 11. С. 1306–9.
65. Bianchi S.L. и др. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics. // *Neurobiol. Aging*. 2008. Т. 29. № 7. С. 1002–10.
66. Bickford C.D. и др. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: a cost-effectiveness analysis. // *BMC Health Serv. Res.* 2013. Т. 13. № 1. С. 527.
67. Bilotta F. и др. Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy: a prospective randomized trial. // *J. Neurosurg. Anesthesiol.*

2009. Т. 21. № 3. С. 207–13.
68. Bilotta F. и др. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. // *Br. J. Anaesth.* 2013. № suppl 1. С. i113-20.
69. Bilotta F., Rosa G. Optimal glycemc control in neurocritical care patients // *Crit. Care.* 2012. Т. 16. № 5. С. 163.
70. Boivie P., Hedberg M., Engström K.G. Size distribution of embolic material produced at aortic cross-clamp manipulation // *Scand. Cardiovasc. J.* 2010. Т. 44. № 6. С. 367–372.
71. Bokeriia L.A. и др. Neural correlates of cognitive dysfunction after cardiac surgery. // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005. Т. 50. № 2. С. 266–74.
72. Bokeriia L.A. и др. Asymmetric cerebral embolic load and postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery. // *Cerebrovasc. Dis.* 2007. Т. 23. № 1. С. 50–6.
73. Bolotin G. и др. Novel emboli protection system during cardiac surgery: a multi-center, randomized, clinical trial. // *Ann. Thorac. Surg.* 2014. Т. 98. № 5. С. 1627-33-4.
74. Bonacchi M. и др. Does off-pump coronary revascularization reduce the release of the cerebral markers, S-100beta and NSE? // *Heart. Lung Circ.* 2006. Т. 15. № 5. С. 314–9.
75. Boodhwani M. и др. Predictors of early neurocognitive deficits in low-risk patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. // *Circulation.* 2006. Т. 114. № 1 Suppl. С. I461-6.
76. Boodhwani M. и др. Effects of sustained mild hypothermia on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind study. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007. Т. 134. № 6. С. 1443-50-2.
77. Boogaard M. van den и др. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: A prospective observational cohort study. // *Int. J. Nurs. Stud.* 2012. Т. 49. № 7. С. 775–83.
78. Booth E.A. и др. Cerebral and somatic venous oximetry in adults and infants. // *Surg. Neurol. Int.* 2010. Т. 1. № 1. С. 75.
79. Boven W.J.P. van и др. Impact of different surgical strategies on perioperative protein S100 $\beta$  release in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. // *Innovations (Phila).* 2013. Т. 8. № 3. С. 230–6.
80. Brooker R.F. и др. Cardiotomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. // *Ann. Thorac. Surg.* 1998. Т. 65. № 6. С. 1651–5.
81. Brown C.H. Delirium in the cardiac surgical ICU // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2014. Т. 27. № 2. С. 117–122.
82. Brown C.H. и др. Sedation depth during spinal anesthesia and survival in elderly patients undergoing hip fracture repair. // *Anesth. Analg.* 2014. Т. 118. № 5. С. 977–80.
83. Brown C.H. и др. The Association of Brain MRI Characteristics and Postoperative Delirium in Cardiac Surgery Patients. // *Clin. Ther.* 2015. Т. 37. № 12. С. 2686–2699.e9.
84. Bryson G.L. и др. The clock drawing test is a poor screening tool for postoperative delirium and cognitive dysfunction after aortic repair. // *Can. J. Anaesth.* 2011. Т. 58. № 3. С. 267–74.
85. Bullitt E. Expression of c-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat // *J. Comp. Neurol.* 1990. Т. 296. № 4. С. 517–530.
86. Burkhart C.S. и др. Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. // *Br. J. Anaesth.* 2011. Т. 107. № 5. С. 742–8.
87. Caddell K.A. и др. Patient-specific insulin-resistance-guided infusion improves glycemc control in cardiac surgery. // *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Т. 90. № 6. С. 1818–23.

88. Cai Y. и др. Association between the apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing intravenous anesthesia and inhalation anesthesia. // *Anesthesiology*. 2012. Т. 116. № 1. С. 84–93.
89. Calafiore A.M. и др. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. // *Ann. Thorac. Surg.* 1995. Т. 59. № 2. С. 398–402.
90. Campos J.-M., Paniagua P. Hypothermia during cardiac surgery. // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2008. Т. 22. № 4. С. 695–709.
91. Caplan L.R. On-pump versus off-pump CABG. // *N. Engl. J. Med.* 2010. Т. 362. № 9. С. 852-3-4.
92. Cardoso S. и др. Hyperglycemia, hypoglycemia and dementia: role of mitochondria and uncoupling proteins. // *Curr. Mol. Med.* 2013. Т. 13. № 4. С. 586–601.
93. Carrascal Y., Guerrero A.L. Neurological damage related to cardiac surgery: pathophysiology, diagnostic tools and prevention strategies. Using actual knowledge for planning the future. // *Neurologist*. 2010. Т. 16. № 3. С. 152–164.
94. Cartier R. Off-pump coronary artery revascularization in octogenarians: is it better? // *Curr. Opin. Cardiol.* 2009. Т. 24. № 6. С. 544–52.
95. Carvalho G. и др. Maintenance of Normoglycemia During Cardiac Surgery // *Anesth. Analg.* 2004. Т. 99. № 2. С. 319–324.
96. Carvalho G. и др. Cardioprotective effects of glucose and insulin administration while maintaining normoglycemia (GIN therapy) in patients undergoing coronary artery bypass grafting. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Т. 96. № 5. С. 1469–77.
97. Cavaglia M. и др. Increased transcription factor expression and permeability of the blood brain barrier associated with cardiopulmonary bypass in lambs. // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. Т. 78. № 4. С. 1418–25.
98. Chan M.T. V и др. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2013. Т. 25. № 1. С. 33–42.
99. Chang J.J. и др. Magnesium: potential roles in neurovascular disease. // *Front. Neurol.* 2014. Т. 5. С. 52.
100. Charlson M.E. и др. Improvement of outcomes after coronary artery bypass II: a randomized trial comparing intraoperative high versus customized mean arterial pressure. // *J. Card. Surg.* 2007. Т. 22. № 6. С. 465–72.
101. Chaudhry U.A.R. и др. Does off-pump coronary artery bypass graft surgery have a beneficial effect on long-term mortality and morbidity compared with on-pump coronary artery bypass graft surgery? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014. Т. 19. № 1. С. 149–59.
102. Chernov V.I. и др. Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. Т. 29. № 1. С. 74–81.
103. Cibelli M. и др. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. // *Ann. Neurol.* 2010. Т. 68. № 3. С. 360–8.
104. Cook D.J. и др. Postcardiac surgical cognitive impairment in the aged using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Т. 83. № 4. С. 1389–95.
105. Culley D.J. и др. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats. // *Anesth. Analg.* 2003. Т. 96. № 4. С. 1004–9, table of contents.
106. Culley D.J., Crosby G. Dementia after Cardiac Surgery // *Anesthesiology*. 2016. Т. 125. № 1. С. 14–16.
107. Dahmani S. и др. Dexmedetomidine increases hippocampal phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase 1 and 2 content by an alpha 2-adrenoceptor-

- independent mechanism: evidence for the involvement of imidazoline I1 receptors. // *Anesthesiology*. 2008. Т. 108. № 3. С. 457–66.
108. Das U.N. Hypothesis: Intensive insulin therapy-induced mortality is due to excessive serotonin autoinhibition and autonomic dysregulation. // *World J. Diabetes*. 2010. Т. 1. № 4. С. 101–8.
109. Degos V. и др. Neuroprotective strategies for the neonatal brain. // *Anesth. Analg.* 2008. Т. 106. № 6. С. 1670–80.
110. Denault A., Deschamps A., Murkin J.M. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2007. Т. 11. № 4. С. 274–81.
111. Derkach D.N., Okamoto H., Takahashi S. Neuronal and astroglial injuries in patients undergoing coronary artery bypass grafting and aortic arch replacement during hypothermic cardiopulmonary bypass. // *Anesth. Analg.* 2000. Т. 91. № 5. С. 1066–72.
112. Diegeler A. и др. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Т. 69. № 4. С. 1162–6.
113. Doenst T. и др. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. Т. 130. № 4. С. 1144.
114. Doll E. и др. Neonatal magnesium levels correlate with motor outcomes in premature infants: a long-term retrospective cohort study. // *Front. Pediatr.* 2014. Т. 2. С. 120.
115. Doussau A. и др. Fresh-frozen plasma transfusion did not reduce 30-day mortality in patients undergoing cardiopulmonary bypass cardiac surgery with excessive bleeding: the PLASMACARD multicenter cohort study. // *Transfusion*. 2014. Т. 54. № 4. С. 1114–24.
116. Dowd N.P. и др. Fast-track cardiac anaesthesia in the elderly: effect of two different anaesthetic techniques on mental recovery. // *Br. J. Anaesth.* 2001. Т. 86. № 1. С. 68–76.
117. Dubois B. и др. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. // *Neurology*. 2000. Т. 55. № 11. С. 1621–6.
118. Duebener L.F. и др. Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral microcirculation: alpha-stat versus pH-stat. // *Circulation*. 2002. Т. 106. № 12 Suppl 1. С. I103-8.
119. Dumas A. и др. Early versus late extubation after coronary artery bypass grafting: effects on cognitive function. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1999. Т. 13. № 2. С. 130–5.
120. Dunham C.M. и др. Cerebral hypoxia in severely brain-injured patients is associated with admission Glasgow Coma Scale score, computed tomographic severity, cerebral perfusion pressure, and survival. // *J. Trauma*. 2004. Т. 56. № 3. С. 482-9-91.
121. Eaton W. и др. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: Review and revision (CESD and CESD-R) // *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment* / под ред. М.Е. Maruish. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum, 2004. Вып. 3. С. 363–377.
122. Edmonds H.L. Detection and treatment of cerebral hypoxia key to avoiding intraoperative brain injuries. // *J. Clin. Monit. Comput.* 2000. Т. 16. № 1. С. 69–74.
123. Edmonds H.L. Advances in neuromonitoring for cardiothoracic and vascular surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2001. Т. 15. № 2. С. 241–250.
124. Edmonds H.L. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery. // *Heart Surg. Forum*. 2002. Т. 5. № 3. С. 225–8.

125. Edmonds H.L. Protective effect of neuromonitoring during cardiac surgery. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005. Т. 1053. № 1. С. 12–9.
126. Edmonds H.L. Pro: all cardiac surgical patients should have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006. Т. 20. № 3. С. 445–9.
127. Edmonds H.L., Ganzel B.L., Austin E.H. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004. Т. 8. № 2. С. 147–66.
128. Engelhard K. и др. Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factors after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: a long-term observation. // *Anesthesiology.* 2004. Т. 101. № 4. С. 912–7.
129. Ernest C.S. и др. Neurocognitive outcomes in off-pump versus on-pump bypass surgery: a randomized controlled trial. // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Т. 81. № 6. С. 2105–14.
130. Erol D.D., Ibis H.A. Glutamate/aspartate supplementation during cardiopulmonary bypass: effect on postoperative neurocognitive function. // *Heart Surg. Forum.* 2008. Т. 11. № 1. С. E17-20.
131. Evered L.A. и др. Prevalence of Dementia 7.5 Years after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. // *Anesthesiology.* 2016. Т. 125. № 1. С. 62–71.
132. Fakin R. и др. Influence of temperature management on neurocognitive function in biological aortic valve replacement. A prospective randomized trial. // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 2012. Т. 53. № 1. С. 107–12.
133. Fan X. и др. Early insulin glycemic control combined with tPA thrombolysis reduces acute brain tissue damages in a focal embolic stroke model of diabetic rats. // *Stroke.* 2013. Т. 44. № 1. С. 255–9.
134. Fang Y. и др. Hyperglycaemia in acute lacunar stroke: a Chinese hospital-based study. // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2013. Т. 10. № 3. С. 216–21.
135. Faulkner J.T., Hartley M., Tang A. Using cerebral oximetry to prevent adverse outcomes during cardiac surgery. // *Perfusion.* 2011. Т. 26. № 2. С. 79–81.
136. Ferrannini E. и др. Insulin: new roles for an ancient hormone. // *Eur. J. Clin. Invest.* 1999. Т. 29. № 10. С. 842–52.
137. Finney S.J. и др. Glucose control and mortality in critically ill patients. // *JAMA.* 2003. Т. 290. № 15. С. 2041–7.
138. Fontes M.T. и др. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery. // *Anesth. Analg.* 2013. Т. 116. № 2. С. 435–42.
139. Fontes M.T. и др. Arterial hyperoxia during cardiopulmonary bypass and postoperative cognitive dysfunction. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2014. Т. 28. № 3. С. 462–6.
140. Friedell M.L. и др. Cerebral oximetry does not correlate with electroencephalography and somatosensory evoked potentials in determining the need for shunting during carotid endarterectomy // *J. Vasc. Surg.* 2008. Т. 48. № 3. С. 601–606.
141. Frontera J.A. Delirium and sedation in the ICU. // *Neurocrit. Care.* 2011. Т. 14. № 3. С. 463–74.
142. Frutos Bernal E. и др. [Prognostic factors in severe traumatic brain injury]. // *Med. intensiva.* 2013. Т. 37. № 5. С. 327–32.
143. Fudickar A. и др. Postoperative cognitive deficit after cardiopulmonary bypass with preserved cerebral oxygenation: a prospective observational pilot study. // *BMC Anesthesiol.* 2011. Т. 11. № 1. С. 7.
144. Galinsky R. и др. Magnesium Is Not Consistently Neuroprotective for Perinatal Hypoxia-Ischemia in Term-Equivalent Models in Preclinical Studies: A Systematic Review // *Dev. Neurosci.* 2014. Т. 36. № 2. С. 73–82.

145. Gao F., Harris D.N., Sapsed-Byrne S. Time course of neurone-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting. // *Br. J. Anaesth.* 1999. Т. 82. № 2. С. 266–7.
146. Gaspardone A., Arca M. Atorvastatin: its clinical role in cerebrovascular prevention. // *Drugs.* 2007. Т. 67 Suppl 1. С. 55–62.
147. Gelb A.W. и др. Propofol anesthesia compared to awake reduces infarct size in rats. // *Anesthesiology.* 2002. Т. 96. № 5. С. 1183–90.
148. Georgiadis D. и др. Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. Т. 119. № 1. С. 138–47.
149. Gerriets T. и др. Protecting the brain from gaseous and solid micro-emboli during coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. // *Eur. Heart J.* 2010. Т. 31. № 3. С. 360–8.
150. Ghanayem N.S. и др. Monitoring the brain before, during, and after cardiac surgery to improve long-term neurodevelopmental outcomes. // *Cardiol. Young.* 2006. Т. 16 Suppl 3. С. 103–9.
151. Gharib S.A. и др. Noninjurious mechanical ventilation activates a proinflammatory transcriptional program in the lung. // *Physiol. Genomics.* 2009. Т. 37. № 3. С. 239–48.
152. Ginther R. и др. Cerebral near-infrared spectroscopy during cardiopulmonary bypass predicts superior vena cava oxygen saturation. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Т. 142. № 2. С. 359–65.
153. Giordano S., Biancari F. Does the use of carbon dioxide field flooding during heart valve surgery prevent postoperative cerebrovascular complications? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009. Т. 9. № 2. С. 323–6.
154. Gofton T.E. и др. A prospective observational study of seizures after cardiac surgery using continuous EEG monitoring. // *Neurocrit. Care.* 2014. Т. 21. № 2. С. 220–7.
155. Goldman S. и др. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. // *Heart Surg. Forum.* 2004. Т. 7. № 5. С. E376-81.
156. González-Reyes R.E. и др. Alterations in Glucose Metabolism on Cognition: A Possible Link Between Diabetes and Dementia. // *Curr. Pharm. Des.* 2016. Т. 22. № 7. С. 812–8.
157. Gonzalvo R. и др. Bench-to-bedside review: brain-lung interaction in the critically ill--a pending issue revisited. // *Crit. Care.* 2007. Т. 11. № 3. С. 216.
158. Goto T., Maekawa K. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery // *J. Anesth.* 2014. Т. 28. № 2. С. 242–248.
159. Gouweleeuw L. и др. Differences in the association between behavior and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in male and female rats after coronary artery ligation. // *Physiol. Behav.* 2016. Т. 163. С. 7–16.
160. Grigore A.M. и др. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. // *Anesth. Analg.* 2002. Т. 94. № 1. С. 4–10, table of contents.
161. Grimm M. и др. Neurocognitive deficit following mitral valve surgery. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003. Т. 23. № 3. С. 265–71.
162. Grocott H.P., Stafford-Smith M. Organ protection during cardiopulmonary bypass. // *Kaplan's Cardiac Anesthesia.* / под ред. Ed. J.A.Kaplan. Philadelphia: Saunders, 2006. С. 985–996.
163. Grocott H.P., Tran T. Aortic atheroma and adverse cerebral outcome: risk,

- diagnosis, and management options. // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010. Т. 14. № 2. С. 86–94.
164. Grupke S. и др. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: from review to preview. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2015. Т. 129. С. 1–9.
165. Habib S. и др. Frequency and predictors of cognitive decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2014. Т. 24. № 8. С. 543–8.
166. Haga K.K. и др. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. // *J. Cardiothorac. Surg.* 2011. Т. 6. С. 3.
167. Hakim S.M., Othman A.I., Naoum D.O. Early Treatment with Risperidone for Subsyndromal Delirium after On-pump Cardiac Surgery in the Elderly // *Anesthesiology.* 2012. Т. 116. № 5. С. 987–997.
168. Hamada H. и др. Effects of perfusion pressure on cerebral blood flow and oxygenation during normothermic cardiopulmonary bypass. // *Masui.* 2004. Т. 53. № 7. С. 744–52.
169. Harilall Y. и др. The effect of optimising cerebral tissue oxygen saturation on markers of neurological injury during coronary artery bypass graft surgery. // *Heart. Lung Circ.* 2014. Т. 23. № 1. С. 68–74.
170. Harman F. и др. Neuroprotective effects of propofol, thiopental, etomidate, and midazolam in fetal rat brain in ischemia-reperfusion model. // *Childs. Nerv. Syst.* 2012. Т. 28. № 7. С. 1055–62.
171. Harmon D.C. и др. Aprotinin decreases the incidence of cognitive deficit following CABG and cardiopulmonary bypass: a pilot randomized controlled study. // *Can. J. Anaesth.* 2004. Т. 51. № 10. С. 1002–9.
172. Hedberg M., Boivie P., Engström K.G. Early and delayed stroke after coronary surgery - an analysis of risk factors and the impact on short- and long-term survival. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011. Т. 40. № 2. С. 379–87.
173. Hedberg M., Funck B., Engström K.G. Cannulation of the noncalcified aorta generates particles of microembolic nature: an experimental study using pig aorta. // *J. Card. Surg.* 2008. Т. 23. № 1. С. 39–43.
174. Hernández-García C., Rodríguez-Rodríguez A., Egea-Guerrero J.J. Brain injury biomarkers in the setting of cardiac surgery: Still a world to explore. // *Brain Inj.* 2016. Т. 30. № 1. С. 10–7.
175. Heyer E.J. и др. Statins reduce neurologic injury in asymptomatic carotid endarterectomy patients. // *Stroke.* 2013. Т. 44. № 4. С. 1150–2.
176. Hiratzka L.F. и др. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease // *Anesth. Analg.* 2010. Т. 111. № 2. С. 279–315.
177. Hirota T., Kishi T. Prophylactic antipsychotic use for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. // *J. Clin. Psychiatry.* 2013. Т. 74. № 12. С. e1136-44.
178. Hoffmann U. и др. Glucose modulation of spreading depression susceptibility. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013. Т. 33. № 2. С. 191–5.
179. Hogue C.W. и др. The importance of prior stroke for the adjusted risk of neurologic injury after cardiac surgery for women and men. // *Anesthesiology.* 2003. Т. 98. № 4. С. 823–9.
180. Hogue C.W. и др. Risk factors for neurocognitive dysfunction after cardiac surgery

- in postmenopausal women. // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. T. 86. № 2. С. 511–6.
181. Hogue C.W., Palin C.A., Arrowsmith J.E. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. // *Anesth. Analg.* 2006. T. 103. № 1. С. 21–37.
182. Hong S.W. и др. Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008. T. 33. № 4. С. 560–5.
183. Hori D. и др. Cerebral Autoregulation Monitoring with Ultrasound-Tagged Near-Infrared Spectroscopy in Cardiac Surgery Patients // *Anesth. Analg.* 2015. T. 121. № 5. С. 1187–1193.
184. Hovens I.B. и др. Postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation; Cardiac surgery and abdominal surgery are not the same. // *Brain. Behav. Immun.* 2016. T. 54. С. 178–93.
185. Huang C.-Y. и др. Role of ERK signaling in the neuroprotective efficacy of magnesium sulfate treatment during focal cerebral ischemia in the gerbil cortex. // *Chin. J. Physiol.* 2010. T. 53. № 5. С. 299–309.
186. Illuminati G. и др. Short-term results of a randomized trial examining timing of carotid endarterectomy in patients with severe asymptomatic unilateral carotid stenosis undergoing coronary artery bypass grafting // *J. Vasc. Surg.* 2011. T. 54. № 4. С. 993–999.
187. Inouye S.K. и др. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. // *J. Gen. Intern. Med.* 1998. T. 13. № 4. С. 234–42.
188. Ji F. и др. Perioperative dexmedetomidine improves mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2014. T. 28. № 2. С. 267–73.
189. Jönsson H. и др. Particle separation using ultrasound can radically reduce embolic load to brain after cardiac surgery. // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. T. 78. № 5. С. 1572–7.
190. Kadoi Y. Pharmacological neuroprotection during cardiac surgery. // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2007. T. 15. № 2. С. 167–77.
191. Kakuda W., Abo M. [Intravenous administration of a tissue plasminogen activator beyond 3 hours of the onset of acute ischemic stroke--MRI-based decision making]. // *Brain Nerve.* 2008. T. 60. № 10. С. 1173–80.
192. Kanbak M. и др. The effects of isoflurane, sevoflurane, and desflurane anesthesia on neurocognitive outcome after cardiac surgery: a pilot study. // *Heart Surg. Forum.* 2007. T. 10. № 1. С. E36-41.
193. Karkouti K. и др. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. // *Ann. Thorac. Surg.* 2005. T. 80. № 4. С. 1381–7.
194. Karmarkar S.W., Bottum K.M., Tischkau S.A. Considerations for the use of anesthetics in neurotoxicity studies. // *Comp. Med.* 2010. T. 60. № 4. С. 256–62.
195. Kellermann K., Jungwirth B. Avoiding stroke during cardiac surgery. // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010. T. 14. № 2. С. 95–101.
196. Kervan U. и др. Comparison of neurocognitive functions after beating-heart mitral valve replacement without aorta cross-clamping and after standard mitral valve replacement with cardioplegic arrest. // *Heart Surg. Forum.* 2011. T. 14. № 6. С. E335-9.
197. Kishi K. и др. Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2003. T. 15. № 4. С. 302–6.
198. Kitano H. и др. Inhalational Anesthetics as Neuroprotectants or Chemical

- Preconditioning Agents in Ischemic Brain // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007. Т. 27. № 6. С. 1108–1128.
199. Klinger R.Y. и др. Cortical  $\beta$ -amyloid levels and neurocognitive performance after cardiac surgery. // *BMJ Open.* 2013. Т. 3. № 9. С. e003669.
200. Кнапик Р. и др. Cardiopulmonary bypass increases postoperative glycemia and insulin consumption after coronary surgery. // *Ann. Thorac. Surg.* 2009. Т. 87. № 6. С. 1859–65.
201. Knipp S.C. и др. Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive function. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005. Т. 28. № 1. С. 88–96.
202. Koch C.G. и др. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. // *N. Engl. J. Med.* 2008. Т. 358. № 12. С. 1229–39.
203. Kolh P. и др. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) \* Developed with the special contributio // *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* 2014. Т. 46. № 4. С. 517–592.
204. Kong R.S. и др. Clinical trial of the neuroprotectant clomethiazole in coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. // *Anesthesiology.* 2002. Т. 97. № 3. С. 585–91.
205. Kuboki K. и др. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. // *Circulation.* 2000. Т. 101. № 6. С. 676–81.
206. Kuhn E.W. и др. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90,000 patients. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014. Т. 45. № 1. С. 17–26; discussion 26.
207. Kulier A. и др. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. // *Circulation.* 2007. Т. 116. № 5. С. 471–9.
208. Kuniyama T. и др. Cognitive brain function after hypothermic circulatory arrest assessed by cognitive P300 evoked potentials. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007. Т. 32. № 3. С. 507–13.
209. Kunisawa T. Dexmedetomidine hydrochloride as a long-term sedative // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011. Т. 7. С. 291.
210. Kunt A. и др. Predictors and outcomes of minor cerebrovascular events after cardiac surgery: a multivariable analysis of 1346 patients. // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 2013. Т. 54. № 4. С. 537–43.
211. Kuroda K. и др. Early Postoperative Outcome of Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Report from the Highest-Volume Center in Japan. // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016. Т. 22. № 2. С. 98–107.
212. Lamy A. и др. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. // *N. Engl. J. Med.* 2013. Т. 368. № 13. С. 1179–88.
213. Landoni G. и др. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2011. Т. 55. № 3. С. 259–66.
214. Laussen P.C. Optimal blood gas management during deep hypothermic paediatric cardiac surgery: alpha-stat is easy, but pH-stat may be preferable. // *Paediatr. Anaesth.* 2002. Т. 12. № 3. С. 199–204.
215. Lazibat I. и др. Predictors of short-term neurocognitive outcome following coronary revascularisation (CABG) depending on the use of cardiopulmonary bypass. // *Coll. Antropol.* 2012. Т. 36. № 3. С. 827–33.

216. Lecomte P. и др. Management of tight intraoperative glycemic control during off-pump coronary artery bypass surgery in diabetic and nondiabetic patients. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011. Т. 25. № 6. С. 937–42.
217. Lee J.D. и др. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: a prospective randomized trial. // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Т. 76. № 1. С. 18-25–6.
218. Lee J.J. и др. Postconditioning with Isoflurane Reduced Ischemia-induced Brain Injury in Rats // *Anesthesiology.* 2008. Т. 108. № 6. С. 1055–1062.
219. Lei B. и др. Lidocaine attenuates apoptosis in the ischemic penumbra and reduces infarct size after transient focal cerebral ischemia in rats. // *Neuroscience.* 2004. Т. 125. № 3. С. 691–701.
220. Leibowitz G. и др. Effects of moderate intensity glycemic control after cardiac surgery. // *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Т. 90. № 6. С. 1825–32.
221. Lennmyr F. и др. Cerebral effects of hyperglycemia in experimental cardiac arrest. // *Crit. Care Med.* 2010. Т. 38. № 8. С. 1726–32.
222. Li J., Bi Q. [The influence of carotid artery stenosis on neurological outcomes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting]. // *Zhonghua nei ke za zhi.* 2012. Т. 51. № 9. С. 687–9.
223. Li X. и др. Increase of beta-amyloid and C-reactive protein in liver transplant recipients with postoperative cognitive dysfunction. // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2013. Т. 12. № 4. С. 370–6.
224. Likosky D.S. и др. Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting. // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Т. 76. № 2. С. 428–34; discussion 435.
225. Lin L.C. и др. Urine specific gravity as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke. // *Med. Hypotheses.* 2011. Т. 77. № 1. С. 11–4.
226. Lin Y.Y. и др. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis. // *Crit. Care.* 2012. Т. 16. № 5. С. R169.
227. Liu X. и др. Dexmedetomidine Versus Propofol Sedation Improves Sublingual Microcirculation After Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016. Т. 30. № 6. С. 1509–1515.
228. Lobel G.P., Javidroozi M., Shander A. Risks of Anemia in Cardiac Surgery Patients // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2015. Т. 19. № 4. С. 288–292.
229. LoPachin R.M. и др. Effects of ion channel blockade on the distribution of Na, K, Ca and other elements in oxygen-glucose deprived CA1 hippocampal neurons. // *Neuroscience.* 2001. Т. 103. № 4. С. 971–83.
230. Lopez M.G. и др. Intraoperative cerebral oxygenation, oxidative injury, and delirium following cardiac surgery. // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. Т. 103. С. 192–198.
231. López Álvarez A. и др. Trastornos neurológicos en cirugía cardíaca: diagnóstico de tumoraciones cerebrales durante el postoperatorio // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2014. Т. 61. № 9. С. 509–512.
232. Lütz A., Spies C. Das Delir – Konsequenzen für die Analgosedierung kritisch kranker Patienten // *AINS - Anästhesiologie · Intensivmed. · Notfallmedizin · Schmerztherapie.* 2011. Т. 46. № 9. С. 568–572.
233. Ma D. и др. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha 2A-adrenoceptor subtype. // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Т. 502. № 1–2. С. 87–97.
234. Marasco S.F., Sharwood L.N., Abramson M.J. No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008. Т. 33. № 6. С. 961–70.
235. Marcovecchio M.L., Chiarelli F. The effects of acute and chronic stress on diabetes control. // *Sci. Signal.* 2012. Т. 5. № 247. С. pt10.

236. Marcuse L. V и др. Evaluating the obtunded patient after cardiac surgery: the role of continuous electroencephalography. // *J. Crit. Care.* 2014. Т. 29. № 2. С. 316.e1-5.
237. Mathew J.P. и др. Preliminary report of the effects of complement suppression with pexelizumab on neurocognitive decline after coronary artery bypass graft surgery. // *Stroke.* 2004. Т. 35. № 10. С. 2335–9.
238. Mathew J.P. и др. Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. // *Anesthesiology.* 2007. Т. 107. № 4. С. 577–84.
239. Mathew J.P. и др. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. // *Stroke.* 2009. Т. 40. № 3. С. 880–7.
240. Mathew J.P. и др. Intraoperative magnesium administration does not improve neurocognitive function after cardiac surgery. // *Stroke.* 2013. Т. 44. № 12. С. 3407–13.
241. Mauro M. Di и др. Cold reperfusion before rewarming reduces neurological events after deep hypothermic circulatory arrest. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013. Т. 43. № 1. С. 168–73.
242. Mazzone A. и др. Correlation between inflammatory response and markers of neuronal damage in coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. // *Perfusion.* 2003. Т. 18. № 1. С. 3–8.
243. McBride W.T. и др. Mediators of inflammations at cardiac surgery. // *Applied cardiopulmonary pathophysiology.* 2007. Т. 11. № 2. С. 3-13.
244. McCrimmon R.J., Ryan C.M., Frier B.M. Diabetes and cognitive dysfunction. // *Lancet (London, England).* 2012. Т. 379. № 9833. С. 2291–9.
245. Mitchell S.J. и др. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study. // *Ann. Thorac. Surg.* 2009. Т. 87. № 3. С. 820–5.
246. Miyairi T. и др. Neurocognitive outcome after retrograde cerebral perfusion // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. Т. 77. № 5. С. 1630–1634.
247. Miyazaki S. и др. Risk factors of stroke and delirium after off-pump coronary artery bypass surgery. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011. Т. 12. № 3. С. 379–83.
248. Moerman A., Wouters P. Near-infrared spectroscopy (NIRS) monitoring in contemporary anesthesia and critical care. // *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2010. Т. 61. № 4. С. 185–94.
249. Molloy D.W., Standish T.I. A guide to the standardized Mini-Mental State Examination. // *Int. psychogeriatrics.* 1997. Т. 9 Suppl 1. С. 87-94–50.
250. Moody D.M. и др. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. // *Ann. Thorac. Surg.* 1995. Т. 59. № 5. С. 1304–7.
251. Moritz S. и др. Accuracy of Cerebral Monitoring in Detecting Cerebral Ischemia during Carotid Endarterectomy // *Anesthesiology.* 2007. Т. 107. № 4. С. 563–569.
252. Moyce Z., Rodseth R.N., Biccard B.M. The efficacy of peri-operative interventions to decrease postoperative delirium in non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. // *Anaesthesia.* 2014. Т. 69. № 3. С. 259–69.
253. Murkin J.M. и др. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. // *Ann. Thorac. Surg.* 1995. Т. 59. № 5. С. 1289–95.
254. Murkin J.M. Perioperative detection of brain oxygenation and clinical outcomes in cardiac surgery. // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004. Т. 8. № 1. С. 13–4.
255. Murkin J.M. и др. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. // *Anesth. Analg.* 2007. Т. 104. № 1. С. 51–8.
256. Murkin J.M. и др. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery improves outcomes in diabetic patients: a post hoc analysis. // *Heart Surg. Forum.* 2011. Т. 14. № 1. С. E1-6.

257. Murkin J.M., Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. // *Br. J. Anaesth.* 2009. № Supplement 1. С. i3-13.
258. Murphy G.S., Hessel E.A., Groom R.C. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. // *Anesth. Analg.* 2009. Т. 108. № 5. С. 1394–417.
259. Myles P.S. и др. Prediction of Neurological Outcome Using Bispectral Index Monitoring in Patients with Severe Ischemic-Hypoxic Brain Injury Undergoing Emergency Surgery // *Anesthesiology.* 2009. Т. 110. № 5. С. 1106–1115.
260. Newman M.F. и др. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. // *Circulation.* 1994. Т. 90. № 5 Pt 2. С. II243-9.
261. Newman M.F. и др. Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. // *Circulation.* 1996. Т. 94. № 9 Suppl. С. II74-80.
262. Newman M.F. и др. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery // *STROKE.* 2001. Т. 32. № 12. С. 2874–2879.
263. Newman M.F. и др. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. // *Lancet (London, England).* 2006. Т. 368. № 9536. С. 694–703.
264. Nicolini F. и др. Early neurological injury after cardiac surgery: insights from a single centre prospective study. // *Acta Biomed.* 2013. Т. 84. № 1. С. 44–52.
265. Niiyama S. и др. Neuroprotective mechanisms of lidocaine against in vitro ischemic insult of the rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. // *Neurosci. Res.* 2005. Т. 53. № 3. С. 271–8.
266. Nina V.J. da S. и др. Assesment of CABDEAL score as predictor of neurological dysfunction after on-pump coronary artery bypass grafting surgery. // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2012. Т. 27. № 3. С. 429–35.
267. Nitzschke R. и др. Intraoperative electrophysiological monitoring with evoked potentials. // *Anaesthesist.* 2012. Т. 61. № 4. С. 320–35.
268. Nussmeier N.A. Adverse neurologic events: risks of intracardiac versus extracardiac surgery. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1996. Т. 10. № 1. С. 31–7.
269. O’Keeffe S., Lavan J. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1997. Т. 45. № 2. С. 174–8.
270. Overgaard K. The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014. Т. 23. № 7. С. 1764–1769.
271. Paarmann H. и др. Low preoperative cerebral oxygen saturation is associated with longer time to extubation during fast-track cardiac anaesthesia // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012. Т. 15. № 3. С. 400–405.
272. Page V.J. и др. Statin use and risk of delirium in the critically ill. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Т. 189. № 6. С. 666–73.
273. Palace J. Neuroprotection and repair. // *J. Neurol. Sci.* 2008. Т. 265. № 1–2. С. 21–5.
274. Palmbergen W.A.C. и др. Improved perioperative neurological monitoring of coronary artery bypass graft patients reduces the incidence of postoperative delirium: the Haga Brain Care Strategy. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012. Т. 15. № 4. С. 671–7.
275. Panday G.F. V и др. Minimal extracorporeal circulation and off-pump compared to conventional cardiopulmonary bypass in coronary surgery. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009. Т. 9. № 5. С. 832–6.
276. Park C.S. и др. Near-infrared spectroscopy as a possible device for continuous

- monitoring of arterial carbon dioxide tension during cardiac surgery. // *Perfusion*. 2011. Т. 26. № 6. С. 524–8.
277. Parra V.M. и др. [Neuropsychological dysfunction after cardiac surgery: Cerebral saturation and bispectral index: A longitudinal study]. // *Rev. Med. Chil*. 2011. Т. 139. № 12. С. 1553–61.
278. Parsons M.W. и др. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. // *Ann. Neurol*. 2002. Т. 52. № 1. С. 20–8.
279. Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. // *Cardiovasc. Psychiatry Neurol*. 2015. Т. 2015. С. 370612.
280. Patel R.L. и др. Hyperperfusion and cerebral dysfunction. Effect of differing acid-base management during cardiopulmonary bypass. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 1993. Т. 7. № 9. С. 457–63; discussion 464.
281. Pedersen M. и др. Cognitive functions in middle aged individuals are related to metabolic disturbances and aerobic capacity: a cross-sectional study. // *PLoS One*. 2012. Т. 7. № 12. С. e51132.
282. Perreas K. и др. Outcomes after ascending aorta and proximal aortic arch repair using deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion: analysis of 207 patients. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2012. Т. 15. № 3. С. 456–61.
283. Peterson J.F. и др. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. // *J. Am. Geriatr. Soc*. 2006. Т. 54. № 3. С. 479–84.
284. Pillai J.B., Suri R.M. Coronary artery surgery and extracorporeal circulation: the search for a new standard. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2008. Т. 22. № 4. С. 594–610.
285. Pittas A.G., Siegel R.D., Lau J. Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. // *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr*. 2006. Т. 30. № 2. С. 164–72.
286. Plessers M. и др. Neurocognitive functioning after carotid revascularization: a systematic review. // *Cerebrovasc. Dis. Extra*. 2014. Т. 4. № 2. С. 132–48.
287. Plestis K.A., Gold J.P. Importance of blood pressure regulation in maintaining adequate tissue perfusion during cardiopulmonary bypass. // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2001. Т. 13. № 2. С. 170–5.
288. Polunina A.G. и др. Cognitive dysfunction after on-pump operations: neuropsychological characteristics and optimal core battery of tests. // *Stroke Res. Treat*. 2014. Т. 2014. С. 302824.
289. Puskas F. и др. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. // *Ann. Thorac. Surg*. 2007. Т. 84. № 5. С. 1467–73.
290. Qian Y., Zhang Z., Meng X. Changes of cognitive function after open heart surgery with cardiopulmonary bypass: study of 50 cases. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005. Т. 85. № 20. С. 1400–2.
291. Quarti A. и др. Effect of the adjunct of carbon dioxide during cardiopulmonary bypass on cerebral oxygenation. // *Perfusion*. 2013. Т. 28. № 2. С. 152–5.
292. Quilez M. и др. Injurious mechanical ventilation affects neuronal activation in ventilated rats // *Crit. Care*. 2011. Т. 15. № 3. С. R124.
293. Reeves B.C. и др. Effect of body mass index on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003. Т. 42. № 4. С. 668–76.
294. Reinsfelt B. и др. Cerebrospinal fluid markers of brain injury, inflammation, and

- blood-brain barrier dysfunction in cardiac surgery. // *Ann. Thorac. Surg.* 2012. T. 94. № 2. С. 549–55.
295. Reinsfelt B. и др. Open-heart surgery increases cerebrospinal fluid levels of Alzheimer-associated amyloid  $\beta$ . // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013. T. 57. № 1. С. 82–8.
296. Reyes B. и др. Mildly reduced preoperative ejection fraction increases the risk of stroke in older adults undergoing coronary artery bypass grafting. // *W. V. Med. J. T.* 108. № 5. С. 28, 30–4.
297. Rinösl H. и др. The neuroprotective effect of magnesium sulphate during iatrogenically-induced ventricular fibrillation. // *Magnes. Res. T.* 26. № 3. С. 109–19.
298. Roberts I. и др. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. // *Lancet (London, England)*. 2004. T. 364. № 9442. С. 1321–8.
299. Rolfson D.B. и др. Incidence and risk factors for delirium and other adverse outcomes in older adults after coronary artery bypass graft surgery. // *Can. J. Cardiol.* 1999. T. 15. № 7. С. 771–6.
300. Rosso L. и др. Lung transplantation and posterior reversible encephalopathy syndrome: a case series. // *Transplant. Proc.* 2012. T. 44. № 7. С. 2022–5.
301. Royses C.F. и др. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery\* // *Anaesthesia*. 2011. T. 66. № 6. С. 455–464.
302. Ruopp M.D. и др. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. // *Biom. J.* 2008. T. 50. № 3. С. 419–30.
303. Rybka J. [Glycaemia control in critically ill patients is justified and effective]. // *Vnitr. Lek.* 2010. T. 56. № 9 Suppl. С. 977–87.
304. Sakamoto T. и др. Combination of alpha-stat strategy and hemodilution exacerbates neurologic injury in a survival piglet model with deep hypothermic circulatory arrest. // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. T. 73. № 1. С. 180-9-90.
305. Sander D. и др. Microalbuminuria indicates long-term vascular risk in patients after acute stroke undergoing in-patient rehabilitation. // *BMC Neurol.* 2012. T. 12. № 1. С. 102.
306. Sanz C.M. и др. Relationship between markers of insulin resistance, markers of adiposity, HbA1c, and cognitive functions in a middle-aged population-based sample: the MONA LISA study. // *Diabetes Care.* 2013. T. 36. № 6. С. 1512–21.
307. Sato K. и др. Neuroprotective effects of a combination of dexmedetomidine and hypothermia after incomplete cerebral ischemia in rats. // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010. T. 54. № 3. С. 377–82.
308. Saver J.L. и др. Methodology of the Field Administration of Stroke Therapy – Magnesium (FAST-MAG) Phase 3 Trial: Part 2 – Prehospital Study Methods // *Int. J. Stroke.* 2014. T. 9. № 2. С. 220–225.
309. Schifilliti D. и др. Anaesthetic-Related Neuroprotection // *CNS Drugs.* 2010. T. 24. № 11. С. 1.
310. Schirmer-Mikalsen K. и др. Intracranial Pressure During Pressure Control and Pressure-Regulated Volume Control Ventilation in Patients with Traumatic Brain Injury: A Randomized Crossover trial. // *Neurocrit. Care.* 2016. T. 24. № 3. С. 332–41.
311. Schmitz C. и др. Off-Pump versus on-pump coronary artery bypass: can OPCAB reduce neurologic injury? // *Heart Surg. Forum.* 2003. T. 6. № 3. С. 127–30.
312. Schoen J. и др. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. // *Br. J. Anaesth.* 2011. T. 106. № 6. С. 840–50.

313. Schricker T. и др. Intraoperative maintenance of normoglycemia with insulin and glucose preserves verbal learning after cardiac surgery. // PLoS One. 2014. Т. 9. № 6. С. e99661.
314. Seitz D.P., Gill S.S., Zyl L.T. van. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. // J. Clin. Psychiatry. 2007. Т. 68. № 1. С. 11–21.
315. Selim M. Perioperative Stroke // N. Engl. J. Med. 2007. Т. 356. № 7. С. 706–713.
316. Selnes O.A. и др. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? // Arch. Neurol. 2001. Т. 58. № 4. С. 598–604.
317. Selnes O.A. и др. Cognitive and neurobehavioral dysfunction after cardiac bypass procedures. // Neurol. Clin. 2006. Т. 24. № 1. С. 133–45.
318. Selnes O.A. и др. Neurocognitive outcomes 3 years after coronary artery bypass graft surgery: a controlled study. // Ann. Thorac. Surg. 2007. Т. 84. № 6. С. 1885–96.
319. Serpa N., Nagtzaam L., Schultz M. Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis. // Curr. Opin. Crit. Care. 2014. Т. 20. № 1. С. 25–32.
320. Shann K.G. и др. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006. Т. 132. № 2. С. 283–90.
321. Shemesh E. и др. Effect of intranasal insulin on cognitive function: a systematic review. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Т. 97. № 2. С. 366–76.
322. Shpakov A.O. [The functional state of biogenic amines- and acetylcholine-regulated signaling systems of the brain in diabetes mellitus]. // Tsitologiya. 2012. Т. 54. № 6. С. 459–68.
323. Shroyer A.L.W. и др. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. // Ann. Thorac. Surg. 2003. Т. 75. № 6. С. 1856-64–5.
324. Shu L. и др. Inhibition of neuron-specific CREB dephosphorylation is involved in propofol and ketamine-induced neuroprotection against cerebral ischemic injuries of mice. // Neurochem. Res. 2012. Т. 37. № 1. С. 49–58.
325. Siepe M. и др. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2011. Т. 40. № 1. С. 200–7.
326. Silbert B.S. и др. A comparison of the effect of high- and low-dose fentanyl on the incidence of postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery in the elderly. // Anesthesiology. 2006. Т. 104. № 6. С. 1137–45.
327. Singhal A.B. и др. Advances in stroke neuroprotection: hyperoxia and beyond. // Neuroimaging Clin. N. Am. 2005. Т. 15. № 3. С. 697–720, xii–xiii.
328. Skrabal C.A. и др. Effects of poly-2-methoxyethylacrylate (PMEA)-coating on CPB circuits. // Scand. Cardiovasc. J. 2006. Т. 40. № 4. С. 224–9.
329. Slater J.P. и др. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. // Ann. Thorac. Surg. 2009. Т. 87. № 1. С. 36-44–5.
330. Song C. и др. Gastrodin promotes the secretion of brain-derived neurotrophic factor in the injured spinal cord. // Neural Regen. Res. 2013. Т. 8. № 15. С. 1383–9.
331. Stansby G. и др. Asymptomatic Carotid Disease and Cardiac Surgery Consensus // Angiology. 2011. Т. 62. № 6. С. 457–460.
332. Stone G.W. и др. Impact of major bleeding and blood transfusions after cardiac surgery: analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. // Am. Heart J. 2012. Т. 163. № 3. С. 522–9.
333. Stroobant N. и др. Neuropsychological functioning 3-5 years after coronary artery

- bypass grafting: does the pump make a difference? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008. T. 34. № 2. С. 396–401.
334. Stroobant N. и др. The effect of CABG on neurocognitive functioning. // *Acta Cardiol.* 2010. T. 65. № 5. С. 557–64.
335. Svensson L.G., Nadolny E.M., Kimmel W.A. Multimodal protocol influence on stroke and neurocognitive deficit prevention after ascending/arch aortic operations. // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. T. 74. № 6. С. 2040–6.
336. Székely A. и др. Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. T. 142. № 2. С. 430–7.e1.
337. Szwed K. и др. Cognitive dysfunction after cardiac surgery. // *Psychiatr. Pol.* T. 46. № 3. С. 473–82.
338. Tagarakis G.I. и др. Visual disorders or “eye stroke” after heart surgery: can we prevent it? // *Chir. Ital.* T. 61. № 5–6. С. 623–5.
339. Tagarakis G.I. и др. Embolism as major cause of neurocognitive complications after heart surgery. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011. T. 12. № 3. С. 383.
340. Taggart D.P., Westaby S. Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. // *Curr. Opin. Cardiol.* 2001. T. 16. № 5. С. 271–6.
341. Tamura A. и др. Release of serum S-100 $\beta$  protein and neuron-specific enolase after off-pump coronary artery bypass grafting with and without intracranial and cervical artery stenosis. // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. T. 17. № 1. С. 33–8.
342. Tang N. и др. Insulin resistance plays a potential role in postoperative cognitive dysfunction in patients following cardiac valve surgery. // *Brain Res.* 2017. T. 1657. С. 377–382.
343. Tardiff B.E. и др. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. The Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. // *Ann. Thorac. Surg.* 1997. T. 64. № 3. С. 715–20.
344. Teixeira-Sousa V. и др. Neurocognitive dysfunction after valve surgery. // *Acta Med. Port.* T. 21. № 5. С. 475–82.
345. Teng Y.-C. и др. [Monitoring cerebral oxygenation using near infrared spectroscopy during cardiopulmonary bypass surgery]. // *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi.* 2006. T. 26. № 5. С. 828–32.
346. Terrando N. и др. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. // *Ann. Neurol.* 2011. T. 70. № 6. С. 986–95.
347. Toner I. и др. Cerebral functional changes following cardiac surgery: Neuropsychological and EEG assessment. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1998. T. 13. № 1. С. 13–20.
348. Tournay-Jetté E. de и др. The Relationship Between Cerebral Oxygen Saturation Changes and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients After Coronary Artery Bypass Graft Surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011. T. 25. № 1. С. 95–104.
349. Tweddell J.S., Ghanayem N.S., Hoffman G.M. Pro: NIRS is “Standard of Care” for Postoperative Management // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* 2010. T. 13. № 1. С. 44–50.
350. Twomey C. и др. Nitric oxide index is not a predictor of cognitive dysfunction following laparotomy. // *J. Clin. Anesth.* 2010. T. 22. № 1. С. 22–8.
351. Uchino H. и др. [Pathophysiology and mechanisms of postoperative cognitive dysfunction]. // *Masui.* 2014. T. 63. № 11. С. 1202–10.
352. Uehara T. и др. MR angiographic evaluation of carotid and intracranial arteries in

- Japanese patients scheduled for coronary artery bypass grafting. // *Cerebrovasc. Dis.* 2001. T. 11. № 4. С. 341–5.
353. Ueno T. и др. Serial measurement of serum S-100B protein as a marker of cerebral damage after cardiac surgery. // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. T. 75. № 6. С. 1892-7-8.
354. Vanhorebeek I. и др. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. T. 96. № 4. С. E633-45.
355. Velissaris I., Kiskinis D., Anastasiadis K. Synchronous carotid artery stenting and open heart surgery // *J. Vasc. Surg.* 2011. T. 53. № 5. С. 1237–1241.
356. Venkatachalam S., Shishebor M.H. Management of carotid disease in patients undergoing coronary artery bypass surgery // *Curr. Opin. Cardiol.* 2011. T. 26. № 6. С. 480–487.
357. Wade D.T. Measurement in neurological rehabilitation. // *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* 1992. T. 5. № 5. С. 682–6.
358. Wan Y. и др. Cognitive decline following major surgery is associated with gliosis,  $\beta$ -amyloid accumulation, and  $\tau$  phosphorylation in old mice // *Crit. Care Med.* 2010. T. 38. № 11. С. 2190–2198.
359. Wang D. и др. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. // *Anesth. Analg.* 2002. T. 95. № 5. С. 1134–41, table of contents.
360. Watzman H.M. и др. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. // *Anesthesiology.* 2000. T. 93. № 4. С. 947–53.
361. Westaby S. и др. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. // *Ann. Thorac. Surg.* 1996. T. 61. № 1. С. 88–92.
362. Whitley W.S., Glas K.E. An argument for routine ultrasound screening of the thoracic aorta in the cardiac surgery population. // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2008. T. 12. № 4. С. 290–7.
363. Williams L.S. и др. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. // *Neurology.* 2002. T. 59. № 1. С. 67–71.
364. Wolman R.L. и др. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators. // *Stroke.* 1999. T. 30. № 3. С. 514–22.
365. Yamamoto K. и др. Contralateral stenosis as a risk factor for carotid endarterectomy measured by near infrared spectroscopy. // *Int. Angiol.* 2004. T. 23. № 4. С. 388–93.
366. Yamazaki Y., Harada S., Tokuyama S. Post-ischemic hyperglycemia exacerbates the development of cerebral ischemic neuronal damage through the cerebral sodium-glucose transporter // *Brain Res.* 2012. T. 1489. С. 113–120.
367. Yoon B.W. и др. Intracranial cerebral artery disease as a risk factor for central nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery. // *Stroke.* 2001. T. 32. № 1. С. 94–9.
368. Yoon H.-J. и др. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. // *BMC Psychiatry.* 2013. T. 13. № 1. С. 240.
369. Yoshitani K. и др. Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. // *Anesthesiology.* 2007. T. 106. № 3. С. 458–62.
370. Yuan S.-M. S100 and S100 $\beta$ : biomarkers of cerebral damage in cardiac surgery with or without the use of cardiopulmonary bypass // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2014.
371. Zanatta P. и др. Multimodal brain monitoring reduces major neurologic

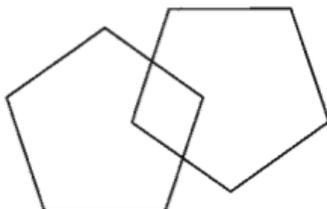
- complications in cardiac surgery. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011. Т. 25. № 6. С. 1076–85.
372. Zhang H.-P. и др. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection by attenuating ubiquitin-conjugated protein aggregation in a mouse model of transient global cerebral ischemia. // *Anesth. Analg.* 2010. Т. 111. № 2. С. 506–14.
373. Zhang W.-F. и др. Inhibitory effect of selaginellin on high glucose-induced apoptosis in differentiated PC12 cells: role of NADPH oxidase and LOX-1. // *Eur. J. Pharmacol.* 2012. Т. 694. № 1–3. С. 60–8.
374. Zhang X. и др. Perioperative hyperglycemia is associated with postoperative neurocognitive disorders after cardiac surgery. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014. Т. 10. С. 361–70.
375. Zheng F. и др. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systematic review. // *Anesth. Analg.* 2013. Т. 116. № 3. С. 663–76.
376. Zheng L., Fan Q.-M., Wei Z.-Y. Serum S-100 $\beta$  and NSE levels after off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery. // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015. Т. 15. № 1. С. 70.
377. Zhou W. и др. Modulation of cardiac calcium channels by propofol. // *Anesthesiology.* 1997. Т. 86. № 3. С. 670–5.
378. Zhu W. и др. Isoflurane preconditioning neuroprotection in experimental focal stroke is androgen-dependent in male mice. // *Neuroscience.* 2010. Т. 169. № 2. С. 758–69.
379. Zimpfer D. и др. Cognitive deficit after aortic valve replacement. // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Т. 74. № 2. С. 407–12; discussion 412.
380. Zimpfer D. и др. Long-term neurocognitive function after mechanical aortic valve replacement. // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Т. 81. № 1. С. 29–33.
381. Zingone B. и др. Current Role and Outcomes of Ascending Aortic Replacement for Severe Nonaneurysmal Aortic Atherosclerosis // *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Т. 89. № 2. С. 429–434.
382. Zoll A. и др. [Neuropsychological complications after coronary bypass grafting]. // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2009. Т. 77. № 2. С. 97–101.
383. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. // *Clin. Chem.* 1993. Т. 39. № 4. С. 561–77.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Приложение 1. Тесты.

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)	
Проба	Оценка
1. Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0 - 5
2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0 - 5
3. Восприятие: Повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0 - 3
4. Концентрация внимания и счет: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо: Произнесите слово "земля" наоборот	0 - 5
5. Память Припомните 3 слова (см. пункт 3)	0 - 3
6. Речь: Показываем ручку и часы, спрашиваем: "как это называется?" Просим повторить предложение: "Никаких если, и или но"	0 - 3
Выполнение 3-этапной команды: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол"	0 - 3
Чтение: "Прочтите и выполните"	
1. Закройте глаза	0 - 2
2. Напишите предложение	
3. Срисуйте рисунок (*см. ниже)	0 - 1
<b>Общий балл:</b>	<b>0-30</b>

\*



#### Инструкции:

1. Ориентировка во времени. Попросите больного полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год и день недели. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Если приходится задавать дополнительные вопросы, ставится 4 балла. Дополнительные вопросы могут быть следующие: если больной называет только число спрашивают "Какого месяца?", "Какого года?", "Какой день недели?". Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

2. Ориентировка в месте. Задается вопрос: "Где мы находимся?". Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на один балл.

3. Восприятие. Дается инструкция: "Повторите и постарайтесь запомнить три слова: карандаш, дом, копейка". Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова больным оценивается в один балл для каждого из слов. Следует предъявлять

слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил. Однако, оценивается в баллах лишь первое повторение.

4. Концентрация внимания. Просят последовательно вычитать из 100 по 7, так как это описано в 2.1.3.е. Достаточно пяти вычитаний (до результата "65"). Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Другой вариант: просят произнести слово "земля" наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на один балл. Например, если произносится "ямлез" вместо "ялмез" ставится 4 балла; если "ямлзе" - 3 балла и т.д.

5. Память. Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п.3. Каждое правильно названное слово оценивается в один балл.

6. Речь. Показывают ручку и спрашивают: "Что это такое ?", аналогично - часы. Каждый правильный ответ оценивается в один балл.

Просят больного повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в один балл.

Устно дается команда, которая предусматривает последовательное совершение трех действий. Каждое действие оценивается в один балл.

Даются три письменных команды; больного просят прочитать их и выполнить. Команды должны быть написаны достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Правильное выполнение второй команды предусматривает, что больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение. При выполнении третьей команда больному дается образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами), который он должен перерисовать на нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным. За правильное выполнение каждой из команд дается один балл.

Интерпретация результатов:

Итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты теста могут трактоваться следующим образом:

28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24 – 27 баллов – предметные когнитивные нарушения;

20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0 – 10 баллов – тяжелая деменция.

По количеству заданий MMSE значительно превосходит тесты, описанные выше, и требует больше времени для проведения. Однако ее чувствительность при легких формах деменции низка: суммарный балл может оставаться в пределах нормального диапазона. В этом случае судить о наличии болезни врач может по динамике результатов (сравнивать результаты, показанные с интервалом в несколько месяцев): если у человека развивается деменция, результаты будут ухудшаться; при отсутствии заболевания показанный результат будет стабильным.

Опросник депрессии CES-D.	
<p>1. Я нервничаю по поводу того, что раньше меня не беспокоило</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>	<p>2. Я не получаю удовольствия от еды, у меня плохой аппетит</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>
<p>3. Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи мне не удается избавиться от чувства тоски</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>	<p>4. Мне кажется, что я не хуже других</p> <p>0 Практически все время 1 Значительную часть времени 2 Иногда 3 Крайне редко или никогда</p>
<p>5. Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>	<p>6. Я чувствую подавленность</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>
<p>7. Все, что я делаю, требует от меня дополнительных усилий</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>	<p>8. Я надеюсь на хорошее будущее</p> <p>0 Практически все время 1 Значительную часть времени 2 Иногда 3 Крайне редко или никогда</p>
<p>9. Мне кажется, что моя жизнь сложилась неудачно</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>	<p>10. Я испытываю беспокойство, страхи</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>
<p>11. У меня плохой ночной сон</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>	<p>12. Я чувствую себя счастливым человеком</p> <p>0 Практически все время 1 Значительную часть времени 2 Иногда 3 Крайне редко или никогда</p>
<p>13. Кажется, что я стал меньше говорить</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>	<p>14. Меня беспокоит чувство одиночества</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>
<p>15. Окружающие настроены недружелюбно ко мне</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>	<p>16. Жизнь доставляет мне удовольствие</p> <p>0 Практически все время 1 Значительную часть времени 2 Иногда 3 Крайне редко или никогда</p>
<p>17. Я легко могу заплакать</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>	<p>18. Я испытываю грусть, хандру</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>
<p>19. Мне кажется, что люди меня не любят</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>	<p>20. У меня нет сил и желания начинать что-либо делать</p> <p>0 Крайне редко или никогда 1 Иногда 2 Значительную часть времени 3 Практически все время</p>

#### Батарея лобной дисфункции (англ. Frontal Assessment Batter - FAB, B. Dubois et al., 1999).

1. Концептуализация. Пациента спрашивают: «Что общего между яблоком и грушей?». Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение («Это фрукты»). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: «Что общего между пальто и

курткой?» ... «Что общего между столом и стулом?». Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл. Максимальный балл в данной пробе - 3, минимальный - 0.

2. *Беглость речи*. Попросят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву «с». При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту - 3 балла, от 7 до 9 - 2 балла, от 4 до 6 - 1 балл, 3 и менее - 0 баллов.

3. *Динамический праксис*. Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) - ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) - ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз). При первом предъявлении трёх описанных выше серий больной только следит за врачом, при втором предъявлении трёх серий - повторяет движения врача, наконец, следующие два раза по три серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное выполнение девяти серий движений - 3 балла, шести серий - 2 балла, трёх серий (совместно с врачом) - 1 балл.

4. *Простая реакция выбора*. Дается инструкция: «Сейчас я проверю ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз, вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, вы должны ударить только один раз». Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-1-1-2. Оценка результата: правильное выполнение - 3 балла, не более 2 ошибок - 2 балла, много ошибок - 1 балл, полное копирование ритма врача - 0 баллов.

5. *Усложненная реакция выбора*. Дается инструкция: «Теперь если я ударю один раз, то вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза подряд, вы должны ударить только один раз». Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п. 4.

6. *Исследование хватательных рефлексов*. Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого, и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует, ставится 1, в противном случае - 0 баллов.

Оценка результатов: 17-18 - норма, 12-16 - легкие когнитивные расстройства, 11 баллов и менее - деменция лобного типа

#### **Тест Шульте.**

Предназначен для определения устойчивости внимания и динамики работоспособности, а также эффективности работы. Испытуемому предлагается отыскать в порядке увеличения цифры в 5 последовательных таблицах, которые напоминают приведенную ниже таблицу. Результат оценивают по времени выполнения задачи. По результатам могут быть вычислены такие параметры как эффективность работы, степень вработываемости, психическая устойчивость.

Пример таблицы для теста Шульте.				
21	12	7	1	20
6	15	17	3	18
19	4	8	25	13
24	2	22	10	5
9	14	11	23	16

## Приложение 2. Шкала EuroSCORE.

Оценка факторов риска кардиохирургических вмешательств по шкале EuroSCORE.	
Фактор риска	Оценка
Возраст	
<60	0
60-64	1
65-69	2
70-74	3
75-79	4
80-84	5
85-89	6
90-94	7
>95	8
Женский пол	1
Повышенный уровень сывороточного креатинина	2
Поражения экстракардиальных артерий	2
Хронические заболевания легких	1
Серьезные неврологические нарушения	2
Предшествовавшие кардиохирургические вмешательства	3
Перенесенный инфаркт миокарда	2
Дисфункция левого желудочка	
средней тяжести ФВ ЛЖ 30-50%	1
тяжелая ФВ ЛЖ < 30%	3
Необходимость выполнения других операций кроме КШ	2
Легочная гипертензия	2
Септический эндокардит	3
Нестабильная стенокардия	2
Неотложная операция	2
Критическое состояние больного перед операцией	3
Постинфарктный разрыв межжелудочковой перегородки	4
Операция на грудном отделе аорты	3

[Roques F, et al. 1999].

**Приложение 3. Данные, достоверно не отличавшиеся в группах сравнения.**

	Любые неврологические осложнения						p
	нет			да			
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
Длительность ишемии, мин	52	42	67	54	41	72	0,464
ГГБО, мл	1400	1000	1760	1350	900	1700	0,267
Нь T0, г/л	142,0	132,0	152,0	139,0	128,0	149,0	0,054
Нт T0, %	41,80	38,40	44,80	40,80	37,00	44,00	0,087
WBC T0, *10 <sup>9</sup>	7,2	6,0	8,5	7,1	6,0	8,9	0,701
Палочкоядерные лейкоциты T0	2	1	3	3	1	4	0,060
СОЭ T0, мм/ч	9	5	14	9	5	17	0,392
Белок T0, г/л	74,0	70,0	77,0	73,0	70,0	76,0	0,160
Креатинин T0, ммоль/л	94,0	82,0	106,0	95,0	85,0	113,0	0,237
Мочевина T0, ммоль/л	6,1	5,2	7,5	7,0	5,4	8,7	0,003
Билирубин T0, ммоль/л	14,6	12,0	18,0	14,4	12,0	19,9	0,509
Белок в моче, г/л	0,03	0,03	0,05	0,03	0,03	0,04	0,160
Лейкоциты в моче в п/зр.	0	0	5	2	0	6	0,296
Фибриноген T0, г/л	3,40	3,00	4,50	3,90	3,00	4,95	0,110
АЧТВ T0, с	27	25	30	29	24	30	0,683
МНО T0	,97	,93	1,02	1,00	,93	1,07	0,519
Протромбиновый индекс, %	105	94	110	101	90	110	0,331
Фракция выброса, %	57,0	47,0	65,0	58,0	50,0	67,0	0,129
ТМЖП, мм	1,3	1,2	1,4	1,3	1,1	1,5	0,741
ТЗСЛЖ, мм	1,2	1,1	1,3	1,2	1,1	1,3	0,772
КДО, мл	131,0	106,0	158,0	129,5	109,0	158,5	0,952
КСО, мл	54,0	39,0	77,0	51,0	37,5	72,5	0,192
Ударный объем, мл	75	62	89	77	63	95	0,293
ААI T0	83	60	98	69	55	94	0,083
BIS T0	98	97	98	98	95	98	0,180
BIS T1	46	42	51	45	42	48	0,517
P пиковое T1, мбар	19	17	21	19	17	21	0,605
P плато T1, мбар	17	15	20	18	16	20	0,555
ПДКВ T1, мбар	5	5	6	5	5	6	0,691
Комплаинс T1, мл/мбар	63	52	73	60	50	68	0,089
ДО/ид.масса тела мл/кг	10,43	9,27	11,63	10,48	9,58	11,35	0,947
etCO2 T1, мм рт. ст.	30,0	28,0	32,0	30,0	28,0	33,0	0,071
ЧДД T1, мин <sup>-1</sup>	10	10	12	10	10	12	0,544
Адс T1, мм рт. ст.	116	104	128	116	104	127	0,952
Адср T1, мм рт. ст.	80	71	89	79	71	90	0,597
Адд T1, мм рт. ст.	62	54	70	61	54	70	0,505
ЦВД T1, мм рт. ст.	9	6	11	10	6	12	0,241
СИ T1, л/мин/м <sup>2</sup>	2,47	2,10	2,80	2,44	2,00	2,85	0,748

ELWI T1, мл/кг	8	7	9	8	7	11	0,261
GEF T1, %	22	18	25	22	19	25	0,588
GEDI T1, мл/м <sup>2</sup>	708	618	808	689	613	767	0,355
ЧСС T1, мин <sup>-1</sup>	67	59	78	66	60	82	0,318
FiO <sub>2</sub> T1, %	45,0	44,0	50,0	45,0	44,0	50,0	0,609
PaO <sub>2</sub> T1, мм рт. ст.	213,00	165,00	261,00	211,00	170,00	263,00	0,892
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> T1	458	365	553	460	380	554	0,977
PaCO <sub>2</sub> T1, мм рт. ст.	33,20	30,20	36,30	33,10	30,90	35,50	0,893
SatvO <sub>2</sub> T1, %	99,0	98,9	99,5	99,1	98,9	99,5	0,815
BE T1, ммоль/л	-1,8	-3,0	-,3	-1,8	-3,0	,0	0,965
pH T1	7,430	7,400	7,460	7,430	7,400	7,460	0,599
Лактат T1, ммоль/ л	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,000
Глюкоза T1, ммоль/л	5,6	5,0	6,5	5,8	5,0	7,2	0,268
PvO <sub>2</sub> T1, мм рт. ст.	42,80	37,80	48,90	42,00	37,00	50,00	0,945
PvCO <sub>2</sub> T1, мм рт. ст.	43,00	40,00	46,40	42,75	40,00	45,00	0,227
SatvO <sub>2</sub> T1, %	74,00	68,80	79,60	74,00	66,60	80,20	0,570
Допамин T1, мкг/кг/мин	2,50	2,00	3,00	2,50	2,00	3,00	0,363
Изофлюран T1, об.%	1,0	,8	1,1	,9	,6	1,1	0,420
Севофлюран T1, об.%	1,2	1,0	2,0	1,0	1,0	1,9	0,229
Десфлюран T1, об.%	4,9	3,4	5,4	4,0	2,4	5,4	0,564
rSO <sub>2</sub> слева T2, %	63	57	69	63	56	69	0,501
rSO <sub>2</sub> справа T2, %	62	57	68	61	56	66	0,167
AAI T2	19	15	26	16	12	25	0,105
BIS T2	43	38	47	42	37	44	0,077
P пиковое T2, мбар	19	17	21	19	17	21	0,512
P плато T2, мбар	17	15	20	17	15	19	0,872
ПДКВ T2, мбар	5	5	6	5	5	6	0,897
Минутный объем T2, л	7	6	8	7	6	7	0,033
Дыхательный объем T2, мл	670	600	750	600	550	660	0,001
ДО/ид.масса тела T2, мл/кг	10,28	9,21	11,38	10,31	9,45	11,63	0,610
etCO <sub>2</sub> T2, мм рт. ст.	29	27	31	30	28	32	0,071
ЧДД T2, мин <sup>-1</sup>	10	10	12	10	10	12	0,427
АД сист. T2, мм рт. ст.	112	102	122	110	101	119	0,194
АД среднее T2, мм рт. ст.	77	70	86	76	67	83	0,147
АД диаст. T2, мм рт. ст.	59	52	67	59	52	63	0,103
ЦВД T2 мм рт. ст.	8	6	11	9	6	12	0,696
СИ T2, л/мин/м <sup>2</sup>	2,57	2,25	2,94	2,55	1,82	2,80	0,178
ELWI T2, мл/кг	8	7	9	8	6	9	0,329
GEF T2, %	23	19	27	24	19	27	0,969
GEDI T2, мл/м <sup>2</sup>	699	606	800	627	536	782	0,117
ЧСС T2, мин <sup>-1</sup>	69	61	79	71	63	81	0,187
FiO <sub>2</sub> T2, %	45	40	45	45	40	45	0,343
PaO <sub>2</sub> T2, мм рт. ст.	189,2	154,1	221,5	204,0	170,0	230,0	0,038

PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> T2	433	354	502	445	379	524	0,064
PaCO <sub>2</sub> T2, мм рт. ст.	32,1	29,3	35,7	31,7	30,0	35,5	0,929
Sat <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T2, %	99,0	98,7	99,5	99,1	99,0	99,6	0,021
BE T2, ммоль/л	-2,0	-3,4	-,8	-1,8	-3,5	,0	0,214
pH T2	7,432	7,400	7,470	7,440	7,390	7,476	0,662
Лактат T2, ммоль/л	1,00	,80	1,27	,94	,70	1,28	0,319
Глюкоза T2, ммоль/л	7,2	6,3	8,5	7,3	6,0	9,2	0,838
PvO <sub>2</sub> T2, мм рт. ст.	45,0	39,0	51,2	44,2	38,8	51,0	0,638
PvCO <sub>2</sub> T2, мм рт. ст.	40,0	37,0	43,9	39,9	36,7	43,0	0,329
Sat <sub>v</sub> O <sub>2</sub> T2, %	77,2	71,5	83,0	77,0	70,8	83,5	0,815
T центр T2, °C	35,4	34,9	35,8	35,4	35,0	35,9	0,700
T перифер T2, °C	35,3	34,9	35,8	35,3	35,0	35,8	0,871
Изофлюран T2, об.%	1,0	1,0	1,2	1,0	1,0	1,2	0,625
Севофлюран T2, об.%	1,5	1,0	2,0	1,6	1,0	2,0	0,936
Десфлюран T2, об.%	5,5	4,9	6,8	5,1	4,6	6,5	0,776
АД среднее T3, мм рт. ст.	53	46	61	52	45	63	0,683
ЦВД T3, мм рт. ст.	5	2	9	5	0	9	0,075
ЧСС T3, мин <sup>-1</sup>	75	60	85	73	64	83	0,956
FiO <sub>2</sub> T3, %	70	70	70	70	70	70	0,593
Sat <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T3, %	99,5	98,8	99,8	99,4	98,8	99,8	0,688
BE T3, ммоль/л	1,0	-1,0	2,1	1,0	-1,0	3,0	0,174
pH T3	7,510	7,470	7,560	7,540	7,490	7,590	0,009
Лактат T3, ммоль/л	1,15	1,00	2,00	1,00	,90	1,57	0,092
Глюкоза T3, ммоль/л	6,7	5,8	7,9	7,0	5,5	10,0	0,265
PvO <sub>2</sub> T3, мм рт. ст.	47,5	40,8	52,5	49,7	39,0	54,8	0,608
PvCO <sub>2</sub> T3 мм рт. ст.	36,3	33,6	39,6	35,8	33,0	38,2	0,454
Sat <sub>v</sub> O <sub>2</sub> T3, %	81,1	77,0	84,9	83,2	77,8	86,0	0,174
T центральная T3, °C	35,7	35,2	36,1	35,7	35,2	36,0	0,738
T периферическая T3, °C	35,6	35,1	36,1	35,7	35,4	36,1	0,508
Профпофол T3, мг/кг/ч	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	0,321
Фентанил T3, мл	16,0	14,0	18,0	16,0	14,0	18,0	0,477
BIS T4	40	34	46	38	33	45	571
АД среднее T4, мм рт. ст.	60	52	69	61	54	71	0,119
ЦВД T4, мм рт. ст	5	2	9	5	0	7	0,177
FiO <sub>2</sub> T4, %	70	70	70	70	70	70	0,064
PaO <sub>2</sub> T4, мм рт. ст	290,0	243,0	332,0	296,3	257,8	341,5	0,164
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> T4	408	343	464	419	367	481	0,068
Sat <sub>a</sub> O <sub>2</sub> T4, %	99,3	98,8	99,8	99,4	98,7	99,8	0,639
BE T4, ммоль/л	,9	-1,0	2,6	,4	-2,0	3,0	0,243
pH T4	7,510	7,470	7,550	7,520	7,490	7,560	0,160
Лактат T4, ммоль/л	1,7	1,3	2,1	1,6	1,3	1,9	0,336
PvO <sub>2</sub> T4, мм рт. ст	40,0	36,6	45,9	40,3	35,0	47,4	0,623
PvCO <sub>2</sub> T4, мм рт. ст	33,3	30,1	36,9	32,6	29,5	35,7	0,102

SatvO2 T4, %	77,3	73,0	81,4	76,4	71,1	81,4	0,379
T центральная T4, °C	36,2	35,7	36,5	36,2	35,5	36,4	0,436
T периферическая T4, °C	36,1	35,7	36,4	36,1	35,6	36,4	0,946
Фентанил T4, мл	16	14	18	16	14	18	0,414
Пропофол T4, мг/кг/ч	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	0,626
BIS T5	43	40	46	43	38	46	0,671
P пиковое T5, мбар	18	17	20	18	17	20	0,989
P плато T5, мбар	17	15	19	17	15	19	0,854
ПДКВ T5, мбар	5	5	6	5	5	6	0,668
ДО/Ид. масса тела T5, мл/кг	10,49	9,44	11,79	10,65	9,58	11,63	0,504
EtCO2 T5, мм рт. ст.	30,0	27,0	32,0	30,0	27,0	33,0	0,584
ЧДД T5, мин <sup>-1</sup>	10	10	12	10	10	11	0,856
АД систолическое T5, мм рт. ст.	110	102	120	110	102	123	0,791
АД среднее T5, мм рт. ст.	74	67	81	73	65	79	0,093
ЦВД T5, мм рт. ст.	10	7	12	9	6	12	0,284
СИ T5, л/мин/м <sup>2</sup>	3,20	2,80	3,71	3,20	2,76	3,60	0,521
ELWI T5, мл/кг	8	7	9	8	7	9	0,764
GEF T5, %	24	20	28	23	19	28	0,168
GEDI T5, мл/м <sup>2</sup>	707	627	804	687	633	777	0,389
FiO2 T5, %	44,0	40,0	45,0	45,0	40,0	45,0	0,553
PaO2 T5, мм рт. ст.	168,0	124,0	207,0	186,0	140,0	207,0	0,108
PaO2/FiO2 T5	388	291	476	424	328	467	0,161
PaCO2 T5, мм рт. ст.	32,2	29,2	35,9	32,0	28,2	35,1	0,396
Sat <sub>a</sub> O2 T5, %	98,8	98,1	99,3	99,0	98,4	99,4	0,085
BE T5, ммоль/л	-1,8	-3,5	,1	-2,0	-4,0	-,4	0,061
pH T5	7,44	7,40	7,48	7,42	7,40	7,47	0,074
Лактат T5, ммоль/л	1,66	1,17	2,38	1,80	1,12	2,50	0,606
Глюкоза T5, ммоль/л	8,9	7,7	10,3	8,6	7,7	10,3	0,956
PvO2 T5, мм рт. ст.	44,0	37,7	51,7	45,0	38,0	53,7	0,255
PvCO2 T5, мм рт. ст.	39,0	35,5	42,7	39,0	34,0	43,0	0,561
Sat <sub>v</sub> O2 T5, %	76,6	70,7	83,0	77,0	69,2	83,0	0,943
T центральная T5, °C	36,1	35,6	36,4	36,0	35,6	36,5	0,657
T периферическая T5, °C	36,0	35,6	36,3	36,0	35,5	36,3	0,451
Допамин T5, мкг/кг/мин	4	4	5	4	4	5	0,654
Добутамин T5, мкг/кг/мин	4	3	5	4	4	5	0,304
Адреналин T5, мкг/кг/мин	,040	,020	,050	,050	,030	,070	0,161
Норадреналин T5, мкг/кг/мин	,000	,000	,030	,015	,000	,065	0,092
Фентанил T5, мл	18	16	20	18	16	20	0,788
Изофлюран T5, об.%	1,1	1,0	1,4	1,3	1,1	1,4	0,081
Севоран T5, об.%	1,4	1,0	1,9	1,3	1,0	1,9	0,409
Десфлюран T5, об.%	5,4	4,5	6,0	5,6	5,0	6,9	0,522