

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шнитман

Татьяна Александровна

**РИСКИ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА,
ПЕРЕНЕСШИХ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ**

3.1.31. Геронтология и гериатрия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор
Труханова Инна Георгиевна

САМАРА – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ОНМК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Этиология и патогенез неврологических осложнений в кардиохирургии. 14	
1.1.1 Предоперационные факторы неврологических осложнений у кардиохирургических больных	15
1.1.2 Интраоперационные факторы неврологических осложнений у кардиохирургических больных	18
1.1.3 Анестезиологические препараты и их влияние на возникновение неврологических осложнений у кардиохирургических больных	21
1.1.4 Влияние ИК и лекарственных препаратов на возникновение неврологических осложнений у кардиохирургических больных	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
2.1. Общая характеристика больных.....	27
2.2. Методы обследования перед операцией.....	31
2.3. Периоперационное ведение пациентов	33
2.3.1. Методика общего обезболивания.....	34
2.3.2. Методика искусственного кровообращения и кардиоплегической защиты миокарда	35
2.3.3. Интраоперационные лечебные меры.....	37
2.3.4. Периоперационный гемодинамический мониторинг	38
2.3.5. Периоперационный контроль лабораторных показателей.....	39
2.4. Методы статистической обработки.....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
3.1. Предоперационные риски развития ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ.....	42
3.2. Интраоперационные риски развития ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ.....	52

3.3. Ранние послеоперационные риски развития ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ.....	60
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ОНМК НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АКШ.....	67
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	77
ВЫВОДЫ	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	80
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ОПИСАНИЕ ИНТЕРФЕЙСА И АЛГОРИТМА РАБОТЫ ПРОГРАММЫ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Во всем мире основной причиной смертности являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По данным ВОЗ, в 2012 году 17,5 миллиона человек (31% всех случаев смерти) умерли от ССЗ. В России смертность от ИБС составила 481780 случаев – 38% (Росстат, 2017).

Одним из ведущих методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) является хирургическая реваскуляризация миокарда, а именно аортокоронарное шунтирование (АКШ). Благодаря развитию высокотехнологичным инновациям количество осложнений после проведения кардиохирургических вмешательств уменьшается, но все еще остается на высоком уровне [Culley D.J., Crosby G., 2016; Kuroda K. et al., 2016]. Послеоперационный инсульт является одной из главных причин летальности и тяжелой инвалидизации больных после АКШ, и частота его возникновения соответствует 1-5%, при умеренном стенозе сонных артерий (до 50%), а при выраженном стенозе (более 80%) – 14% [Francesco Nicolini, 2017].

В связи с совершенствованием 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].

В настоящее время увеличивается оказание кардиохирургической помощи пациентам старшей возрастной группы, для которой характерно наличие таких сопутствующих заболеваний как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хронические нарушения мозгового кровообращения различного генеза. Это увеличивает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения

(ОНМК) после кардиологических операций [Murkin J.M. et al., 2011; Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В., 2012].

Однако до настоящего времени не существует единых протоколов, направленных на снижение риска развития ОНМК после АКШ у пожилых пациентов. Обсуждается влияние различных периоперационных предикторов церебральных нарушений, на основании которых могут быть разработаны стандарты профилактики и ранней коррекции ОНМК в кардиохирургии у больных старших возрастных групп. Полноценное лабораторно-инструментальное предоперационное обследование, подробный интраоперационный мониторинг и послеоперационное наблюдение помогут выявить факторы риска развития ОНМК у пациентов старших возрастных групп, что приведет к снижению риска развития периоперационного инсульта.

Степень разработанности темы исследования. АКШ является эффективным хирургическим методом лечения ИБС и одновременно несет высокий риск развития осложнений — в частности, ОНМК и когнитивных нарушений [Горулева М. В., Ганенко О. С., Ковальцова Р. С. и др., 2014].

Среди всего перечня периоперационных факторов, влияющих на развитие послеоперационных инсультов у кардиохирургических больных, можно выделить три основных группы: особенности исходного состояния, интраоперационные факторы и тактики послеоперационного ведения пациентов.

Атеросклеротическое поражение аорты и артерий головного мозга (ГМ), включая сосуды микроциркуляторного русла, является основным фактором риска развития инсульта после реваскуляризации миокарда. По данным литературных источников, более половины пациентов, которым выполняются операции АКШ, имели сопутствующее внутричерепное или экстракраниальное поражение артерий. Указанный факт многократно повышает риск развития послеоперационного

ОНМК [Шевченко Ю.Л. и др., 2009; Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф., 2010; Murkin J.M., 2004; Murkin J.M. et. al., 2007].

К периоперационным факторам риска развития ОНМК относят длительную гипоксию ГМ, ишемию и массивные воздушные эмболии. Их развитие может быть следствием выраженной интраоперационной нестабильности гемодинамики, проведения реанимационных мероприятий со снижением оксигенации ГМ [Newman M.F. et. al., 2006; Burkhart C.S. et. al., 2011; Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015; Медведева Л.А., Еременко А.А., 2015; Zheng F. et. al., 2013].

К интраоперационным предикторам развития ОНМК относят и длительность ИК [Svensson L.G., Nadolny E.M., Kimmel W.A., 2002; Qian Y., Zhang Z., Meng X., 2005; Hogue C.W. et. al., 2008; Nina V.J. da S. et. al., 2012], гипергликемию [Székely A. et. al., 2011; Nicolini F. et. al., 2013; Schricker T. et. al., 2014], кровопотерю [Caddell K.A. et. al., 2010; Murkin J.M. et. al., 2011].

Некоторые авторы уделяют особое внимание и послеоперационным факторам риска развития ОНМК, таким как позднее время пробуждения, долгая ИВЛ [Nina V.J. da S. et. al., 2012], длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), долгосрочная послеоперационная госпитализация [Miyairi T. et. al., 2004; Boodhwani M. et. al., 2006; Hogue C.W. et. al., 2008], переливание крови [Stone G.W. et. al., 2012; Nicolini F. et. al., 2013; Zhang X. et. al., 2014]. Но это в основном касается молодого и среднего возраста и практически отсутствуют сведения, касающиеся пожилых пациентов.

Все это подчеркивает важность задач современной кардиоанестезиологии для решения проблем профилактики ОНМК у пациентов с АКШ гериатрического профиля.

Зачастую, первичная проблема пациента, с которой он обратился за медицинской помощью, менее значительна, чем возможное осложнение. ОНМК является фактором, потенциально определяющим возможность возникновения

инвалидизации, ухудшающей качество жизни человека. Факт развития ОНМК удлиняет сроки госпитализации, увеличивает стоимость лечения. До сих пор нет четких критериев предикторов возможного развития ОНМК в периоперационном периоде АКШ, не определен единый протокол профилактики, своевременной ранней оценки отдельных диагностических параметров, отражающих изменения гомеостаза, коррекция которых позволит предотвратить развитие ОНМК при операциях кардиохирургического профиля у пожилых.

Цель работы.

Выявление предоперационных, интраоперационных и ранних послеоперационных предикторов возникновения ОНМК у пожилых пациентов после АКШ.

Задачи исследования.

1. Установить хронические заболевания пожилых пациентов, перенесших АКШ, оказывающие влияние на риск развития ОНМК.
2. Выявить влияние степени стеноза сонных артерий у пациентов пожилого возраста с АКШ на развитие периоперационного инсульта.
3. Изучить влияние интраоперационных факторов риска развития ОНМК у пожилых пациентов во время проведения АКШ.
4. Выявить предикторы ОНМК в раннем послеоперационном периоде у пожилых пациентов, перенесших АКШ.
5. Оценить кумулятивную выживаемость в течение 1 года у пожилых пациентов после АКШ.
6. Разработать программу для ЭВМ по прогнозированию рисков развития ОНМК у пожилых пациентов, перед проведением АКШ.

Научная новизна.

1. Установлено, что у пациентов пожилого возраста поражение ОСА на 41% и более не зависимо от стороны локализации, влияет на риск развития периоперационного инсульта, но статистически более значимо слева.
2. Выявлено, что увеличение уровня PCO_2 и гиперлактатемия являются интраоперационными и ранними послеоперационными предикторами ОНМК у пациентов с АКШ.
3. Доказано, что время экстубации влияет на риск развития ОНМК в раннем послеоперационном периоде у пожилых пациентов с АКШ.
4. Разработана программа для ЭВМ по выявлению рисков возникновения острого нарушения мозгового кровообращения у пожилых пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (свидетельство о регистрации №2021665872 от 04.10.2021).

Теоретическая и практическая значимость полученных данных.

Необходимо проводить профилактическую терапию сопутствующей патологии, чтобы не допустить прогрессирования заболеваний.

В зависимости от степени и локализации стеноза сонных артерий у пожилых пациентов с АКШ, следует рассмотреть возможность проведения каротидной эндартерэктомии как этапа предоперационной подготовки или вариант комбинированной операции (КЭАЭ+АКШ).

Полученные данные свидетельствуют, что нарушение КЩС во время АКШ и в ОРИТ у пациентов пожилого возраста связано с рисками возникновения периоперационного инсульта. Лечение необходимо начинать с момента их выявления, для улучшения результатов АКШ, снижения смертности и продолжения их жизни.

С целью прогнозирования развития периоперационного инсульта, врачам следует использовать на догоспитальном этапе ЭВМ-программу по выявлению рисков возникновения острого нарушения мозгового кровообращения у пожилых

пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. Данная программа прошла государственную регистрацию в Федеральной службе по интеллектуальной собственности под №2021665872 от 04.10.2021.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования основана на изучении и консолидации данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Определены цель, задачи исследования, его научная новизна и практическая значимость. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

В соответствии с целью и задачами исследования разработан поэтапный план; объектом исследования выбраны пациенты пожилого возраста с периоперационным инсультом и без него, которым выполнено АКШ в плановом порядке; подобран комплекс предоперационных, интраоперационных и ранних послеоперационных показателей исследования. Сформирована электронная база данных пациентов. Полученные результаты систематизированы и статистически обработаны.

Положения, выносимые на защиту.

1. У пациентов пожилого возраста предоперационными рисками являются наличие ожирения, ХСН Н2Б, а также стеноза сонных артерий более 41%.
2. Во время АКШ и в раннем послеоперационном периоде нарушения КЩС, а именно гиперлактатемия и повышение PCO₂ являются маркерами развития ОНМК у пожилых пациентов.
3. У пациентов пожилого возраста увеличение времени экстубации после АКШ влияет на риск развития ишемического инсульта в раннем послеоперационном периоде.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность результатов, полученных в ходе исследования, подтверждена достаточным количеством наблюдений, использованием современных методов, релевантных поставленным целям и задачам. Комиссия по проверке первичной документации пришла к заключению, что все материалы диссертационной работы являются

достоверными и получены лично автором (заключение комиссии от 08.12.2021 г.).

Апробация результатов. Основные материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на конференциях и конгрессах: VII Всероссийский научно-образовательный форум врачебного сообщества «Конгресс терапевтов и врачей общей практики Средней Волги 2019» (Самара, 19 апреля 2019 года); IV Всероссийский Конгресс геронтологов и гериатров с международным участием (Москва, 21-24 мая 2020 года); X Всероссийская конференция с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара 2021).

Апробация диссертации состоялась на заседании сотрудников кафедр гериатрии и возрастной эндокринологии, факультетской терапии, анестезиологии реаниматологии и СМП ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №5 от 14.12 2021 г.).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практику работы отделения анестезиологии – реанимации Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; гериатрических отделений ГБУЗ «Самарского областного клинического госпиталя для ветеранов войн» и ГБУЗ «Самарской областной клинической гериатрической больницы»; используются в педагогическом процессе на кафедрах гериатрии и возрастной эндокринологии и анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО ФГБОУ ВО «Самарского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Личный вклад автора.

В работе вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки целей и задач до обсуждения результатов, выводов и научных публикаций. Автор проводил отбор пациентов, выполнял мониторинг лабораторных и инструментальных показателей, анализ и обобщение полученных результатов. Также наблюдал в

динамике пациентов, включенных в диссертационную работу, создал электронную базу данных, включающую результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования, провел аналитическую работу, изучая научную медицинскую литературу. Статистическая обработка данных, анализ результатов исследования и их оформление, формулировка научных положений, выводов и практических рекомендаций выполнены лично автором.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Работа выполнена в соответствии с утвержденной в ФГБОУ ВО «СамГМУ Минздрава России» комплексной межкафедральной научной темой «Междисциплинарный подход в профилактике, диагностике, лечении и прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний». Номер государственной регистрации темы АААА-А20-120060890050-7.

Соответствие паспорту специальности. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности «3.1.31– геронтология и гериатрия» и области исследования: п.6. Особенности этиологии и патогенеза различных заболеваний, особенности клинических проявлений, методов диагностики болезней в пожилом и старческом возрасте с использованием клинических, лабораторных и других методов исследования. Дифференциальная диагностика различных заболеваний в старших возрастных группах; п.7. Особенности лечения в пожилом и старческом возрасте: фармакотерапия, хирургические вмешательства, диетотерапия, альтернативные методы лечения. Разработка новых гериатрических средств; п.8. Профилактика, выявление впервые возникших заболеваний в пожилом и старческом возрасте, диспансерное наблюдение за лицами старших возрастных групп.

Публикации по теме диссертации. По теме исследования 5 печатных работ были опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, один из них индексирован в Scopus. Также на X Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (12-13 ноября 2021 года, Самара) опубликованы тезисы по

теме исследования. Разработана, опубликована и зарегистрирована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности программа для ЭВМ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа занимает 108 страницы машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 13 рисунками и содержит 21 таблицу. Список литературы состоит из 167 источников, из них 19 отечественных и 148 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ОНМК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В настоящее время кардиохирургия является одной из самых прогрессивно развивающихся, технологически сложных и технически оснащенных областей медицинской практики, однако данное вмешательство в сочетании с использованием ИК ведет к развитию осложнений [Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., и соавт., 2017] и это является толчком для создания мер профилактики и повышения эффективности лечения послеоперационных осложнений. [Kuroda K. et. al., 2016].

На сегодняшний день требования к проведению анестезиологического пособия высоки и включают в себя не только собственно анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств, но и более широкий спектр лечебных мероприятий и профилактических мер, направленных на снижение количества послеоперационных осложнений [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].

ОНМК является одним из самых тяжелых и неблагоприятных осложнений после кардиохирургических вмешательств и встречается у 1-6% пациентов после АКШ [Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Шрадер Н.И., 2017].

Послеоперационный инсульт - одна из важнейших клинических проблем, имеющей целый ряд медицинских, социальных и экономических аспектов [Клыпа Т.В., 2017].

1.1 Этиология и патогенез неврологических осложнений в кардиохирургии

Неврологические осложнения после АКШ принято подразделять на проявляющиеся транзиторной ишемической атакой или острой гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ). Клинически острая ГИЭ может проявляться преходящими нарушениями сознания, кратковременными когнитивными расстройствами. Инсульт после АКШ развивается у 1–6% пациентов, а острая ГИЭ — более чем у 70%. При ГИЭ после АКШ нарушения сознания могут развиваться в 15% случаев, кратковременные когнитивные нарушения — в 25%. [Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Шрадер Н.И., 2017].

По мнению авторов, Carrascal Y, Grocott H.P et. al., именно инсульт заслуживает особого внимания, как наиболее тяжелое осложнение, влияющее на первичные результаты кардиохирургического лечения. Годовая летальность по их мнению при развитии ОНМК составляет 15%-30%, тогда как при развитии нефатальных неврологических осложнений – 10% [Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Grocott H.P., Tran T., 2010; Kellermann K., Jungwirth B., 2010], при этом стоимость АКШ без осложнений составила 36580 долларов в США, а при наличии осложнений происходило увеличение суммы на 46,5% [Mehaffey JH, Hawkins RB, Byler M, Charles EJ, Fonner C, et. al., 2018].

Патогенез инсульта является многофакторным, но считается, что две переменные играют важную роль – эмболизация из восходящей аорты во время хирургических манипуляций и гипоперфузия во время операции [Tullio Palmerini, Carlo Savini and Marco Di Eusanio, 2014].

1.1.1 Предоперационные факторы неврологических осложнений у кардиохирургических больных

Среди множества факторов риска развития инсульта после кардиохирургических вмешательств выделяют **атеросклеротическое поражение сонных артерий**. Так по данным многих авторов частота инсультов может достигать до 6%, а риск возрастает до 12% у пациентов с тяжелой формой стеноза сонных артерий [Illuminati G, Ricco JB, Calì F, Pacilè MA, Miraldi F, Frati G, et al., 2011; Naylor AR, Brown MJ, 2011; Mc Donnell CO, Herron CC, Hurley JP, Mc Carthy JF, Nolke L, Redmond JM, et al. 2012; Roffi M, Ribichini F, Castriota F, Cremonesi A. 2012; Santos A, Washington C, Rahbar R, Benckart D, Muluk S, 2012; Шнитман Т.А., Труханова И.Г., Булгакова С.В., Пыщева Л.В., Титарева Л.В., 2021].

Так же к предоперационным факторам развития ОНМК относится **возраст**. Было замечено, что частота развития инсульта увеличивается с увеличением возраста. В частности, частота инсульта составляла 6,1% у пациентов до 70 лет и примерно 8% у пациентов в возрасте более 80 лет [Sang-Bae Ko, 2018], при этом смертность от инсульта у пациентов до 60 лет была 8%, а старше 80 лет уже 43% [Charlotte Merie, Lars Kober, Peter Skov Olsen, et al., 2012].

Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов старше 70 лет выявило, «**новый**» инфаркт головного мозга у 27,6% пациентов на 3-й день после операции. Однако большинство из них были лакунарными, а инсульт с очагом больше 10 миллиметров наблюдался только у 3,1% пациентов [Nah HW, Lee JW, Chung CH, Choo SJ, Kwon SU, Kim JS, et al., 2014].

Женский пол также признан фактором риска периоперационного инсульта в кардиохирургии, хотя причина половых различий при периоперационном инсульте не понятна, у пожилых женщин наблюдается более быстрое прогрессирование

атеросклероза после менопаузы [Maas AH, Appelman YE, 2010; Bateman BT, Schumacher HC, Wang S, Shaefi S, Berman MF, 2015]. Кроме того, пациенты с перенесенным ранее инсультом или транзиторной ишемической атакой имеют повышенный риск периоперационного инсульта [Kikura M, Oikawa F, Yamamoto K, Iwamoto T, Tanaka KA, Sato S, et al., 2008].

На сегодняшний день сахарным диабетом страдает 2,1% населения Земли. Анализ заболеваемости свидетельствует о том, что в ближайшее десятилетие вклад сахарного диабета в общую смертность возрастет и к 2030 году составит 3,3% [Gojka Roglic, 2016].

Наличие **сахарного диабета**, является независимым фактором риска развития инсульта, как ишемического, так и геморрагического. Риск ишемического инсульта увеличивается в 2,27 раза, а геморрагического инсульта в 1,56 раз у пациентов с сахарным диабетом [Rong Chen, Bruce Ovbiagele, Wuwei Feng, 2016]. Кроме этого, смертность среди пациентов, перенесших инсульт после АКШ, была в шесть раз выше по сравнению с пациентами без инсульта [Shinichiro Miyazaki, Kenji Yoshitani, Norikazu Miura, Tomoya Irie, Yuzuru Inatomi, Yoshihiko Ohnishi, Junjiro Kobayashi, 2011].

Фракция выброса левого желудочка менее 40% достаточно часто встречается у пациентов кардиохирургического профиля. Как известно, эти пациенты подвергаются более высокому риску послеоперационных осложнений и смертности после АКШ, при этом общая периоперационная смертность составляет 5,6%, а частота инсультов у данной категории соответствует 9,4%, а при снижении фракции выброса до 30% летальность доходит до 7,8% [Pieri M, Belletti A, Monaco F, Pisano A, et al., 2016].

Пациенты с **почечной недостаточностью**, подвержены более высокому риску оперативной смертности по сравнению с пациентами без нее. Смертность в течение

30 дней (4,8% против 1,4%), оперативная смертность (7,8 против 2,1%) и инсульт (4,3% против 1,7%), соответственно [Hori D, Yamaguchi A, Adachi H, 2017].

Исследование показало, что смертность после АКШ, составила 3,2%, 6,4%, 8,1% и 23,3% через 30 дней, 180 дней, 1 год и 3 года соответственно (59). Пациенты с хроническим заболеванием почек имели более высокий уровень смертности в течение последующего периода по сравнению с общей популяцией. Тем не менее, уровень смертности оставался низким для тех, кто выжил до выписки из больницы [Shahian DM, O'Brien SM, Sheng S., et al., 2012].

Кальцификация аорты является еще одним потенциальным фактор риска у кардиохирургических больных, особенно для цереброваскулярных событий из-за эмболизации церебральных артерий [Шкау АД, Yalçınkaya A, Özyalçın S, 2017]. Так в исследовании Jan A van der Linden et al. (2011) частота инсульта составляла 1,8% у пациентов без атеросклеротической болезни восходящей аорты и у 8,7% у пациентов с данным заболеванием после АКШ.

Другие авторы отмечают, что чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у данной категории снижает риск инсульта до 1,4% в сравнении 2,7 % после АКШ [Gupta T et al., 2018].

Так же к факторам развития инсульта после АКШ относятся курение, хроническая обструктивная болезни легких (ХОБЛ), болезнь периферических артерий, ишемический инсульт в анамнезе, фибрилляция, и др. [Mahmoudi M, Hill PC, Xue Z, Torguson R, Ali G, Boyce SW, et al., 2011; Mário Augusto Cray da Costa, Maria Fernanda Gauer, Ricardo Zaneti Gomes and Marcelo Derbli Schafranski, 2015].

1.1.2 Интраоперационные факторы неврологических осложнений у кардиохирургических больных

Описано множество факторов, которые могут влиять на развитие инсульта в периоперационном периоде у кардиохирургических больных [Rosso L. et. al., 2012; Клыпа Т.В., 2017].

Церебральная эмболия является наиболее распространенной причиной периоперационного инсульта, составляющей 50-75% случаев и возникает она из восходящей аорты во время хирургических манипуляций, либо из-за фибрилляции предсердий. Недавние исследования показали, что фибрилляция предсердий в периоперационный период развивается у 15-30% пациентов, во время АКШ [Horwich P, Buth KJ, Légaré JF, 2013].

Интраоперационная **гипотензия** является фактором риска инсульта, особенно когда у пациента имеет значимый стеноз сосудов брахицефального уровня [Bijker JB, Gelb AW, 2013; Sang-Bae Ko, 2018]. Резкое падение артериального давления может снизить перфузию головного мозга ниже предела зоны ауторегуляции, что может привести к ишемии мозга и инсульту. Это особенно важно для пациентов с недавним ишемическим инсультом.

Универсальным фактором, запускающим патологические процессы, является снижение **доставки кислорода**, так у 37% пациентов кардиохирургического профиля выявляется церебральная ишемия, а 76% испытывают аномально низкие уровни кислорода [Deschamps A, Lambert J, Couture P, Rochon A, Lebon JS, Ayoub C, et al., 2013]. Клинические испытания показали, что снижение церебрального кислорода приводит к неврологическим послеоперационным осложнениям [Colak Z, Borojevic M, Bogovic A, Ivancan V, Biocina B, Majeric-Kogler V., 2015; David Theodoro and Robert Palmer, 2018].

Несомненно, степень повреждения церебральных функций во многом зависит не только от длительности снижения оксигенации, но и от исходных возможностей ауторегуляции головного мозга [Медведева Л.А., Еременко А.А., 2015].

Интраоперационная гипоксия может быть фактором риска периоперационного инсульта у кардиохирургических пациентов, снижение PaO₂ на 10 мм.рт.ст. от нормальных значений приводило к увеличению послеоперационного инсульта на 20% [Dunham AM, Grega MA, Brown CH 4th, McKhann GM, Baumgartner WA, Gottesman RF., 2017].

Такой показатель как уровень **перфузионного артериального давления** (ПАР) остается в настоящее время спорным, так некоторые авторы утверждают, что ПАР приблизительно 50 мм. рт. ст. во время ИК достаточен для обеспечения адекватной тканевой перфузии [van Wermeskerken GK, Lardenoye JW, Hill SE, Grocott HP, Phillips-Bute B, Smith PK, et al., 2000], тогда как другие выступали за более высокие значения ПАР (70 – 80 мм. рт. ст.), [Brady K, Joshi B, Zweifel C, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, et al., 2010].

Многочисленные исследования подтвердили значимость сохранения механизмов ауторегуляции во время кардиохирургических операций, включая этап ИК для большинства пациентов (исключение - пациенты с выраженной и длительно существующей АГ и СД), [Hori D. et. al., 2015].

Некоторые исследования свидетельствуют о ведущей роли **системной воспалительной реакции** (СВР) в развитии инсульта у пациентов после АКШ. Применение ИК во время АКШ приводит к воспалительной реакции. Это в основном вызвано контактом крови с искусственными поверхностями аппарата ИК. Несмотря на то, что СВР часто остается субклинической и быстро разрешается, иногда СВР может приводить к дисфункции организма и смерти [Harsh Sateesh Seth, Prashant Mishra, Jayant V. Khandekar, et. al., 2017; Andréia Cristina Passaroni, Marcello Laneza Felicio, Nelson Leonardo Kerdahi Leitede Campos et al., 2018].

Еще одним предиктором возникновения инсульта у кардиохирургических больных является **гипергликемия**. Установлено, что наличие сахарного диабета у пациентов перенесших АКШ приводит к развитию инсульта у 2,2%, а без него у 1,4% [Raza S, Sabik JF, Ainkaran P, Blackstone EH., 2015].

Biancari F, Mikkola R, Heikkinen J, et al. В своих работах описывают негативное влияние низкого уровня **гематокрита (Ht)** и **гемоглобина (Hb)** у кардиохирургических пациентов, а также выраженной гемодилюции, во время ИК на развитие неврологических осложнений. Было доказано, что массивное кровотечение, требующее переливания компонентов крови, связано с высоким риском послеоперационного инсульта [Biancari F, Mikkola R, Heikkinen J, et al., 2011], так же наличие предоперационной анемии приводило к увеличению риска возникновения ОНМК [Bahrainwala ZS, Grega MA, Hogue CW, et al., 2011; Voening A, Boedeker RH, Scheibelhut C, et al., 2011]. Однако серьезная интраоперационная гемодилюция может вызвать значительную церебральную ишемию. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при умеренной или глубокой гипотермии, тяжелая церебральная ишемия развивается, когда уровень гематокрита опускается ниже 10-15% [Miura T, Sakamoto T, Kobayashi M, et al., 2007]. Согласно клиническим данным, послеоперационные неврологические осложнения в кардиохирургии развиваются при уровне гематокрита меньше 20-22% [Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, et al., 2005], тем самым подтверждая важность предотвращения чрезмерного кровотечения во время АКШ.

1.1.3 Анестезиологические препараты и их влияние на возникновение неврологических осложнений у кардиохирургических больных

При проведении кардиохирургических операций в повреждении центральной нервной системы (ЦНС) значим и анестезиологический аспект. Функция ЦНС зависит от достаточного количества кислорода и питательных веществ, эффективного удаления отходов и наличия адекватной нейрохимической среды [Медведева Л.А., Загоруйко О.И., Белов Ю.В., 2014; Петрова М.М., и др., 2015; Овезов А.М., и соавт., 2015].

В последнее время у кардиохирургических пациентов после операции диагностируется от 26% до 52% неврологических нарушений [Brown C.H. et al., 2014; Brooks K., Anwar S., Stacey S., 2018]. У пациентов старше 60 лет зарегистрированная заболеваемость сходна – между 30 % и 52% [Kotfis K., Szylińska A., Listewnik M., Strzelbicka M., Brykczyński M., Rotter I., and Żukowski M., 2018].

Последствия неврологических осложнений могут быть долговечны и включать повышенную смертность, долгосрочную когнитивную дисфункцию [Klein Klouwenberg PMC, Zaal IJ, Spitoni C, et al., 2014; Salluh JJ, Wang H, Schneider EB, et al., 2015].

Имеющиеся в настоящее время ретроспективные исследования влияния общей анестезии на людей имеют некоторые ограничения для предоставления убедительных доказательств, так как трудно отделить воздействие самой операции, наличие воспалительного процесса и заболевания [Borsook D, George E, Kussman B, Vecerra L., 2010].

В этой связи 2016 году Vesna Jevtovic-Todorovic в своих работах на животных доказала, что воздействие широко используемых газообразных и внутривенных общих анестетиков вызывает биохимические и морфологические изменения в незрелых и стареющих нейронах, что в конечном итоге приводит к их гибели.

Потеря нейронов приводит к апоптозу через клеточные механизмы которые в настоящее время не полностью поняты, однако считается, что повышенный цитозольный свободный кальций и сниженный митохондриальный трансмембранный потенциал после воздействия анестетиков значительно уменьшают экспрессию антиапоптотического белка, увеличивают экспрессию проапоптотического белка и это приводит к образованию активных форм кислорода и нарушению потенциала митохондриальной мембраны [Qin L, Crews FT., 2012; Padmaja Durga, 2016].

Общая анестезия часто упоминается как возможная причина неврологических осложнений, поскольку она работает через ЦНС [Zou, Yi-Qing, Li, et al., 2018].

Было установлено, что 2% изофлуран в меньшей степени вызывает послеоперационную когнитивную дисфункцию в сравнении с 1% изофлураном и это указывает на прямую связь между глубиной анестезии и послеоперационной когнитивной дисфункцией [Valentim AM, Alves HC, Olsson IA, et al., 2008].

Пропофол является алкилфенолом и обладает гипнотическими свойствами. Оказывает неспецифическое действие на уровне липидных мембран нейронов ЦНС, уменьшает церебральный кровоток, внутричерепное давление (ВЧД) и церебральный метаболизм [Вышковский Г.Л., 2017].

Нейропротективные свойства пропофола были подтверждены при создании экспериментальных моделей церебральной ишемии [Schifilliti D. et. al., 2010; Harman F. et. al., 2012], другие авторы утверждают о нейротоксическом воздействии пропофола у пожилых пациентов и детей до 2-х лет [Vlisides P, Xie Z.,

2012; Jildenstal P, Rawal N, Hallén J, Berggren L, Jakobsson JG., 2014; Mark B. Detweiler., 2018].

Кроме того, пациенты, получающие анестезию на основе пропофола, имели более высокий уровень послеоперационных неврологических осложнений по сравнению с пациентами, получающими севофлуран [Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, et al. 2011] или десфлуран [Royses CF, Andrews DT, Newman SN, et al., 2011].

Ингаляционные анестетики вызывают расширение церебральных сосудов и таким образом увеличивают церебральный кровоток. Выявлено, что ингаляционные анестетики повышают активность калиевых каналов и вызывают активацию GABA- или блокаду NMDA-рецепторов, таким образом запускается механизм нейропротекции [Khurram Saleem Khan, Ivan Hayes, Donal J Buggy, 2014].

Другие авторы отмечают, что воздействие ингаляционных анестетиков может негативно влиять на когнитивное развитие у молодых пациентов и также способствует ухудшению познавательных способностей у пожилых людей [Jevtovic-Todorovic et al., 2013; Shoair et al., 2015; Dongliang Li et al., 2017]. Следует отметить, что когнитивные нарушения, вызванные анестезией, могут зависеть от возраста, анестезирующего средства, дозировки, продолжительности и количества воздействий [Shen et al., 2013; Callaway et al., 2015]. Кроме того, наличие хронических заболеваний также увеличивает вероятность развития когнитивных нарушений или вызывают обострение ранее существовавшего когнитивного спада после анестезии [Feng et al., 2013; Yang et al., 2014; Yue et al., 2015].

1.1.4 Влияние ИК и лекарственных препаратов на возникновение неврологических осложнений у кардиохирургических больных

Операции на открытом сердце с применением **ИК** увеличивают количество послеоперационных неврологических осложнений [Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В., 2015]. На протяжении многих лет предполагалось, что одной из основных причин неврологических осложнений является церебральная микроэмболия во время ИК [X Sun, J Lindsay, HM Lee, Peter C., Hill Paul J., 2012]. Однако, в дальнейшем было доказано, что операции с применением ИК и без него не отличаются по частоте послеоперационных когнитивных осложнений [AL Shroyer, FL Grover, B Hattler, et al. 2014].

Применение гипотермии во время АКШ снижает церебральный метаболизм и это приводит к снижению мозгового кровотока и разрушает гематоэнцефалический барьер. На клеточном уровне гипотермия ослабляет нейровоспалительный ответ, ингибирует образование свободных радикалов и уменьшает апоптоз [Kumpaitiene B, Svagzdiene M, Drigotiene I, Sirvinskas E, Sepetiene R et al., 2018]. Следовательно, гипотермия может быть нейрозащитной. Однако во время согревания из-за церебральной гипертермии может возникать отек мозга, который нарушает механизмы ауторегуляции [Audrey Miang Ying Tan, Derek Amoako., 2013].

В результате увеличения внутричерепного давления может ухудшаться перфузия и оксигенация тканей головного мозга, приводящая к неврологическим послеоперационным осложнениям. Во время АКШ гипотермия может также приводить к изменениям кислотно-щелочного баланса, что, в свою очередь, влияет на мозговой кровоток [Agrafiotis M., Mpliamplias D., Papathanassiou M., Ampatzidou F., Drossos G., 2018].

Периоперационное использование **бета-блокаторов** снижает частоту сердечных сокращений и симпатической активности, что, в свою очередь, может снизить риск сердечной аритмии, инфаркта миокарда и инсульта [Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al., 2008].

В другом метаанализе оценивали метопролол пролонгированного действия на сердечно-сосудистый исход, при этом было выявлено, что сердечно-сосудистых смертей или инфарктов миокарда было меньше. Однако, у них было значительное увеличение в 2,2 раза случаев числа инсультов, начиная с 1 суток после операции. Поэтому следует соблюдать особую осторожность при применении бета-блокаторов во время АКШ с целью недопущения инсульта [Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA, 2017].

Введение **гепарина** не приводит к лучшей реканализации окклюзированных сосудов [Mehta BK, Kamal H, McMurtray A, Shafie M, Li P., 2015]. Однако, введение гепарина может вызвать такие осложнения, как симптоматическая геморрагическая трансформация или индуцированная гепарином тромбоцитопения. Таким образом, недавно было рекомендовано уменьшение использования внутривенного гепарина, учитывая высокий риск кровотечения [Chung JW, Kim BJ, Han MK, Ko Y, Lee S, Kang K, et al., 2016].

Применение **инсулина** в периоперационный уменьшает количество случаев глубокой инфекции стерильной раны, снижает частоту послеоперационной ишемии, увеличивает время выживаемости и значительно сниженной заболеваемость [Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Kambara A, Matsubayashi K., 2010; Tsai LL, Jensen NA, Thourani VH, 2016]. Гипергликемия во время сердечно-легочного обхода является независимым фактором риска смертности и заболеваемости у пациентов с диабетом и без него [Navaratnarajah M, Rea R, Evans R, Gibson F, Antoniadis C, Keiralla A, Demosthenous M, Kassimis G, Krasopoulos G., 2018].

Заключение. Количество кардиохирургических вмешательств в мире неуклонно растет. Неврологические осложнения, в частности инсульт, относятся к одним из самых тяжелых последствий операций на сердце. Их развитие является ведущей причиной летальности, инвалидизации и нарушения социальной реабилитации больных в послеоперационном периоде [Palmerini T., Savini C, Eusanio M.Di., 2014; Sang-Bae Ko, 2018]. Полагаем, что наиболее продуктивным путем решения рассматриваемой здесь проблемы, является выявление предикторов инсульта у пожилых пациентов кардиохирургического профиля его ранняя диагностика и максимально быстрое начало лечения.

До сих пор нет полного понимания этиологии повреждения мозга при операциях на сердце, не выработан единый подход к профилактике, ранней диагностике и лечению инсульта при АКШ [Culley D.J., Crosby G., 2016]. Не выявлены клинические и лабораторно-инструментальные особенности пожилых пациентов, которым выполняется АКШ, нет критериев раннего прогнозирования послеоперационных осложнений в виде ОНМК.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

Для отработки гипотезы исследования было отобрано 353 истории болезни пациентов, которым было выполнено АКШ в период с 2014 по 2015 гг. в Клиниках ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и ГБУЗ СОККД имени В.П. Полякова. Из них 241 не соответствовали критериям гипотезы по возрасту, сопутствующим заболеваниям (ОНМК в анамнезе, наличие ИМ в течении 6 месяцев до АКШ, наличие сахарного диабета I типа, анемии, онкозаболеваний, ожирения I и III типов). В итоге всем критериям отбора соответствовали 112 человек. Исследование было ретроспективным, рандомизированным и проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Причинами для проведения АКШ было поражение коронарных артерий.

Из всех обследованных пациентов мужчин было 82 (73,81%), женщин 30 (26,19%). Средний возраст составил $65,87 \pm 3,44$ лет. Общая характеристика сопутствующей патологии для всех пациентов представлена в таблице 1.

Кроме этого полиморбидную патологию имели все пациенты, так два и более сопутствующих заболевания распределялись следующим образом: 2 заболевания – 12 (10,71%); 3 – 30 (26,79%); 4 – 28 (25,00%); 5 – 29 (25,89%); 6 – 11 (9,82%); 7 – 2 (1,79%).

Данной категории пациентов до АКШ были выполнены следующие оперативные вмешательства на сосудах: стентирование коронарных артерий– 22 (19,64%), операции на брахицефальных артериях (КЭАЭ) – 7 (6,25%).

Таблица 1 – Сопутствующая патология у пожилых пациентов

Патология	Да (%)	Нет (%)
Гипертоническая болезнь	112 (100,00%)	0 (0,00)
Гипертоническая болезнь 2 ст	0 (0,00%)	112 (100,00%)
Гипертоническая болезнь 3 ст	112 (100,00%)	0 (0,00)
Сахарный диабет	27 (24,11%)	85 (75,89%)
Ожирение	42 (37,50%)	70 (62,50%)
Заболевания нижних конечностей	73 (65,18%)	39 (34,82%)
Заболевания ЖКТ	69 (61,61%)	43 (38,39%)
ХБП	32 (28,57%)	80 (71,43%)
ХБП 1	12 (10,71%)	100 (89,29%)
ХБП 2	8 (7,14)	104 (92,86%)
ХБП 3	11 (9,82)	101 (90,72%)
ХБП 4	1 (0,89)	111 (99,11%)
ХОБЛ	17 (15,18)	95 (84,82%)
Перенесенный ИМ	76 (67,86)	36 (32,14%)
ХСН	112 (100,00)	0 (0,00%)
ХСН Н1	91 (81,25)	21 (18,75%)
ХСН Н2А	17 (15,18)	95 (84,82%)
ХСН Н2В	4 (3,57)	108 (96,43%)

Таблица 2 – Поражение сонных артерий

Поражение артерии	Да (%)	Нет (%)
ОСА правая до 20%	19 (16,96%)	93 (83,04%)
ОСА правая 21-30%	51 (45,54%)	61 (54,46%)
ОСА правая 31-40%	24 (21,43%)	88 (78,57%)
ОСА правая 41-50%	7 (6,25%)	105 (93,75%)
ОСА правая более 50%	11 (9,82%)	101 (90,18%)
ВСА правая до 20%	23(20,54%)	89 (79,46%)
ВСА правая 21-30%	50 (44,64%)	62 (55,36%)
ВСА правая 31-40%	25 (22,32%)	87 (77,68%)
ВСА правая 41-50%	8 (7,14%)	104 (92,86%)

ВСА правая более 50%	6 (5,36%)	106 (94,64%)
ОСА левая до 20%	29 (25,89%)	83 (74,11%)
ОСА левая 21-30%	27 (24,11%)	85 (75,89%)
ОСА левая 31-40%	30 (26,79%)	82 (73,21%)
ОСА левая 41-50%	20 (17,86%)	92 (82,14%)
ОСА левая более 50%	6 (5,36%)	106 (94,64%)
ВСА левая до 20%	15 (13,39%)	97 (86,61%)
ВСА левая 21-30%	57 (50,89%)	55 (49,11%)
ВСА левая 31-40%	26 (23,21%)	86 (76,79%)
ВСА левая 41-50%	9 (8,04%)	103 (91,96%)
ВСА левая более 50%	5 (4,46%)	107 (95,54%)

Критериями включения в исследование являлись:

- 1) возраст пациентов 60 - 75 лет;
- 2) хроническая ишемической болезни сердца;
- 3) поступление в СОККД в плановом порядке;
- 4) отсутствие в анамнезе ОНМК;
- 5) Наличие информированного согласия на участие в исследовании;

Критериями исключения из исследования являлись:

- 1) экстренное выполнение АКШ;
- 2) перенесенный ИМ и ОНМК менее 6 месяцев назад;
- 3) наличие сахарного диабета I типа;
- 4) наличие анемии;
- 5) наличие онкозаболеваний;
- 6) ожирение I и III степени;
- 7) прием глюкокортикостероидов;

8) отсутствие в базовом протоколе лечения статинов;

9) отказ от участия в исследовании либо участие в другом исследовании.

2.2. Методы обследования перед операцией

Жалобы больного выявлены путем опроса

Сбор анамнеза. Выясняли наличие сопутствующей патологии.

Физикальное исследование. Выполнялся объективный осмотр, пальпация, аускультация, перкуссия.

Общеклиническое исследование крови проводилось на гематологическом анализаторе Abacus Junior 30 (Diatron, Австрия, 2010). В 1 мкл крови исследовали количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов (в том числе гранулоцитов), тромбоцитов, определяли гематокрит.

Определялись: глюкоза крови натощак, общий белок и фракции, общий билирубин и фракции, аланин- и аспартатаминотрансферазы, амилаза, холестерин, мочевины, креатинин, электролиты (калий, натрий, хлор).

Показатели свертывающей системы крови исследовали количество тромбоцитов, ПТИ, АЧТВ, МНО на аппарате qLabs ElectroMeter Plus (Micropoint Bioscience Inc, США, 2010).

Показатели газового состава крови исследовали рН, парциальное давление углекислого газа (PCO₂), парциальное давление кислорода (PO₂) артериальной крови, избыток или дефицит оснований (BE), лактат (Lac) на газовом анализаторе Gem premier 3500.

УЗИ печени, почек, селезенки, поджелудочной железы. Исследовали состояние, размер, наличие зоны, повышенной эхогенности их размеры, гомогенность.

УЗИ сердца проводили на аппарате Aloka ProSound F37 (Hitachi, Япония 2010), выявляли: изменения размеров, структуру и целостность камер сердца, состояния клапанов и строения сердечной мышцы (миокарда), присутствие в камерах и стенках сердца кровяных сгустков и новообразований, состояние перикарда и

количество жидкости в околосердечной сумке, толщину стенок камер сердца, состояние и диаметр коронарных сосудов, структуру и функциональность клапанов, состояние миокарда во время сокращения и расслабления, скорость и направленность кровотока, наличие инфекционных поражений на внутренних структурах и клапанах сердца.

УЗИ экстракраниальных сосудов выполняли аппаратом Aloka ProSound F37 (Hitachi, Япония 2010), при этом изучали степень проходимости сосудов, происходит ли кровоток по правильной траектории, какова величина диаметра просвета и как он расположен, на какую длину можно определить измененный просвет, имеют ли место внутрисосудные образования, каково состояние ткани, обволакивающей артерии и вены.

ЭКГ выполнялось в предоперационном периоде при помощи электрокардиографа Kaden ECG-90 (Япония, 2005) в 12 стандартных отведениях; в интраоперационном периоде электрокардиографический мониторинг осуществлялся при помощи кардиомонитора Life Scope P (Nichon Kohden, Япония, 2005) в 6 стандартных отведениях.

УЗДГ брахиоцефальных сосудов проводили на аппарате Aloka Pro Sound F37 (Hitachi, Япония 2010), изучали стенку сосуда, диаметр сосуда, внутренний просвет сосуда, анатомические особенности сосуда, наличие атеросклеротических бляшек, тромбов, деформирующих просвет сосуда, оценивает параметры кровообращения.

ФГДС выполняли фиброгастроскопом Olympus (Япония, 2008), это позволяло оценить состояние пищевода, особенно наличие в нем полипов или каких-либо других новообразований, характер изменений слизистой оболочки желудка, место локализации полипов или рака желудка, риск возникновения прободной язвы желудка.

2.3. Периоперационное ведение пациентов

Амбулаторно все пациенты для лечения коронарной болезни получали базовую терапию, которая включала прием: ингибиторов АПФ (эналаприл 20 мг., рамиприл 5-10 мг., периндоприл 5 мг.); сартанов (лазортан 50 мг.); статинов (аторвастатин 40мг., розувастатин 20мг.); β -блокаторов (бисопролол 5-10мг.). Также все пациенты находились на антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) 100 мг.

Все пациенты поступали в стационар с результатами амбулаторных анализов крови: общеклинического (гемоглобин (Hb), количество эритроцитов (Er), гематокрит (Ht), количество лейкоцитов (Le), количество тромбоцитов (Tr)); биохимического (глюкоза, мочевины, креатинин, белок, АЛАТ, АСАТ, амилаза, холестерин, калий, натрий, хлор); гемостаза (ПТИ, АЧТВ, МНО, фибриноген), показатели которых не превышали референсных значений. До начала оперативного вмешательства, непосредственно сразу после катетеризации лучевой артерии определяли КЩС артериальной крови (Ph, PCO₂, PO₂, BE, Lac), значения которых были в пределах нормы. На различных этапах АКШ и в ОРИТ продолжался динамический мониторинг общеклинического, биохимического и газового анализов крови.

Всем пациентам проводилась предоперационная подготовка, АКШ выполняли с применением общей анестезии и ИК. На всех этапах проводился мониторинг жизненно важных систем и показателей, обеспечивалась инфузионная терапия и т.д.

2.3.1. Методика общего обезболивания

Предоперационная подготовка проводилась всем больным, и она заключалась в постановке очистительной клизмы в 22:00 дня до оперативного вмешательства и в 6:00 в день операции, введении бензодиазепинов в дозе 10 мг за 1 ч. до операции внутримышечно, в запрете приема жидкости с 22:00 суток накануне вмешательства, соблюдения рекомендаций терапевта и анестезиолога.

Методом обезболивания у всех пациентов служила общая комбинированная анестезия с ИВЛ и ИК.

Общая комбинированная анестезия осуществлялась следующим образом:

Премедикация у всех пациентов была стандартной: за 30 мин до операции внутримышечно вводили фентанил 0,01 мг (*код АТХ: N02AB03*) и диазепам 0,15±0,02 мг/кг (*код АТХ: N05BA01*).

Индукцию общей анестезии выполняли тиопенталом натрия в дозе 10,7±3,58 мг/кг (*код АТХ: N05CA19*) или пропофолом в дозе 1,1±0,2 мг/кг (*код АТХ: N01AX10*) и фентанилом в дозе 6,1±0,3 мкг/кг (*код АТХ: N02AB03*). В условиях миорелаксации, обеспеченной недеполяризующим стероидным миорелаксантом пипекуронием бромидом в дозе 0,05±0,02 мг/кг выполнялась интубация трахеи.

Поддержание общей анестезии осуществляли комбинацией фентанила в дозе 1,9±0,3 мкг/кг/ч и ингаляционных анестетиков в дозах - изофлюрана – 0,4 – 1,8 об% или севофлюрана – 0,7 – 2,4 об% соответственно. При использовании ингаляционных анестетиков их уровень во вдыхаемой газовой смеси соответствовал 0,7-1,5 МАК. Во время нормотермического ИК вводили фентанил и тиопентал натрия или кетамин (*код АТХ: N01AX03*). Для дозирования тиопентала использовали функцию введения по целевой концентрации, интегрированную в инфузионную систему Space (Bbraun). Миорелаксацию у всех больных

поддерживали стероидным миорелаксантом пипекурониумом бромидом в средней дозе $0,05 \pm 0,02$ мг/кг/ч.

ИВЛ проводили аппаратами Draeger Fabius GS (Draeger AG, Германия, 2008) 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 Draeger (Draeger AG, Германия, 2008). Уровень SpO_2 во время анестезии не опускался ниже 96%, $EtCO_2$ не превышал 4,5 об%.

2.3.2. Методика искусственного кровообращения и кардиоплегической защиты миокарда

Искусственное кровообращение (ИК) – неотъемлемая часть хирургии открытого сердца.

ИК проводили аппаратом Stockert S5 (Германия) с применением одноразовых мембранных оксигенаторов фирмы Medtronic (США) по стандартной методике, заключающейся в нормотермии $35,8 - 36,7$ °С во время основного этапа с

применением не пульсирующего режима, при этом объемная скорость перфузии составляла 2,4-2,6 л/мин/м².

Поддержание нормотермии на всех этапах операции осуществляли согреванием пациентов с помощью матраца для наружного согревания (Jostra, Германия), а на этапе ИК это делали с помощью теплообменника аппарата ИК (Германия). Во всех случаях ИК осуществляли адекватно показателям кислотно-щелочного состояния (КЩС) и газообмена, коррекция показателей КЩС проводилась в режиме α -Stat.

Во время выключения коронарного кровотока защиту миокарда у большинства пациентов осуществляли тепловой кровяной малообъемной кардиopleгией, для введения использовали шприцевой дозатор фирмы Space (Bbraun). Доставку кардиopleгического раствора к миокарду выполняли антеградно в корень аорты или селективно в устья коронарных артерий, при этом использовали внутриклеточный буферный раствор Кустодиол в объеме 2 л роликовым насосом аппарата ИК с использованием одноразовых кардиopleгических систем с удалением раствора из венозного синуса правого предсердия на фоне отдельной канюляции полых вен.

Для заполнения первичного объема аппарата искусственного кровообращения (АИК) применяли – препарат желатины – Гелофузин 4% - 500,0; Стерофундин ИЗО – 750,0; раствор Маннитола 10% – 150,0; раствор NaHCO₃ 5% – 100,0.

2.3.3. Интраоперационные лечебные меры

Кислотно-щелочное равновесие поддерживали введением 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, под контролем уровня глюкозы крови.

Инфузионную терапию осуществляли коллоидными и кристаллоидными растворами. Объем инфузии подбирался индивидуально, на основании гемодинамических показателей и темпа диуреза. Переливание компонентов донорской крови (эритроцитарная масса, свежемороженая плазма) осуществляли строго по показаниям.

Непрерывная инфузия анестезиологических и кардиовазотропных препаратов выполнялась шприцевыми дозаторами фирмы Space (Bbraun). Для стабилизации гемодинамических показателей назначали различные кардио- и вазотропные препараты, выбор которых подбирался 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.

2.3.4. Периоперационный гемодинамический мониторинг

Во время АКШ всем пациентам проводился инвазивный и неинвазивный мониторинг. Регистрировали ЭКГ в I, II, III стандартных отведениях, частоту сердечных сокращений (ЧСС), сатурацию и измеряли артериальное давление систолическое (АД сис.), артериальное давление диастолическое (АД диас.) и артериальное давление среднее (АД ср.).

Параметры центральной гемодинамики осуществляли инвазивным методом, путем введения центрального катетера в внутреннюю яремную вену, через систему комитранс. С помощью монитора Philips IntelliVue MX600 (Нидерланды) проводили мониторинг перечисленных параметров. Благодаря этому регистрировали: ЧСС, АД сис., АД диас., АД ср., SpO₂, инвазивное АД., сердечный индекс (СИ).

2.3.5. Периоперационный контроль лабораторных показателей

Во время проведения АКШ осуществляли контроль следующих показателей газового состава крови, водно-электролитного состояния и КОЩ, Hb, Ht общепринятыми лабораторными методами с помощью автоматических газоанализаторов «Easy Blood Gas» (США). Определяли концентрацию гемоглобина (Hb, г/л), концентрацию гематокрита (Ht, %), уровень общего белка крови, г/л, рН венозной крови, парциальное давление (P) кислорода (O₂) и

углекислого газа (CO₂) в артериальной крови, параметры кислотно-щелочного состава дефицит/избыток оснований во внеклеточной жидкости (BE esf., ммоль/л), уровень клеточного метаболизма (Lac., ммоль/л).

После окончания операции все пациенты поступали в ОРИИТ, где им проводили инфузионную, антибактериальную и антикоагулянтную терапию. Обезболивание осуществляли ненаркотическими и наркотическими анальгетиками, а также продолжался проводиться неинвазивный и инвазивный мониторинг параметров центральной гемодинамики, анализ газов крови, контроль за общими и биохимическими показателями крови, контроль за уровнем кровопотери и диуреза.

Исследования у пациентов, перенесших АКШ проводились на следующих этапах: непосредственно перед операцией, во время АКШ, при поступлении в ОРИИТ.

Участие автора в исследовании. При выполнении настоящего исследования автор лично:

- проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме;
- сбор первичного материала и выборка пациентов по теме исследования;
- осуществлял планирование исследования, принимала непосредственное участие в получении первичной информации по данным амбулаторных карт;
- создал базу данных;
- выполнил научную интерпретацию полученных результатов.

2.4. Методы статистической обработки

Все данные, полученные в ходе исследований архивировали с помощью коммерческой программы Microsoft Excel. Статистический анализ данных производился при помощи пакета статистических программ SPSS 22.0 (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 непараметрический критерии Mann-Whitney. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (LQ; HQ). Изучение различий в группах проводилось с использованием критерия Mann-Whitney для количественных признаков, критерия χ^2 и точного критерия Fisher для качественных признаков. При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости устанавливалось при значении $p < 0,05$. Для вычисления интересующих нас операционных характеристик использовались следующие расчетные показатели: чувствительность (Se, % – доля больных, у которых выявляется данный симптом (положительный результат), или как частота симптома у больных) и специфичность (Sp, % – частота отсутствия симптома у здоровых людей).

В исследовании был использован показатель относительного риска (OR – оценивает силу связи между каким-либо воздействием и исходом с помощью качественных показателей оценки). Для оценки прогностического влияния исследуемых факторов риска на возникновение названных осложнений раннего послеоперационного периода выполнили анализ соответствующих ROC – кривых (receiver operating characteristic). Формируемые статистической программой SPSS 22.0 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. Значение cut-off считали равным уровню предиктора, указывающему на достоверную вероятность возникновения прогнозируемого осложнения. Для оценки дифференцирующей способности модели проводился ROC-анализ, строилась ROC-кривая, вычислялась площадь под кривой (AUC).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Предоперационные риски развития ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ

Все 112 пациентов наблюдались нами в течение одного года после АКШ, при этом было отмечено развитие ОНМК у 9 пациентов (8,04%). Так как данное осложнение является жизнеугрожающим, в этой связи нами были проведен статистический анализ и построены ROC-кривые, и рассчитаны относительные риски, которые позволили дать оценку влияния различных предикторов на развитие послеоперационного инсульта у пожилых пациентов.

С целью изучения влияния сопутствующей патологии на развитие ОНМК у пожилых пациентов после АКШ были составлены четырехпольные таблицы и проведен анализ по Хи-квадрату.

У данной категории пациентов были выявлены заболевания, которые статистически значимо влияли на развитие ОНМК. К ним относятся ожирение, ХБП 1, ХСН Н1 и ХСН Н2Б. Оценить влияние гипертонической болезни на развитие инсульта невозможно, в связи со 100% внутригрупповой встречаемостью (табл. 3).

Таблица 3 – Влияние сопутствующей патологии на развитие ОНМК у пожилых пациентов после АКШ

Сопутствующие заболевания	ОНМК нет	ОНМК да	Х-квадрат	Уровень р
Ожирение нет	70	0	16,31	0,000

Ожирение да	33	9		
СД нет	79	6	0,46	0,500
СД да	24	3		
Вены нет	36	3	0,01	0,922
Вены да	67	6		
ЖКТ нет	37	6	3,31	0,069
ЖКТ да	66	3		
ХБП нет	74	6	0,11	0,742
ХБП да	29	3		
ХБП1 нет	94	6	5,23	0,022
ХБП 1 да	9	3		
ХБП2 нет	95	9	0,75	0,386
ХБП 2 да	8	0		
ХБП3 нет	92	9	1,07	0,302
ХБП3 да	11	0		
ХБП 4 нет	102	9	0,09	0,767
ХБП 4 да	1	0		
ХОБЛ нет	86	9	1,75	0,186
ХОБЛ да	17	0		
ИМ нет	33	3	0,01	0,936
ИМ да	70	6		
ХСН Н1 нет	15	6	14,75	0,000
ХСН Н1 да	88	3		
ХСН Н2А нет	89	6	2,51	0,114
ХСН Н2А да	14	3		
ХСН Н2Б нет	102	6	25,17	0,000

ХСН Н2Б да	1	3		
------------	---	---	--	--

Примечание: * - жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия (парное сравнение групп критерий Манна–Уитни для независимых выборок)

Данный анализ показывает, что у пожилых пациентов, не смотря на многокомпонентность сопутствующей патологии, лишь некоторые заболевания, влияют на развитие ОНМК после перенесенного АКШ. Среди них ожирение, ХБП I, ХСН Н1, ХСН Н2Б.

При изучении степени поражения сонных артерий также были выявлены статистические риски развития ОНМК у пожилых пациентов с АКШ (табл. 4).

Таблица 4 – Влияние поражения сонных артерий на развитие ОНМК у пожилых пациентов после АКШ

Поражение сонных артерий	ОНМК нет	ОНМК да	Х-квадрат	Уровень р
ОСА правая до 20% нет	85	8	0,24	0,626
ОСА правая до 20% да	18	1		
ОСА правая 21 - 30% нет	54	7	2,14	0,143
ОСА правая 21 - 30% да	49	2		
ОСА правая 31 - 40% нет	80	8	0,62	0,432
ОСА прав 31 - 40% да	23	1		
ОСА правая 41 - 50% нет	98	7	4,26	0,039
ОСА правая 41 - 50% да	5	2		
ОСА правая более 50% нет	95	6	6,11	0,014
ОСА правая более 50% да	8	3		
ВСА правая до 20% нет	83	6	0,98	0,322
ВСА правая до 20% да	20	3		
ВСА правая 21 - 30% нет	56	6	0,51	0,477

ВСА правая 21 - 30% да	47	3		
ВСА правая 31 - 40% нет	81	6	0,68	0,408
ВСА правая 31 - 40% да	22	3		
ВСА правая 41 - 50% нет	95	9	0,75	0,386
ВСА правая 41 - 50% да	8	0		
ВСА правая более 50% нет	97	9	0,55	0,457
ВСА правая более 50% да	6	0		
ОСА левая до 20% нет	74	9	3,42	0,064
ОСА левая до 20% да	29	0		
ОСА левая 21 - 30% нет	76	9	3,11	0,078
ОСА левая 21 - 30% да	27	0		
ОСА левая 31 - 40% нет	73	9	3,58	0,059
ОСА левая 31 - 40% да	30	0		
ОСА левая 41 - 50% нет	90	2	23,95	0,000
ОСА левая 41 - 50% да	13	7		
ОСА левая более 50% нет	99	7	5,49	0,019
ОСА левая более 50% да	4	2		
ВСА левая до 20% нет	88	9	1,51	0,219
ВСА левая до 20% да	15	0		
ВСА левая 21 - 30% нет	52	3	0,97	0,324
ВСА левая 21 - 30% да	51	6		
ВСА левая 31 - 40% нет	80	6	0,56	0,453
ВСА левая 31 - 40% да	23	3		
ВСА левая 41 - 50% нет	94	9	0,86	0,355
ВСА левая 41 - 50% да	9	0		
ВСА левая более 50% нет	98	9	0,46	0,499

ВСА левая более 50% да	5	0		
------------------------	---	---	--	--

Примечание: * - жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия (парное сравнение групп критерий Манна–Уитни для независимых выборок)

Как видно из таблицы 4 поражение ОСА на 41- 50% и более не зависимо от стороны поражения, влияет на развитие послеоперационного инсульта, но наиболее статистически значимо поражение ОСА слева на 41 -50% ($p=0,000$).

С целью выявления предикторов периперационного инсульта были изучены лабораторные показатели общего анализа крови (уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, гематокрита), биохимического (мочевины, креатинина, глюкозы) и газового состава крови (рН, РСО₂, РО₂, ВЕ, лактата) до операции. Были найдены их средние значения показателей для всех исследуемых пациентов: уровень гемоглобина 141,53 (134,20; 148,00) г/л, эритроцитов 4,69 (4,42; 4,95) $10^{12}/л$, тромбоцитов 213,93 (183,00; 242,00) $10^9/л$, гематокрита 0,42 (0,40; 0,45) %, мочевины 7,06 (5,05; 7,23) ммоль/л, креатинина 99,07 (86,65; 106,80) мкмоль/л, глюкозы 6,33 (5,41; 6,87) мг/дл, рН 7,39 (7,36; 7,42) у.е., РСО₂ 40,42 (34,25;45,85) мм.рт.ст, РО₂ 71,13 (34,10; 109,50) мм.рт.ст, ВЕ – 0,21 (- 1,50; 1,10) ммоль/л, лактата 1,90 (1,30; 2,10) ммоль/л.

Далее нами были получены средние величины вышперечисленных показателей для пожилых пациентов, у которых не было зарегистрировано ОНМК: уровень гемоглобина 141,63 (135,00;148,00) г/л, эритроцитов 4,68 (4,42; 4,95) $10^{12}/л$, тромбоцитов 213,96 (182,00; 242,00) $10^9/л$, гематокрита 0,42 (0,40; 0,45) %, мочевины 7,08 (5,00; 7,10) ммоль/л, креатинина 98,93 (86,40; 106,50) мкмоль/л, глюкозы 6,30 (5,42; 6,72) мг/дл, рН 7,38 (7,35; 7,42) у.е., РСО₂ 40,72 (34,30; 46,20) мм.рт.ст, РО₂ 71,52 (33,00; 114,00) мм.рт.ст, ВЕ – 0,15 (- 1,50; 1,10) ммоль/л, лактата 1,87 (1,30; 2,10) ммоль/л.

Также были рассмотрены средние значения лабораторных показателей у пожилых пациентов с диагностированным инсультом: уровень гемоглобина 140,32 (129,00; 149,00) г/л, эритроцитов 4,87 (4,67; 5,20) $10^{12}/л$, тромбоцитов 213,66

(192,70; 223,00) 10^9 /л, гематокрита 0,42 (0,39; 0,45) %, мочевины 6,79 (5,19; 8,30) ммоль/л, креатинина 100,64 (87,10; 117,60) мкмоль/л, глюкозы 6,62 (5,07; 9,30) мг/дл, Ph 7,38 (7,38; 7,40) у.е., PCO₂ 36,92 (34,20; 37,00) мм.рт.ст, PO₂ 66,60 (40,90; 62,00) мм.рт.ст, BE – 0,97 (- 3,30; 1,10) ммоль/л, лактата 2,26 (1,40; 2,10) ммоль/л.

При изучении влияния показателей красной крови (уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, гематокрита), биохимических показателей (мочевины, креатинина, глюкозы) и газового состава крови (Ph, PCO₂, PO₂, BE, лактата) до оперативного вмешательства статистически значимых показателей выявлено не было, что подтверждает проведенный ROC – анализ, качество полученных моделей было не выше удовлетворительных (рис. 1,2,3; табл. 5,6,7).

Как видно из рисунка 1 наиболее показательна и значима была ROC-кривая показателей эритроцитов, площадь под ней AUC=0,641, что свидетельствует об удовлетворительном качестве, а значит нельзя рассматривать как статистически достоверную.

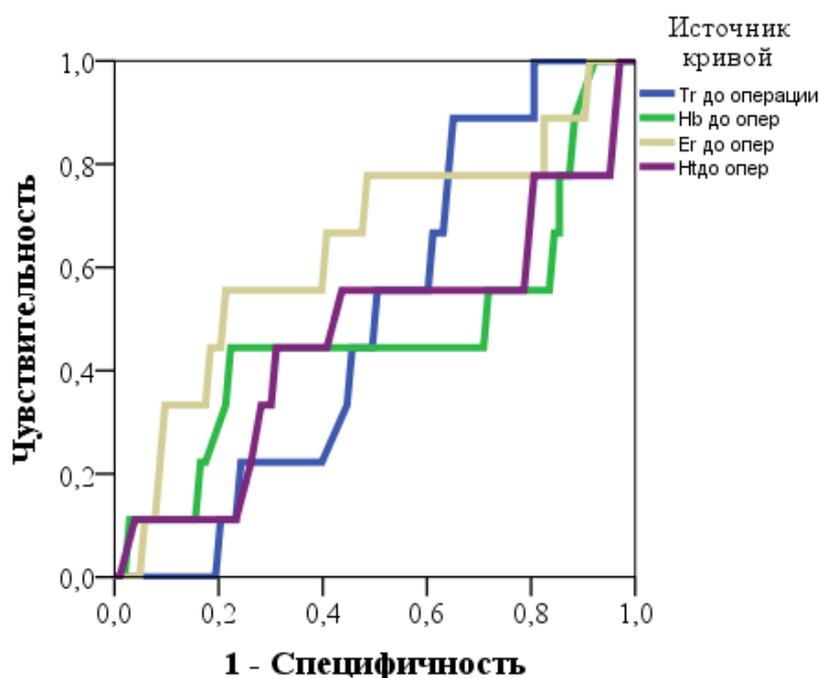


Рисунок 1 – ROC-анализ влияния показателей красной крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов до операции АКШ

Таблица 5 – ROC-анализ влияния показателей красной крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов до операции АКШ

Переменные результата проверки	Площадь под кривой	Уровень р	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Tr до операции	0,499	0,996	0,356	0,643
Hb до опер	0,468	0,752	0,234	0,702
Ht до опер	0,641	0,162	0,435	0,846
Ht до опер	0,468	0,752	0,247	0,690

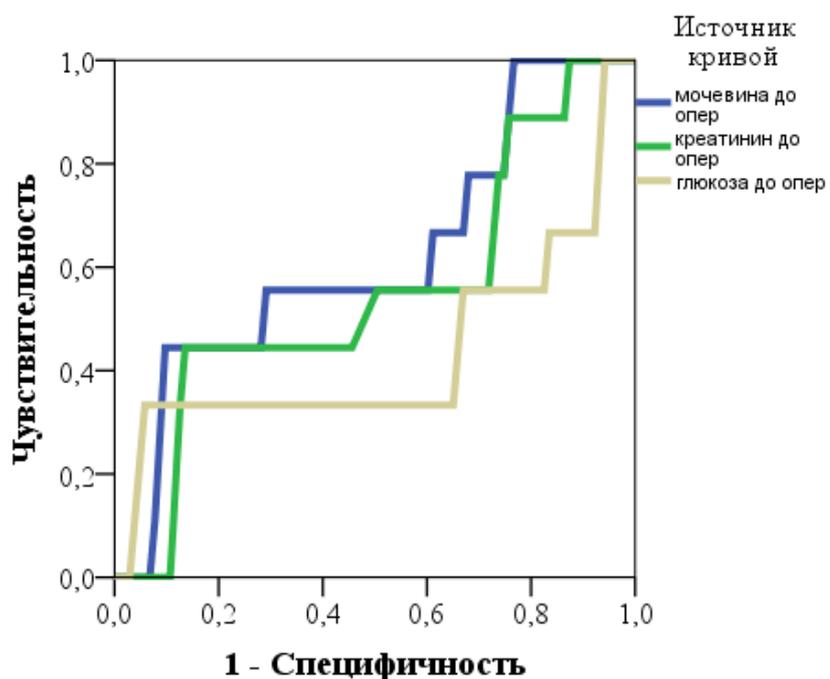


Рисунок 2 – ROC-анализ влияния биохимических показателей крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов до операции АКШ

В ROC-анализе влияния биохимических показателей крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов наиболее достоверной была кривая уровня мочевины (AUC=0,620), что соответствует лишь удовлетворительному качеству модели. Остальные модели имели качество ниже удовлетворительного (табл.6).

Таблица 6 – ROC-анализ влияния биохимических показателей крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов до операции АКШ

Переменные результата проверки	Площадь под кривой	Уровень p	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
мочевина до опер	0,620	0,233	0,420	0,821
креатинин до опер	0,551	0,611	0,341	0,761
глюкоза до опер	0,436	0,524	0,183	0,689

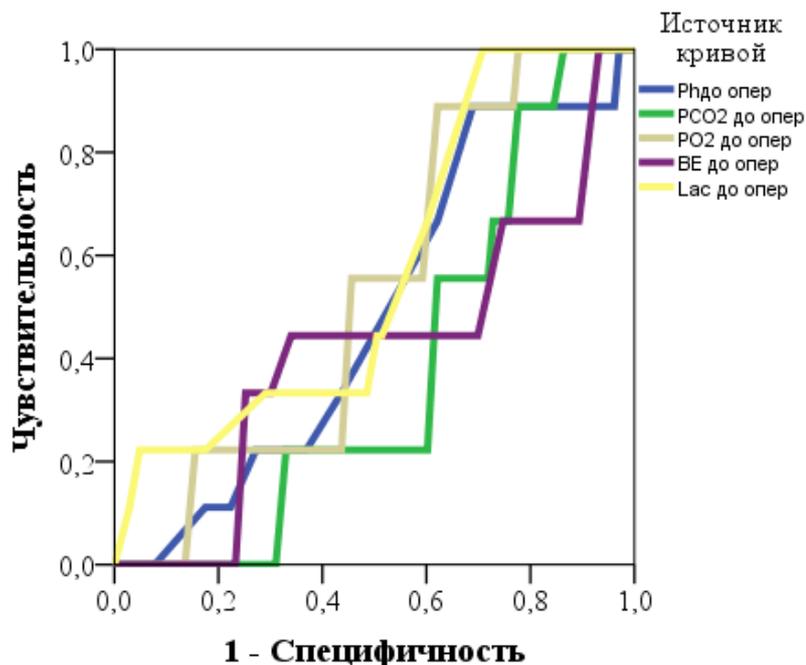


Рисунок 3 – ROC-анализ влияния газового состава крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов в предоперационном периоде

Таблица 7 – ROC-анализ влияния показателей газового состава крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов в предоперационном периоде

Переменные результата проверки	Площадь под кривой	Уровень p	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Ph до опер	0,484	0,877	0,317	0,652
PCO2 до опер	0,379	0,231	0,241	0,517
PO2 до опер	0,531	0,760	0,381	0,681
BE до опер	0,419	0,419	0,217	0,620
Лас до опер	0,571	0,483	0,395	0,747

Как видно из таблицы 7, качество полученных моделей ниже удовлетворительных, что не может расцениваться как статистически достоверно.

Исходя из полученных результатов четырехпольных таблиц Хи-квадрата, некоторые заболевания, а именно ожирение, ХБП I, ХСН Н1, ХСН Н2Б и поражение сонных артерий на 41-50% и более являлись рисками развития ОНМК у пожилых пациентов после АКШ. В этой связи рассчитывались относительные риски влияния сопутствующей патологии на развитие ОНМК.

При анализе полученных данных влияния сопутствующей патологии на развитие ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ, были выявлены статистически значимые относительные риски, наиболее максимальный ОР развития инсульта был при ожирении и ХСН Н2Б (табл. 8).

Таблица 8 – Показатель относительного риска развития ОНМК у пожилых пациентов после АКШ при наличии сопутствующей патологии

Группы сравнения	RR (относительный риск) 95% доверительный интервал	NNT (вред) 95% доверительный интервал	Z-критерий	Уровень р
Ожирение да/Ожирение нет	3,12 (2,36-4,14)	1,47 (1,02-2,67)	7,93	0,000
ХБП 1 да/ХБП 1 нет	3,81 (1,25-11,63)	4,07 (2,21-24,86)	2,35	0,019
ХСН Н1 да/ХСН Н1 нет	0,11 (0,03-0,42)	3,96 (2,68-7,54)	3,25	0,001
ХСН Н2Б да/ХСН Н2Б нет	182,00 (11,18-2962,81)	1,15 (1,04-1,29)	3,66	0,000

Исходя из данных таблиц Хи-квадрата (табл.4) статистически достоверными были поражения сонных артерий на 41-50% и более, показатель ОР это подтвердил ($p < 0,05$) (табл. 9).

Таблица 9 – Показатель относительного риска развития ОНМК у пожилых пациентов после АКШ при различной степени поражения ОСА

Группы сравнения	RR (относительный риск) 95% доверительный интервал	NNT (вред) 95% доверительный интервал	Z-критерий	Уровень р
Поражение правой ОСА 41-50% да/	4,58 (1,03-20,35)	5,76 (2,98-88,79)	1,99	0,046

Поражение 41-50% правой ОСА нет				
Поражение более 50% правой ОСА да/ Поражение более 50% правой ОСА нет	4,29 (1,37-13,40)	3,99 (2,21-17,09)	2,51	0,012
Поражение 41-50% левой ОСА да/ Поражение 41-50% левой ОСА нет	6,16 (3,33-11,42)	1,54 (1,13-2,38)	5,78	0,000
Поражение более 50% левой ОСА да/ Поражение более 50% левой ОСА нет	5,72 (1,21-27,09)	5,45 (3,00-29,59)	2,20	0,028

Поражение ОСА от 41 до 50% и более не зависимо от стороны локализации, статистически значимо влияло на развитие ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ, при этом максимальный ОР развития ОНМК статистически достоверным был при поражении 41-50% ОСА с левой стороны (табл.9).

3.2. Интраоперационные риски развития ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ

С целью изучения влияния анестезии, ИК и ишемии, времени экстубации, показателей кислотно-щелочного состава (КЩС), красной крови, биохимических данных были изучены показатели во время АКШ и построены ROC-кривые.

При проведении АКШ среднее время ишемии составило – 15,75±8,19, ИК – 57,50±21,24, операции – 189,82±42,69, анестезии – 183,71±42,39 минут, экстубации – 424,61±360,27 минут.

Так как у 9 (8,04%) человек было зарегистрировано ОНМК нами был проведен анализ временных показателей у данной категории пациентов и выявлено: время ишемии составило – 12,667 (5,00; 17,00), ИК – 46,67 (30,00;66,00), операции – 233,22 (180,00; 330,00), анестезии – 230,00 (175;330,00) минут, экстубации – 1108,44 (420,00; 1020,00) минут. Как видно время ишемии и ИК отличались незначительно. Время анестезии превышало на 25,2%, операции на 22,9%, а время экстубации превышало в 2,6 раза в сравнении с общей популяцией.

Далее был проведен ROC-анализ влияния времени ишемии, ИК, операции, анестезии, экстубации на развитие данного осложнения.

Рисунок 4 и таблица 10 показывают, что имелись статистически значимые отличия временных показателей операции, анестезии и последующей экстубации, на развитие ОНМК у пожилых пациентов во время АКШ.

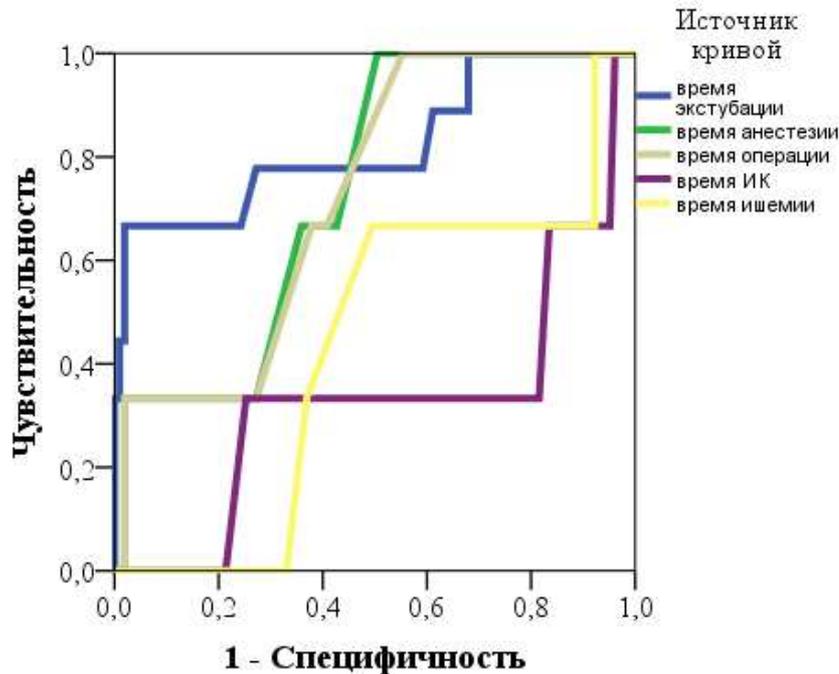


Рисунок 4 – ROC-анализ влияния временных показателей на развитие ОНМК у пожилых пациентов во время АКШ

ROC-анализ доказал, что статистически достоверной являлась модель экстубации, при этом качество модели было очень хорошее ($AUC=0,824$). Кроме этого модели влияния времени операции и анестезии на развитие ОНМК у пациентов, перенесших АКШ имели хорошее качество, площадь под ROC-кривой равна 0,725 и 0,733 соответственно (рис.4; табл. 10). Модели времени ИК и ишемии были статистически не значимы ($p>0,05$).

Таблица 10 – ROC-анализ влияния временных показателей на развитие ОНМК у пожилых пациентов во время АКШ

Переменные результата проверки	Площадь под кривой	Уровень р	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
время экстубации	0,824	0,001	0,650	0,997
время анестезии	0,733	0,021	0,597	0,869
время операции	0,725	0,026	0,584	0,866
время ИК	0,328	0,089	0,117	0,540
время ишемии	0,432	0,500	0,253	0,611

Для статистически доказательных временных данных посчитали порог отсечения: для времени экстубации он равен 755 минут, для времени анестезии – 300 минут, для времени операции – 270 минут.

При изучении показателей крови, биохимического состава и газового состава были выявлены статистически значимые влияния показателей на риск развития ОНМК у пожилых пациентов во время АКШ (рис. 5, 6, 7; табл. 11, 12, 13).

Так же были изучены показатели красной крови во время проведения АКШ пожилым пациентам, была выявлена разница цифровых показателей уровня гемоглобина, гематокрита, количества тромбоцитов, эритроцитов.

Были выявлены средние значения у пожилых пациентов без ОНМК: уровень гемоглобина 92,90 (84,50; 99,00) г/л, эритроцитов 3,02 (2,70; 3,25) $10^{12}/л$, тромбоцитов 136,68 (110,00; 158,00) $10^9/л$, гематокрита 0,28 (0,25; 0,30) %. Также были изучены данные показатели у пациентов с периоперационным инсультом: уровень гемоглобина 105,33 (98,50; 115,50) г/л, эритроцитов 3,43 (3,15; 3,70) $10^{12}/л$, тромбоцитов 158,50 (125,70; 216,00) $10^9/л$, гематокрита 0,32 (0,0,30; 0,37) %. При сравнительном анализе у пациентов с ОНМК выявлено большее интраоперационное значение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита, что подтверждает проведенный нами в дальнейшем ROC-анализ.

Модели всех трех вышеперечисленных показателей имели очень хороший уровень статистической достоверности, площадь под кривой отражает достоверность полученного результата AUC гемоглобина - 0,820, AUC эритроцитов равен 0,843, а AUC гематокрита был 0,830 (рис.5; табл.11). Порог отсечения для гемоглобина > 112г/л, эритроцитов > 3,4 $10^{12}/л$, для гематокрита > 0,36 %.

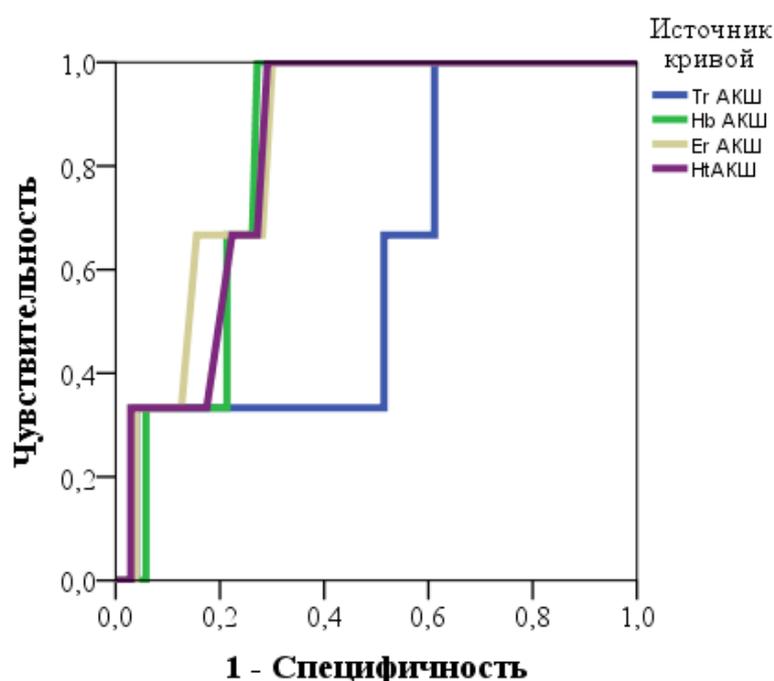


Рисунок 5 – ROC-анализ влияние показателей красной крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов во время АКШ

Таблица 11 – ROC-анализ влияние показателей красной крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов во время АКШ

Переменные результата проверки	Площадь под кривой	Уровень р	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Tr АКШ	0,612	0,268	0,435	0,788
Hb АКШ	0,820	0,001	0,735	0,906
Er АКШ	0,843	0,001	0,756	0,930
Ht АКШ	0,830	0,001	0,740	0,920

При изучении биохимических параметров крови статистической достоверности выявлено не было, средние значения креатинина 143,87 (127,80; 155,10) мкмоль/л, мочевины 10,30 (9,30; 11,20) ммоль/л и глюкозы 7,52 (6,35; 9,45) мг/дл мало отличались у пожилых пациентов с диагностированным ОНМК от показателей пациентов без инсульта (креатинин 135,60 (120,00; 147,00) мкмоль/л, мочевина 11,59 (8,90; 11,49) ммоль/л, глюкоза 6,83 (5,70; 7,65) мг/дл. При построении ROC-кривых модели креатинина (AUC=0,660) и глюкозы (AUC=0,615) были удовлетворительного качества, а мочевины (AUC=0,521) – плохого, поэтому не могут быть рассмотрены как статистически достоверны (рис.6; табл.12).

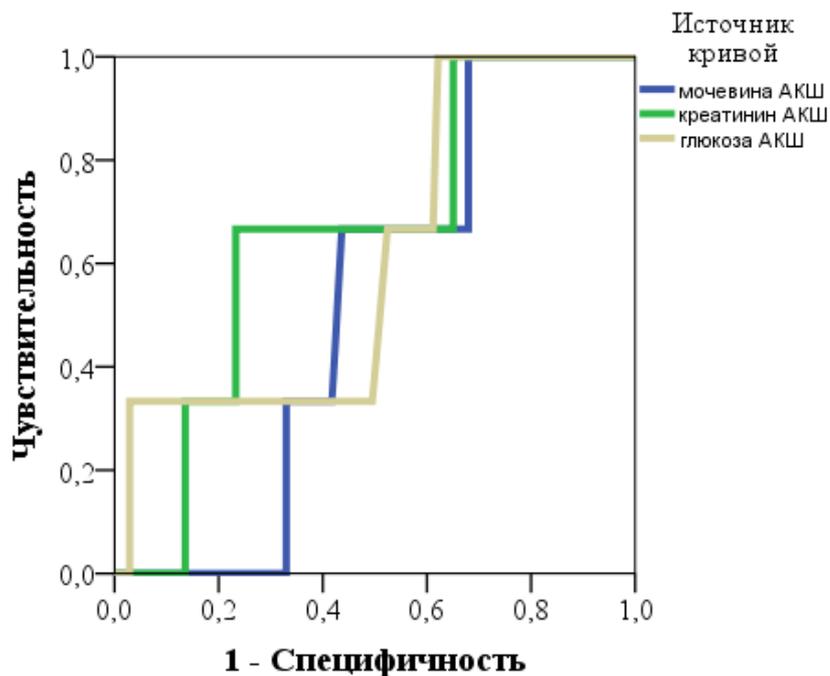


Рисунок 6 – ROC-анализ влияние биохимических показателей крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов во время АКШ

Таблица 12 – ROC-анализ влияние биохимических показателей крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов во время АКШ

Переменные результата проверки	Площадь под кривой	Уровень p	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
мочевина АКШ	0,521	0,835	0,395	0,647
креатинин АКШ	0,660	0,112	0,500	0,820
глюкоза АКШ	0,615	0,254	0,436	0,794

При изучении газового состава крови во время АКШ у пожилых пациентов без ОНМК были определены средние значения для $\text{pH} = 7,43$ (7,40; 7,46) у.е., $\text{PCO}_2 = 32,13$ (27,10; 33,00) мм.рт.ст., $\text{PO}_2 = 151,14$ (105,00; 191,00) мм.рт.ст., $\text{VE} = - 3,41$ (-

4,47; - 2,00) ммоль/л., лактата= 2,91 (2,00; 3,7) ммоль/л. У пациентов с верифицированным инсультом показатели PH (7,42 у.е.), PO₂ (140,89 мм.рт.ст.) и BE (-3,6 ммоль/л) незначительно отличались от данных пациентов без ОНМК, чего нельзя сказать об уровне PCO₂ (145,33 мм.рт.ст.) и лактата (8,16 ммоль/л). Эти показатели превышали нормальные средние значения в 4,5 и 2,8 раза соответственно.

Как показывает ROC-анализ, было выявлено влияние увеличения уровня PCO₂ и лактата (рис. 7; табл. 13) на развитие ОНМК, это подтверждает отличное качество полученных моделей и высокая чувствительность тестов. Площадь под ROC-кривой PCO₂ равна 0,994, а под кривой лактата – 0,975, порог отсечения PCO₂ выше 45,8 мм.рт.ст., для лактата более 5,1 ммоль/л.

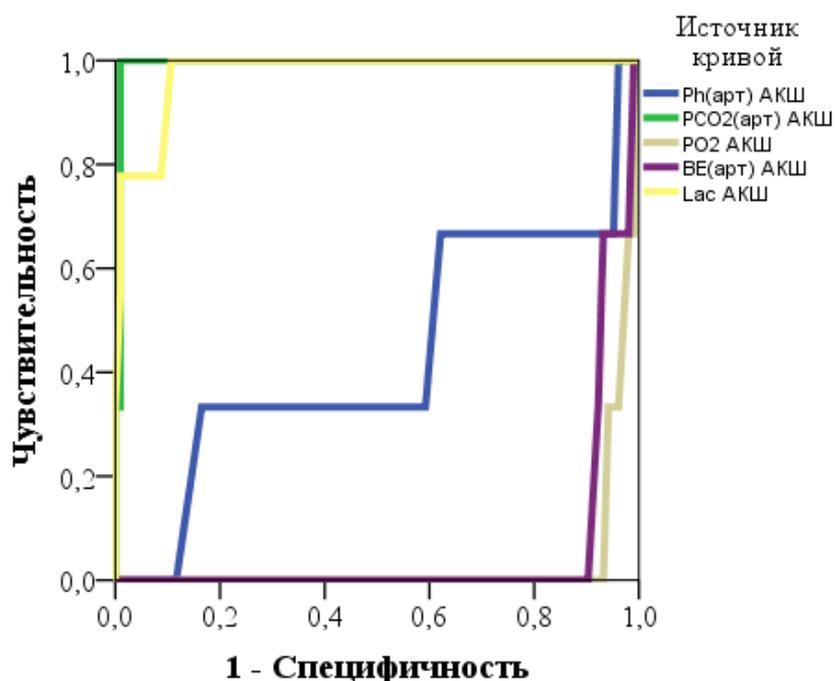


Рисунок 7 – ROC-анализ влияние показателей газового состава крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов во время АКШ

Таблица 13 – ROC-анализ влияние показателей газового состава крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов во время АКШ

Переменные результата проверки	Площадь под кривой	Уровень p	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Ph(арт) АКШ	0,432	0,500	0,208	0,656
PCO ₂ (арт) АКШ	0,994	0,000	0,980	1,000
PO ₂ АКШ	0,034	0,000	0,002	0,066
BE(арт) АКШ	0,058	0,000	0,015	0,102
Лас АКШ	0,975	0,000	0,944	1,000

Далее нами были рассчитаны ОР влияния времени экстубации, операции и анестезии, а также уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, PCO₂ и лактата на развитие ОНМК у пациентов, перенесших АКШ.

Таблица 14 – Риски развития ОНМК у пожилых пациентов во время АКШ

Группы сравнения	RR (относительный риск) 95% доверительный интервал	NNT (вред) 95% доверительный интервал	Z- критери й	Уровен ь p
Время экстубации ОНМК да/время экстубации ОНМК нет	34,33 (3,97-297,18)	3,09 (2,29-4,71)	3,21	0,001

Время операции да/Время операции нет	2,95 (0,25-35,07)	6,05 (1,79-6,36)	0,86	0,392
Время анестезии да/Время анестезии нет	1,96 (0,15-26,52)	12,22 (2,47-14,15)	0,51	0,616
Гемоглобин да/Гемоглобин нет	5,95 (0,76-46,31)	2,40 (1,03-7,37)	1,71	0,089
Гематокрит да/Гематокрит нет	2,95 (0,25-35,07)	6,05 (1,79-6,36)	0,86	0,392
Эритроциты да/Эритроциты нет	1,96 (0,15-26,52)	12,22 (2,47-14,15)	0,51	0,616
PCO2 ОНМК да/PCO2 ОНМК нет	177,91 (11,09- 2853,63)	1,16 (1,07-1,28)	3,66	0,000
Лактат ОНМК да/лактат ОНМК нет	13,50 (5,16-35,32)	1,44 (1,07-2,19)	5,31	0,000

Проведенный ROC- анализ выявил, что статистически значимыми рисками развития ОНМК у пациентов во время АКШ у пожилых пациентов, являются увеличение уровня PCO2 и лактата, а также времени экстубации, при этом ОР развития данного осложнения статистически значимо возрастают многократно.

3.3. Ранние послеоперационные риски развития ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ.

Все пациенты после АКШ поступали в ОРИТ, где продолжалось динамическое наблюдение и лечение, а также проводился мониторинг общего

анализа, биохимического и газового состава крови. В этой связи были изучены средние значения лабораторных показателей у пожилых пациентов (n=112) после перенесенного АКШ в условиях ОРИТ: уровень гемоглобина 108,03 (102,00; 121,00) г/л, эритроцитов 3,62 (3,30; 3,88) 10^{12} /л, тромбоцитов 162,44 (136,15; 182,00) 10^9 /л, гематокрита 0,33 (0,31; 0,35) %, мочевины 8,49 (6,00; 8,49) ммоль/л, креатинина 100,27 (85,75; 112,70) мкмоль/л, глюкозы 8,25 (6,60; 9,07) мг/дл, Ph 8,59 (7,36; 7,51) у.е., PCO₂ 35,44 (30,67; 38,48) мм.рт.ст, PO₂ 117,82 (55,70; 158,25) мм.рт.ст, BE -3,41 (- 4,90; - 1,80) ммоль/л, лактата 2,47 (1,71; 2,81) ммоль/л. В группе пациентов без ОНМК (n=103) средние величины этих показателей отличались незначительно.

Также были изучены лабораторные показатели в раннем послеоперационном периоде у пожилых пациентов с верифицированным ОНМК, и выявили следующие цифровые отличия: уровень гемоглобина 80,60 (118,00; 123,00) г/л, эритроцитов 3,68 (3,57; 3,83) 10^{12} /л, тромбоцитов 182,50 (149,70; 240,00) 10^9 /л, гематокрита 0,33 (0,33; 0,34) %, мочевины 7,30 (6,30; 8,20) ммоль/л, креатинина 107,87 (91,80; 119,10) мкмоль/л, глюкозы 7,24 (6,02; 9,35) мг/дл, Ph 7,42 (7,32; 7,51) у.е., PCO₂ 51,40 (46,10; 56,10) мм.рт.ст, PO₂ 107,21 (104,70; 121,31) мм.рт.ст, BE -2,99 (-4,90; 0,30) ммоль/л, лактата 4,52 (3,65; 6,03) ммоль/л.

В анализах красной крови отличались показатели гемоглобина и эритроцитов. У пациентов с периоперационным инсультом уровень гемоглобина был ниже на 27%, а тромбоциты наоборот на 14% выше по сравнению с пациентами без него. Но проведенный ROC-анализ этого не подтвердил, статистической достоверности найдено не было, модели имели плохое и удовлетворительное качество. Так же не было статистической разницы и в биохимических показателях (рис. 8, 9; табл.15, 16).

При изучении анализов КЩС крови в раннем послеоперационном периоде у пожилых пациентов с ОНМК было выявлено увеличение уровня PCO₂ и лактата в 1,5 и 2 раза соответственно в сравнении с пациентами без инсульта, и этот факт в дальнейшем подтвердит ROC- анализ (рис. 10; табл. 17).

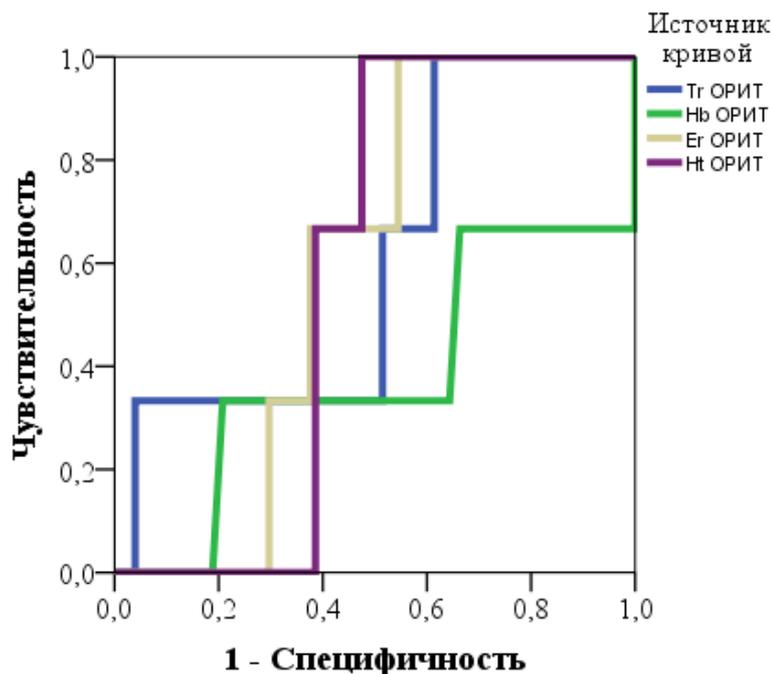


Рисунок 8 – ROC-анализ влияние показателей красной крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ

Таблица 15 – ROC-анализ влияние показателей красной крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ

Переменные результата проверки	Площадь под кривой	Уровень р	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Tr ОРИТ	0,611	0,273	0,434	0,787
Hb ОРИТ	0,524	0,810	0,365	0,683
Er ОРИТ	0,594	0,351	0,485	0,703
Ht ОРИТ	0,584	0,404	0,488	0,681

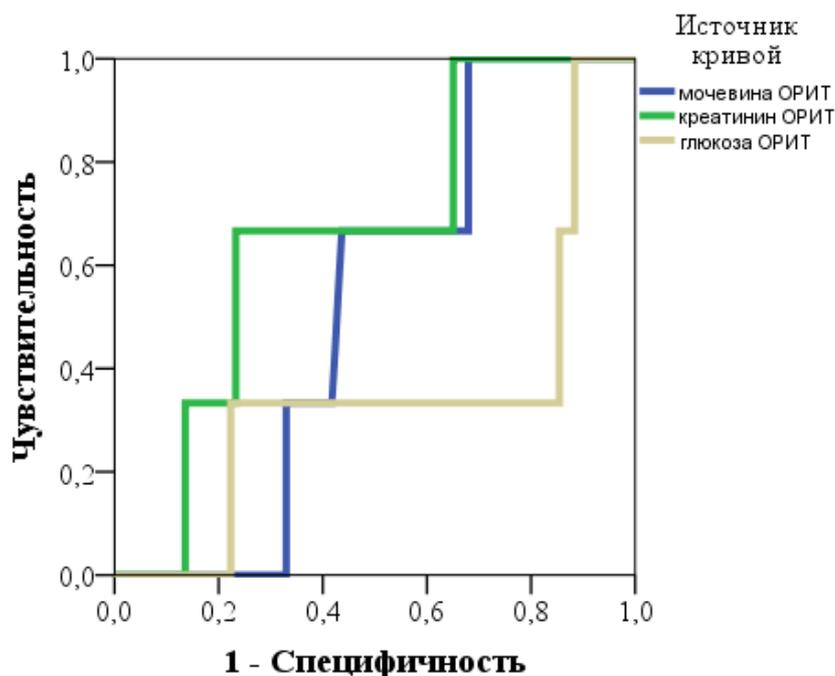


Рисунок 9 – ROC-анализ влияние биохимических показателей крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ

Таблица 16 – ROC-анализ влияние биохимических показателей крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ

Переменные результата проверки	Площадь под кривой	Уровень р	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
мочевина ОРИТ	0,521	0,835	0,395	0,647
креатинин ОРИТ	0,660	0,112	0,500	0,820
глюкоза ОРИТ	0,346	0,127	0,139	0,553

У пожилых больных после АКШ наибольшей диагностической ценностью с максимальными значениями чувствительности и специфичности ROC-анализа

обладали параметры газового состава крови, а именно PCO_2 и лактата (рис.10; табл.17).

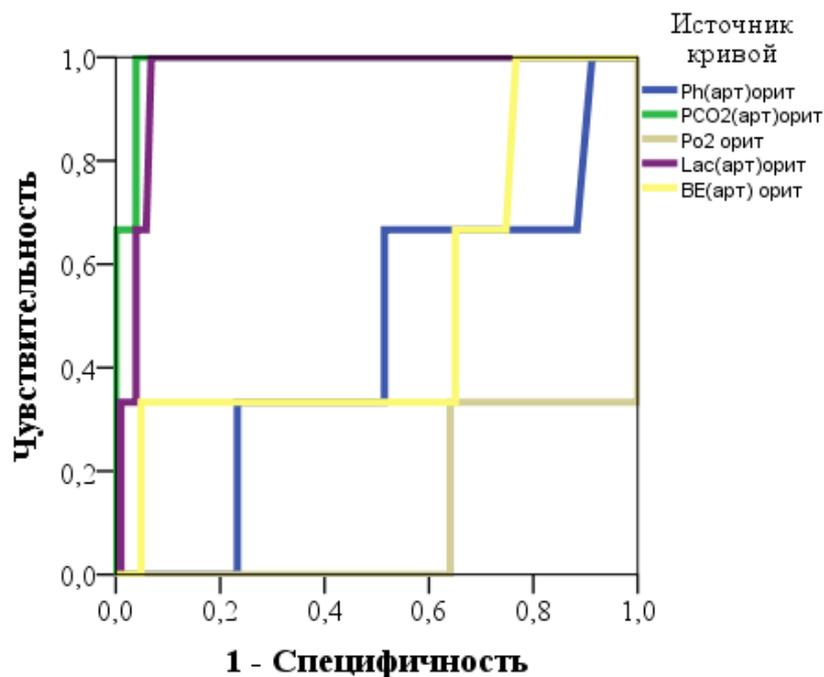


Рисунок 10 – ROC-анализ влияние показателей газового состава крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ

ROC-анализ подтвердил, что наличие высокого уровня лактата и PCO_2 в раннем послеоперационном периоде у пожилых пациентов является предиктором ОНМК после АКШ (рис.10; табл. 17). Также был определен порог отсечения для этих показателей: $PCO_2 > 45,8$ мм.рт.ст., лактат $> 3,59$ ммоль/л.

Площадь под ROC-кривой уровня PCO_2 равна 0,987, а уровня лактата – 0,963, что говорит об отличном качестве данных моделей и эти показатели влияют на риск развития послеоперационного инсульта (табл.17). Данные показателей Ph, PO_2 и BE артериальной крови не имели статистической достоверности ($p > 0,05$), а качество моделей было ниже удовлетворительного.

Таблица 17 – ROC-анализ влияние показателей газового состава крови на развитие ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ

Переменные результата проверки	Площадь под кривой	Уровень р	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
pH(арт) ОРИТ	0,451	0,630	0,262	0,640
PCO ₂ (арт) ОРИТ	0,987	0,000	0,969	1,000
PO ₂ ОРИТ	0,120	0,000	0,004	0,236
BE(арт) ОРИТ	0,515	0,885	0,302	0,727
Лас(арт) ОРИТ	0,963	0,000	0,929	0,997

По данным ROC-анализа гиперлактатемия и увеличение уровня PCO₂ в условиях ОРИТ являются рисками развития раннего послеоперационного инсульта у пожилых пациентов. Качество моделей было отличным, значения чувствительности и специфичности были максимальными (рис.10; табл.17) и показатель ОР характеризовался высокой степенью достоверности (табл.18).

Таблица 18 – Риски развития ОНМК у пожилых пациентов в ОРИТ после АКШ

Группы сравнения	RR (относительный риск) 95% доверительный интервал	NNT (вред) 95% доверительный интервал	Z- критерий	Уровень р
PCO ₂ ОНМК да/PCO ₂ ОНМК нет	30,00 (9,45-95,28)	1,21 (1,03-1,45)	5,77	0,000

Лактат	ОНМК	13,50	1,44	5,31	0,000
да/лактат	ОНМК нет	(5,16-35,32)	(1,07-2,19)		

Резюме

Проведенный анализ позволил выявить, что предоперационными предикторами развития ОНМК у пожилых пациентов, которым было выполнено АКШ, являются наличие таких сопутствующих заболеваний как: ожирение, ХБП I, ХСН Н1, ХСН Н2Б, а также сужение просвета сонных артерий более 41%.

Критическими интраоперационными параметрами в плане возможного возникновения инсульта при проведении АКШ у пожилых пациентов являются: парциальная концентрация $PCO_2 > 45,8$ мм.рт.ст., показатель лактата $> 5,1$ ммоль/л, а в послеоперационном этапе гиперлактатемия (более 3,59 ммоль/л), повышение уровня PCO_2 (более 45,8 мм.рт.ст.).

Доказано на основе ROC-анализа, что увеличение времени экстубации после АКШ у пожилых пациентов является предиктором ОНМК.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ОНМК НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АКШ

Все пациенты (112 человек) в течение одного года находились под нашим наблюдением, при этом всего за данный период наблюдения скончалось 8 (7,14%) человек. Летальность у пожилых пациентов была связана с развитием ОНМК и другими причинами. От ОНМК в течении 1 года умерло – 6 (5,35%), а от других причин 2 (1,79%).

Максимальное количество летальных случаев приходилось на первые 7 дней послеоперационного периода и составило – 6 (5,35%) человек, при этом все эти пациенты скончались после АКШ, осложнившегося развитием ишемического инсульта.

В дальнейшем, в течение года скончалось еще 2 пациента (1,79%) у которых основная причина смерти не определена как ОНМК. Первый случай внебольничного летального исхода приходился на 187, а последующий на 213 сутки (рис. 11).

Кумулятивная выживаемость после АКШ в первые 7 суток составила 94,65%, а летальность - 5,35%.

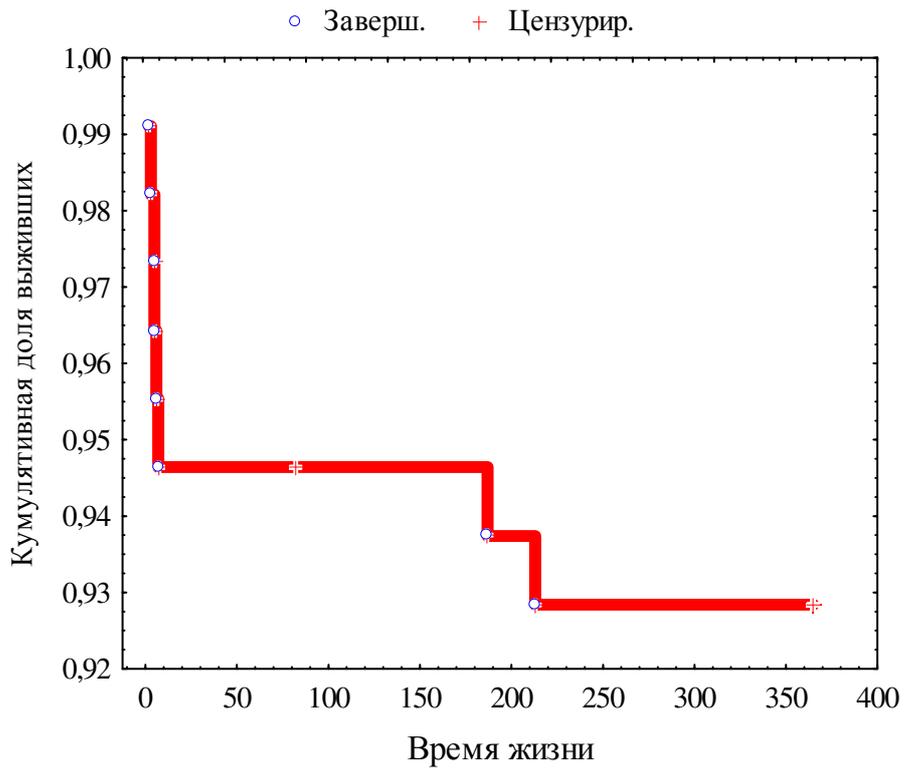


Рисунок 11 – Анализ времени летальности пациентов после АКШ

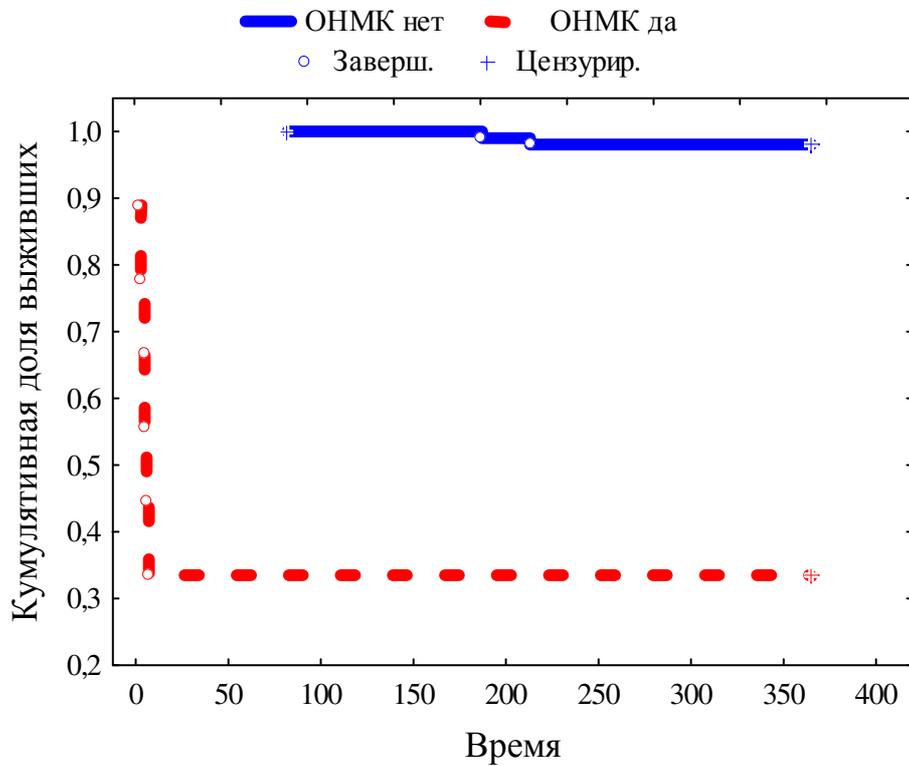


Рисунок 12 – Анализ времени летального исхода при возникшем ОНМК

С целью выявления предикторов летального исхода был выполнен анализ Каплана-Мейера у пожилых пациентов с возникшим ОНМК и без него (рис. 12). При этом ОНМК был зафиксирован у 9 (8,03%) пациентов, и не зарегистрирован у 103 (91,97%).

У пациентов с ОНМК кумулятивная выживаемость с 1-х по 7-е сутки составила 33,34%, а летальный исход был у 6 пациентов (66,66%). В группе пациентов без ОНМК выживаемость до 187 суток составила 100%. Летальный исход был у 1 пациента (0,97%) на 187 сутки, еще один случай смерти (0,97%) был на 213 сутки. Кумулятивная выживаемость у пожилых пациентов без ОНМК составила в течении 1 года 98,06%, а летальность 1,94%. Причинами смерти явились онкозаболевание и ДТП (дорожно-транспортное происшествие). ОНМК не являлось предиктором позднего летального исхода у данной группы пожилых пациентов.

Резюмируя, необходимо отметить, что у пациентов с ОНМК и без него статистически значимо отличалось время наступления летального исхода, а также время жизни в течении наблюдения (табл. 19).

Таблица 19 – Анализ летальности пожилых пациентов после АКШ с ОНМК и без него (сутки)

Показатель	ОНМК да (95% доверительный интервал)	ОНМК нет (95% доверительный интервал)	Уровень р
Время смерти	4,67 (2,72-6,62)	160,67 (11,63-332,96)	0,020
Время жизни	124,78 (13,71-263,27)	359,05 (352,04-366,06)	0,000

Примечание: * - жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия Breslow (Generalized Wilcoxon)

Среднее время смерти у пожилых пациентов после АКШ с зарегистрированным ОНМК статистически значимо отличалось от среднего времени смерти пациентов, умерших от других причин (ДТП, онкозаболевание) в 34 раза, а время жизни в 2,9 раза.

Далее ROC-анализ подтвердил линейную зависимость летальности от развития ОНМК (рис. 13, табл. 20).

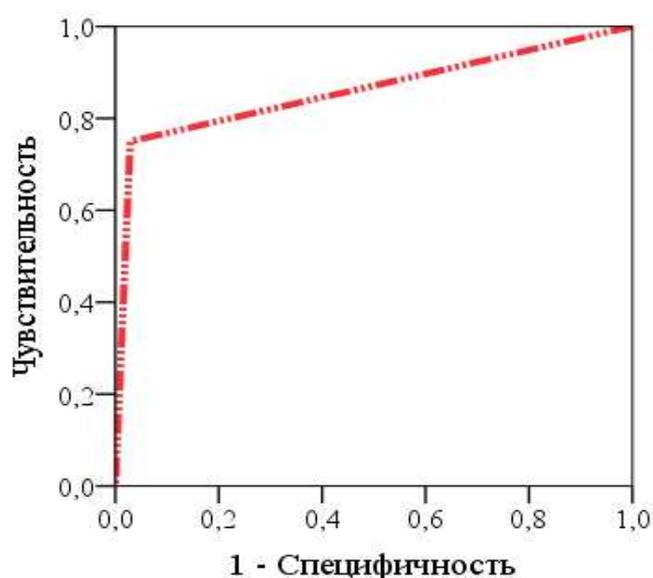


Рисунок 13 – ROC-анализ зависимости летальности от ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ

Таблица 20 – ROC-анализ зависимости летальности от ОНМК у пожилых пациентов, перенесших АКШ

Переменные результата проверки	Площадь под кривой	Уровень р	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
ОНМК	0,861	0,001	0,680	1,000

Площадь под кривой равна 0,861, а качество полученной модели было очень хорошим, что говорит о том, что ОНМК является предиктором летального исхода. Данный факт также подтверждает анализ относительного риска (табл.21).

Таблица 21 – Риски развития летальности у пожилых пациентов в ОРИТ после АКШ

Группы сравнения	RR (относительный риск) 95% доверительный интервал	NNT (вред) 95% доверительный интервал	Z-критерий	Уровень р
ОНМК да/ ОНМК нет	34,33 (8,07- 146,09)	1,55 (1,93- 1,29)	4,79	0,000

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основной вектор хирургической реваскуляризации направлен на улучшение качества жизни пациентов. Аортокоронарное шунтирование нивелирует симптомы стенокардии, улучшает переносимость физических нагрузок, снижает смертность. Вместе с тем инсульт - одно из самых серьезных осложнений после операции АКШ, влекущее за собой стойкую инвалидность и является ведущей причиной летальности, и частота его возникновения соответствует 1-5% [Francesco Nicolini 2017]. ОНМК оказывает значительное негативное влияние на восстановление после операции, а смертность у пациентов с периоперационным инсультом в восемь раз выше, чем у пациентов без него [Sanders RD, Jørgensen ME, Mashour GA., 2015].

Атеросклероз является мультифокальным заболеванием, поражение коронарных и сонных артерий повышает риск развития цереброваскулярных осложнений. Стеноз сонной артерии (САС) является важным, потенциально опасным для жизни последствием системного атеросклеротического заболевания у пожилых людей [Шнитман Т.А., Труханова И.Г., Булгакова С.В., Пыщева Л.В., Титарева Л.В., 2021]. В патогенезе цереброваскулярных осложнений выделяют две модели: одна из которых атеротромботическая, вторая – гемодинамическая, вследствие снижения перфузионного давления выше уровня стенотического поражения артерий.

Многочисленные литературные источники утверждают, что независимым предиктором риска развития инсульта у кардиохирургических пациентов является сосуществующий стеноз сонной артерии более 75% [Ozatic MA, Gol MK, Fansa I, Uncu H, Kucuker SA, Kucukaksu S et al., 2005; Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, et al., 2017]. Частота периоперационного инсульта у пациентов с атеросклерозом

сонных артерий варьирует от 2,8% до 22% в различных исследованиях [Mateja K. Jezovnik, Pavel Poredos, FESC, 2009]. Обзор литературы показывает, что пациенты, перенесшие АКШ подвержены инсульту в 3% при одностороннем стенозе сонных артерий от 50-99%, в 5% при двустороннем стенозе 50%-99% и в 7-11% у лиц с окклюзией сонной артерии [Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM and Bell PR., 2002; Joel M. Gore, MD Weimar C., et al., 2017].

Изучив предоперационную степень стеноза сонных артерий, нами было получено, что у пожилых пациентов, перенесших АКШ, поражение СА на 41 – 50% и более не зависимо от стороны поражения является предиктором инсульта и это полностью согласуется с данными литературы.

На территории Российской Федерации распространенность ожирения неуклонно растет вверх. По данным ВОЗ, ожирение и избыточная масса тела - это «патологическое или чрезмерное накопление жира, которое может повлиять на здоровье человека». Не секрет, что ожирение сопряжено с высоким риском возникновения ряда сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, таких как инсульт, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, а также с высоким риском преждевременной смерти. Частота развития инсультов в 7 раз выше по сравнению с общей популяцией [Азимова М.О., Блинова Н.В., 2018; Шнитман Т.А., 2022].

Полученные нами данные Хи-квадрата так же подтвердили, что ожирение является предиктором развития инсульта у пожилых пациентов ($p < 0,05$).

Хроническая болезнь почек (ХБП) - это глобальная проблема для здоровья. У пациентов с ХБП, по сравнению с общей популяцией, сердечно-сосудистые заболевания, такие как инсульт, встречаются чаще и тяжелее. Даже у пациентов с легкой и средней степенью ХБП частота сердечно-сосудистых смертей намного выше, чем частота почечной недостаточности [Kelly D., Rothwell P., 2019;

Шнитман Т.А., 2022]. Риск инсульта в 5–30 раз выше у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), особенно на диализе. [Nayak-Rao S, Shenoy MP., 2017].

В нашем исследовании мы также доказали, что ХБП влияет на развитие ОНМК в раннем послеоперационном периоде, что подтвердили данные Хи-квадрата и ОР.

Артериальная гипертензия (АГ) диагностируется у 90% больных ишемическим инсультом, у 75% – разнообразная кардиальная патология, включающая хроническую сердечную недостаточность (ХСН), ишемическую болезнь сердца (ИБС), кардиальные аритмии, пороки сердца, кардиомиопатии, врожденные аномалии, опухоли. В среднем риск инсульта при патологии сердца увеличивается в 2-3 раза, его вероятность становится еще более высокой при наличии гипертрофии миокарда левого желудочка и наличии сердечной недостаточности [Suslina Z.A., Fonyakin A.V., 2010; Труханова И.Г., Булгакова С.В., Пыщева Л.В., Шнитман Т.А., 2021].

Полученные нами данные с применением ROC-анализа и ОР подтвердили факт влияния ХСН на риск развития периоперационного инсульта. Нами было доказано, что ХСН Н1 и ХСН Н2Б являются предикторами ОНМК.

Другим сложным вопросом является время экстубации пациентов после АКШ. Так отсроченная экстубация по мнению ряда авторов, является серьезным осложнением после сердечно-сосудистых операций [Шнитман Т.А., Труханова И.Г., Булгакова С.В., Пыщева Л.В., Захарова Н.О., 2022]. Хотя это происходит только у 3–9,9% пациентов, это может приводить к значительной заболеваемости и смертности [Bezanson J.L., Deaton C., Craver J., Jones E., Guyton R.A., Weintraub W.S., 2001; Walthall H, Robson D, Ray S., 2001; Ziae Totonchi, Farah Baazm, Mitra Chitsazan, Somayeh Seifi and Mandana Chitsazan, 2014] Пациенты, которым производят отсроченную экстубацию, более длительно находятся в ОРИП и в стационаре [Rajakaruna C., Rogers C.A., Angelini G.D., Ascione R., 2005; Reddy S.L.,

Grayson A.D., Griffiths E.M., Pullan D.M., Rashid A., 2007]. Однако общего согласия относительно точного определения времени экстубации нет.

Vivek Sharma, Vivek Rao, Cedric Manlhiot et al. (2017) установили, что отсроченная экстубация более чем через 10 часов после сердечно-сосудистой операции приводит к увеличению осложнений на 40%. Другие авторы отмечают, что отсроченная экстубация связана с предоперационными факторами, связанными с самим пациентом – возраст, наличие ХОБЛ, почечной недостаточности, перенесенный ранее инфаркт [Trouillet J.L., Combes A., Vaissier E., Luyt C.E., Ouattara A., Pavie A., et al., 2009; Faritous Z.S., Aghdaie N., Yazdanian F., Azarfarin R., Dabbagh A., 2011; Raquel F.P., Fabricio B.F., Flávia C.C., et al., 2012].

В нашем исследовании мы доказали, что увеличение времени экстубации свыше 755 минут является предиктором развития ОНМК у пожилых пациентов.

В настоящее время уровень лактата является наиболее часто используемым биомаркером для оценки состояния гипоксии тканей. Многие исследования показали, что уровень лактата в крови сильно коррелируется с прогнозом возникновения критических состояний [Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL., 1991; Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E, Kahn RJ, Vincent JL., 1996; Шнитман Т.А., Труханова И.Г., Булгакова С.В., Пыщева Л.В., Захарова Н.О., 2022].

Vitek V and Cowley RA еще в 1971 г. сообщили, что уровень лактата в крови полезен для прогнозирования различных форм шока. Кроме того, Dellinger RP et al. в 2013 году показали, что уровни лактата в крови являются лучшими прогностическими показателями септического шока. Установлено, что начальные уровни лактата в сыворотке коррелируют со смертностью, при этом смертность у пациентов с тяжелыми заболеваниями, у которых уровень лактата больше 4,4 ммоль/л составляет до 75% [Peretz DI, Scott HM, Duff J, Dossetor JB, MacLean LD, McGregor M., 2015].

Yoon-sook Lee, et al., в 2018 году установили, что увеличение времени ИК более 2-х часов увеличивает уровень лактата с 2 ммоль/л до 3,9 ммоль/л и приводит к гипоперфузии тканей.

В нашем исследовании было доказано, что гиперлактатемия во время АКШ и в ОРИТ у пожилых пациентов влияет на риски возникновения ОНМК в раннем послеоперационном периоде, данный факт подтверждает Хи-квадрат, ROC-анализ, а относительные риски при этом были высоки.

Высокий уровень PCO_2 является важнейшим фактором вторичного повреждения мозга, который должен быть верифицирован и коррегирован незамедлительно [N. Carney, A.M. Totten, C.O'Reilly et al., 2017; Шнитман Т.А., Труханова И.Г., Булгакова С.В., Пыщева Л.В., Титарева Л.В., 2021; Шнитман Т.А., Труханова И.Г., Булгакова С.В., Пыщева Л.В., Захарова Н.О., 2022]. Помимо влияния на исходы заболевания, гипоксия значительно, более чем в 2 раза, превышает время нахождения пациента в отделении реанимации [Jeremitsky E., Omert L., Dunhametal C.M., 2003].

Полученные нами данные с применением ROC - анализа и ОР выявили, что повышение уровня PCO_2 в интра- и раннем послеоперационном периоде у пожилых пациентов влияет на риск развития инсульта ($p < 0,05$).

Все выше сказанное позволяет говорить о том, что такое осложнение как инсульт у пациентов, перенесших АКШ имеет различные предикторы на разных этапах периоперационного периода. Поэтому очень важна профилактика, ранняя диагностика и правильное лечение ОНМК. В нашем исследовании основное внимание было уделено выявлению предикторов периоперационного инсульта и проблемам управления ими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периоперативный инсульт является самым нежелательным осложнением для пациентов, а также для хирургов и анестезиологов [Selim M., 2007]. Сообщаемый риск ОНМК зависит от типа операции. Его заболеваемость обычно невелика (приблизительно 0,1-1,9%) при несердечной и неинвазивной хирургии [Bateman BT, Schumacher HC, Wang S, Shaefi S, Berman MF., 2009]. Однако это может произойти у 10% пациентов, перенесших сердечно-сосудистую операцию высокого риска [Sang-Bae Ko., 2018]. Периоперационный инсульт может развиваться интраоперационно или после операции после окончания действия анестезии. Выявление периоперативного инсульта иногда вызывает трудности. Трудность пробуждения от анестезии может быть первым ключом к клиническому подозрению инсульта у пожилых пациентов с АКШ. Длительная анестезия может задержать диагностику неврологического дефицита у пациентов. Поэтому сложно установить время начала, которое может ограничить использование тромболитической терапии, что приводит к плохим неврологическим последствиям. Периоперационный инсульт оказывает значительное негативное влияние на восстановление после операции. Пациенты с периоперационным инсультом менее склонны к хорошему функциональному исходу и имеют смертность в восемь раз выше, чем у пациентов без него [Sanders RD, Jørgensen ME, Mashour GA., 2015].

Согласно базе данных кардиохирургов США, в 2016 году было проведено 156 931 АКШ, что привело к увеличению количества процедур на 6,1% за последние 4 года, согласно опубликованному отчету медицинского страхования и управления США свидетельствуют, что эта тенденция сохранится и в ближайшие десятилетие [Richard S. D'Agostino., Jeffrey P. Jacobs., et al., 2018]. Учитывая, что возраст

пациента является фактором риска для периоперационного инсульта, увеличение процента пожилого населения, вероятно, приведет к более высокой частоте периоперационного инсульта в США.

В заявлении Общества по вопросам нейробиологии в анестезиологии и критической помощи был определен периоперационный инсульт как инфаркт мозга ишемической или геморрагической этиологии, который возникает во время операции или в течение 30 дней после операции, включая развитие инсульта после анестезии [Mashour GA, Moore LE, Lele AV, Robicsek SA, Gelb AW., 2014].

Поэтому наше исследование предназначалось для выявления предикторов ОНМК у пациентов, перенесших АКШ.

ВЫВОДЫ

1. Наличие у пациентов пожилого возраста ХСН Н1 (Хи-квадрат=14,75; $p=0,000$; ОР=0,11), ХСН Н2Б (Хи-квадрат=25,17; $p=0,000$; ОР=182,00), ХБП 1 (Хи-квадрат=5,23; $p=0,022$; ОР=3,81), ожирения (Хи-квадрат=16,31; $p=0,000$; ОР=3,12), являются предоперационными критериями риска развития ОНМК при выполнении АКШ.
2. У гериатрических пациентов поражение правой ОСА на 41 – 50% (Хи-квадрат=4,26; $p=0,039$; ОР=4,58) и более 50% (Хи-квадрат=6,11; $p=0,014$; ОР=4,29); левой на ОСА 41 – 50% (Хи-квадрат=23,95; $p=0,000$; ОР=6,16) и более 50% (Хи-квадрат=5,49; $p=0,019$; ОР=5,72) так же являются предикторами периоперационного ОНМК.
3. Во время проведения АКШ у пожилых пациентов предикторами ОНМК являются: гиперлактатемия свыше 5,1 ммоль/л ($p=0,000$, AUC=0,975; ОР=13,50), повышение уровня PCO₂ более 45,8 мм.рт.ст. ($p=0,000$; AUC=0,994, ОР=177,91).
4. В ОРИИТ после АКШ увеличение уровня PCO₂ более 45,8 мм.рт.ст. ($p=0,000$; AUC=0,987, ОР=30,00) и лактата артериальной крови свыше 3,59 ммоль/л ($p=0,000$; AUC=0,963, ОР=13,50) так же являются факторами риска развития ОНМК у пациентов пожилого возраста.
5. Увеличение времени экстубации свыше 755 минут в ОРИИТ после АКШ является надежным предиктором ОНМК для пожилых пациентов ($p=0,001$; AUC=0,824, ОР=34,33).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Раннее выявление стеноза сонных артерий 41 – 50% и более у пожилых пациентов, подвергшихся АКШ и своевременное их хирургическое лечение позволит улучшить прогноз операции, снизить риск возникновения возможного периоперационного инсульта.

2. У пациентов гериатрического профиля, страдающих ХСН Н1 и ХСН Н2Б, ХБП 1, ожирением следует учитывать высокий риск развития ОНМК, в выборе стратегии хирургического лечения.

3. Необходимо осуществлять динамический контроль показателей газов крови, а именно лактата и PCO_2 во время АКШ и в ранний послеоперационный период, т.к. эти показатели являются достоверными предикторами ОНМК у пожилых пациентов.

4. Для прогнозирования развития периоперационного инсульта после коронарного шунтирования у пациентов старшей возрастной группы целесообразно использовать разработанную нами программу ЭВМ по выявлению рисков возникновения острого нарушения мозгового кровообращения у пожилых пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. Данная программа прошла государственную регистрацию в Федеральной службе по интеллектуальной собственности под №2021665872 от 04.10.2021. (Описание интерфейса и алгоритма работы программы см. приложение 1).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы церебральных катастроф у пациентов старшей возрастной группы. Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в изучении показателей свертывающей системы, как фактора риска развития периоперационного инсульта у пожилых пациентов. Разработка мер профилактики и тактики ведения пожилых пациентов со значимым риском развития ОНМК в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление систолическое
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ВСА – внутренняя сонная артерия
- ВСК – время свертываемости крови
- ВЧД – внутричерепное давление
- ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия
- ГМ – головной мозг
- ДК – длительность кровотечения
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИК – искусственное кровообращение
- ИМ – инфаркт миокарда
- КЩС – кислотно-щелочное состояние
- КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия
- МНО – международное нормализованное отношение
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОА – общая анестезия
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОР – относительный риск
- ОриИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОСА – общая сонная артерия

ПАР – перфузионное артериальное давление

ПТИ – протромбиновый индекс

СВР – системная воспалительная реакция

СД – сахарный диабет

СИ – сердечный индекс

СОККД – Самарский областной клинический кардиодиспансер

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

УЗДГ – Ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

ЭКГ – электрокардиограмма

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. Азимова М.О., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний: роль локальных жировых депо // Системные гипертензии. 2018. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ozhirenie-kak-prediktor-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-rol-lokalnyh-zhirovyyh-depo> (дата обращения: 27.07.2021).
3. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В. Эхокардиографические корреляты при когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций. // Креативная кардиология. 2015. № 4. С. 13–25.
4. Вышковский Г.Л. Энциклопедия Лекарств 2017. РЛС. Выпуск 25. // 2017. С. 364.
5. Горулева М.В., Ганенко О.С., Ковальцова Р.С., Кутузова А.Э., Петрова Н.Н., Демченко Е.А., Недошивин А.О. Качество жизни и психо-когнитивный статус больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. Российский кардиологический журнал № 9 (113), 2014. С. 68-71
6. Красникова О.В., Петрова И.А., Немирова С.В., Медведев А.П., Шахов Б.Е., Гордцов А.С. Мониторинг энергетического метаболизма миокарда как раннего маркера возникновения жизнеугрожающих состояний. // Современные технологии в медицине. 2017. Том 9. № 1. С. 149 – 155.

7. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Шрадер Н.И. Когнитивные нарушения как осложнения аортокоронарного шунтирования: от патогенеза к профилактике и лечению // Современная психиатрия в терапии и неврологии. 2017. №4. С. 20-25.
8. 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. С. 676 – 701.
9. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В., Луговой А.В., Борисова М.Н. Нейротоксичность общих анестетиков: современный взгляд на проблему. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. № 4. С. 78 – 82.
10. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., Можейко Е.Ю., Каскаева Д.С., Ганкин М.И. Состояние мозгового кровотока и когнитивные функции у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших операцию коронарного шунтирования // Российский кардиологический журнал, 2017. № 9. С.34-41
11. Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф. Оценка цереброваскулярного резерва. // Общая реаниматология. 2010. Т. 6. № 6. С. 39–44.
12. Трубникова О.А. и др. Структура и частота выявления когнитивных нарушений у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда. // Креативная кардиология. 2015. № 4. С. 5–12.
13. Труханова И.Г., Булгакова С.В., Пыщева Л.В., Шнитман Т.А. Предоперационные риски развития острого нарушения мозгового кровообращения у пожилых пациентов после аортокоронарного шунтирования. Клиническая геронтология. 2021; 27 (11-12): 14-20. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202111-12014-020>.
14. Шевченко Ю.Л. и др. Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии. Москва: РАЕН, 2009. 273 с.

15. Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В. Факторы риска послеоперационных энцефалопатий в кардиохирургии // Общая реаниматология. 2012. Т. VIII (5). С. 45–55.
16. Шнитман Т.А. «Морбидные» предикторы развития острого нарушения мозгового кровообращения у пожилых пациентов с аортокоронарным шунтированием. Клиническая геронтология. 2022; 28 (1-2): 55-59. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202101-02055-059>.
17. Шнитман Т.А., Труханова И.Г., Булгакова С.В., Пыщева Л.В., Титарева Л.В. Стеноз сонных артерий, как предиктор развития острого функционального дефицита в виде периоперационного инсульта у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.- 2021.- № 3.- с. 169-179.- URL: <http://healthproblem.ru/magazines?text=671>.- DOI 10.24412/2312-2935-2021-3-169-179.
18. Шнитман Т.А., Труханова И.Г., Булгакова С.В., Пыщева Л.В., Титарева Л.В. Газовый состав крови и риск развития гериатрических дефицитов (на примере острого нарушения мозгового кровообращения после аортокоронарного шунтирования) // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.- 2021.- № 3.- с. 193-204.- URL: <http://healthproblem.ru/magazines?text=673>.- DOI 10.24412/2312-2935-2021-3-193-204.
19. Шнитман Т.А., Труханова И.Г., Булгакова С.В., Пыщева Л.В., Захарова Н.О. Интраоперационные и ранние послеоперационные факторы риска развития острого нарушения мозгового кровообращения у пожилых пациентов после аортокоронарного шунтирования // Успехи геронтологии. 2022. Т. 35. № 1. С. 134–139. doi: 10.34922/AE.2022.35.1.015.

20. Agrafiotis M., Mpliamplias D., Papathanassiou M., Ampatzidou F., Drossos G. Comparison of a new simplified acid–base tool to the original Stewart–Figge approach: a study on cardiac surgical patients. // *Journal of Anesthesia*. 2018. № 5. C. 1 – 7.
21. Andréia Cristina Passaroni, Marcello Laneza Felicio, Nelson Leonardo Kerdahi Leite de Campos, Marcos Augusto de Moraes Silva, Winston Bonida Yoshida. Hemolysis and Inflammatory Response to Extracorporeal Circulation during On-Pump CABG: Comparison between Roller and Centrifugal Pump Systems. // *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018. №1. C. 33-42.
22. Audrey Miang Ying Tan, Derek Amoako. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. // *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2013. № 13. C. 218 – 223.
23. Bahrainwala ZS, Grega MA, Hogue CW, et al. Intraoperative hemoglobin levels and transfusion independently predict stroke after cardiac operations. // *Ann Thorac Surg*. 2011. № 91. C.1113–8.
24. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. // *Chest*. 1991. № 99. C. 956–62.
25. Bateman BT, Schumacher HC, Wang S, Shaefi S, Berman MF. Perioperative acute ischemic stroke in noncardiac and nonvascular surgery: incidence, risk factors, and outcomes. // *Anesthesiology*. 2009. № 110. C. 231–238.
26. Bezanson JL, Deaton C, Craver J, Jones E, Guyton RA, Weintraub WS. Predictors and outcome associated with early extubation in older adults undergoing coronary artery bypass surgery. // *Am J Crit Care*. 2001. T. 10. C. 383–90.
27. Biancari F, Mikkola R, Heikkinen J, et al. Estimating the risk of complications related to re-exploration for bleeding after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 (in press). (PubMed).

28. Boening A, Boedeker RH, Scheibelhut C, et al. Anemia before coronary artery bypass surgery as additional risk factor increases the perioperative risk. // *Ann Thorac Surg.* 2011. № 92. С. 805–10.
29. 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.
30. Borsook D, George E, Kussman B, Becerra L. Anesthesia and perioperative stress: Consequences on neural networks and postoperative behaviors. // *Prog Neurobiol* 2010. № 92. С. 601–12.
31. Brady K, Joshi B, Zweifel C, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, et al. Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. // *Stroke.* 2010. № 41. С. 6 – 1951.
32. Brendan S., Silbert M.B., David A. Scott, Lisbeth A. Evered, Matthew S. Lewis, Mario Kalpokas, M.B., et al. 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. № 104. С. 1137–1145.
33. Brooks K., Anwar S., Stacey S. Cerebral oximetry and postoperative delirium after cardiac surgery. // *J. Anaesthesia.* 2018. Т. 5. № 73. С. 533 – 656
34. 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.
35. 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.
36. Caddell K.A. и др. Patient-specific insulin-resistance-guided infusion improves glycemic control in cardiac surgery. // *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Т. 90. № 6. С. 1818–23.

37. Carney, N. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition/ N. Carney, A.M. Totten, C.O'Reilly et al. // Neurosurgery. – 2017. – Vol.80. -№.1 – P.6-15.
38. 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. T. 16. № 3. C. 152–164.
39. Callaway JK, Jones NC, Royse AG, Royse CF. Memory impairment in rats after desflurane anesthesia is age and dose dependent. // J Alzheimers Dis. 2015. T. 3. № 44. C. 995–1005.
40. Charlote Merie, Lars Kober, Peter Skov Olsen, Charlotte Anderson, Jan Skov Jenson, Christian Torp-Pedrsen. Risk of Stroke After Coronary Artery Bypass Grafting. // Originalli published. 2012. № 43.C. 38 – 43.
41. Cheng DC, Karski J, Peniston C, Raveendran G, Asokumar B, Carroll J, David T, Sandler A: Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use: A prospective, randomized, controlled trial. Anesthesiology 1996; 85:1300–10Cheng, DC Karski, J Peniston, C Raveendran, G Asokumar, B Carroll, J David, T Sandler, A
42. Chung JW, Kim BJ, Han MK, Ko Y, Lee S, Kang K, et al. Impact of guidelines on clinical practice: intravenous heparin use for acute ischemic stroke. // Stroke. 2016. № 47. C. 1577–1583.
43. Colak Z, Borojevic M, Bogovic A, Ivancan V, Biocina B, Majeric-Kogler V. Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, prospective study. // Eur J Cardiothorac Surg. 2015. T. 3. № 47. C. 447–54.
44. Culley D.J., Crosby G. Dementia after Cardiac Surgery // Anesthesiology. 2016. T. 125. № 1. C. 14–16.

45. David Theodoro and Robert PPalmer. Improving value through cerebral oximetry monitoring: Mitigating surgical complications in the cardiac operating room. // Harvard Health Policy Review. Jun 19, 2018. C. 7.
46. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013; № 39. C. 165–228.
47. Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. // Ann Thorac Surg. 2000. T. 70. C. 2082–6.
48. Deschamps A, Lambert J, Couture P, Rochon A, Lebon JS, Ayoub C, et al. Reversal of decreases in cerebral saturation in high-risk cardiac surgery. // J Cardiothorac Vasc Anesth. 2013. T. 3. № 27. C. 6-1260.
49. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. // Lancet. 2008. № 371. C. 1839–1847.
50. Diegeler A. и др. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. // Ann. Thorac. Surg. 2000. T. 69. № 4. C. 1162–6.
51. Donald S. Likosky, Theron A. Paugh, Steven D. Harrington, Xiaoting Wu, Mary A.M. Rogers, Timothy A. Dickinson, Barbara R. Benedetti, Richard L. Prager, Min Zhang, Gaetano Pane. Prediction of Transfusions after Isolated Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. // Ann Thorac Surg. 2017. T. 3. № 103. C. 764–772.
52. Dongliang Li, Lingling Liu, Liang Li, Xingang Li, Bin Huang, Changqing Zhou, Zhaohang Zhang, Chunling Wang, Ping Dong, Xiyan Zhang, Bo Yang, Li Zhang. Sevoflurane Induces Exaggerated and Persistent Cognitive Decline in a Type II Diabetic

Rat Model by Aggregating Hippocampal Inflammation. // *Journal ListFront Pharmacol.* 2017. № 8. C. 88 – 29.

53. Dunham AM, Grega MA, Brown CH, 4th, McKhann GM, Baumgartner WA, Gottesman RF. Perioperative low arterial oxygenation is associated with increased stroke risk in cardiac surgery. // *Anesth Analg.* 2017. № 125. C. 38–43.

54. Faritous ZS, Aghdaie N, Yazdanian F, Azarfarin R, Dabbagh A. Perioperative risk factors for prolonged mechanical ventilation and tracheostomy in women undergoing coronary artery bypass graft with cardiopulmonary bypass. // *Saudi J Anaesth.* 2011. T. 5(2). C 167 – 9.

55. Feng X, Degos V, Koch LG, Britton SL, Zhu Y, Vacas S, Terrando N, Nelson J, Su X, Maze M. Surgery results in exaggerated and persistent cognitive decline in a rat model of the Metabolic Syndrome. // *Anesthesiology.* 2013. T. 5. № 118. C. 1098 – 105.

56. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. // *J Am Coll Cardiol.* 2014. T. 64. C. 1929-49.

57. Francesco Nicolini. Stroke after Coronary Artery Bypass Grafting: Where do we Stand? // *Journal of Heart and Stroke.* 2017. C. 1-2

58. Frost EA. Differential diagnosis of delayed awakening from general anesthesia: A review. *Middle East J Anaesthesiol.* 2014. № 22. C. 537–48.

59. Furushima N, Egi M, Nakada Y, Ono D, Araki J. The association of intraoperative blood lactate concentrations with outcomes in adult cardiac surgery patients requiring cardiopulmonary bypass. // *Masui.* 2014. T. 63. C. 846–50.

60. Gojka Roglic. WHO Global report on diabetes: A summary. // *Int J Non-Commun Dis.* 2016. № 1. C. 3 – 8.
61. Grocott H.P., Tran T. Aortic atheroma and adverse cerebral outcome: risk, 217 diagnosis, and management options. // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010. T. 14. № 2. C. 86–94.
62. Gupta T, et al. TAVR use increasing in patients with aortic stenosis, prior CABG. // *Cardia/Vascular Intervention.* 2018. №10. C. 117 – 110.
63. Gustav Steinhoff. Reducing The Risk Of Stroke In Coronary Artery Bypass Graft Surgery. // *Cardiology Review.* 2018. T. 1. № 12. C. 35 – 41.
64. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, Galas FR. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013. T. 146. C. 455–60.
65. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Effect of beta-blockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. // *Br J Anaesth.* 2017. № 118. C. 111–21.
66. Harsh Sateesh Seth, Prashant Mishra, Jayant V. Khandekar, Chaitanya Raut, Chandan Kumar, Ray Mohapatra, Ganesh Kumar K. Ammannaya, Jaskaran Singh Saini, Vaibhav Shah. Relationship between High Red Cell Distribution Width and Systemic Inflammatory Response Syndrome after Extracorporeal Circulation. // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2017. № 4. C. 32.
67. 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. T. 30. № 1. C. 10–7.
68. Hogue C.W. и др. Risk factors for neurocognitive dysfunction after cardiac surgery 218 in postmenopausal women. // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. T. 86. № 2. C. 511–6.

69. Hori D. и др. Cerebral Autoregulation Monitoring with Ultrasound-Tagged NearInfrared Spectroscopy in Cardiac Surgery Patients // *Anesth. Analg.* 2015. Т. 121. № 5. С. 1187–1193.
70. Hori D, Yamaguchi A, Adachi H. Coronary Artery Bypass Surgery in End-Stage Renal Disease Patients. // *Ann Vasc Dis.* 2017. Т. 2. № 10. С. 79 –87.
71. Horwich P, Buth KJ, Légaré JF. New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for stroke and death following cardiac surgery. // *J Card Surg.* 2013. № 28. С. 8–13.
72. Ilkay AD, Yalçınkaya A, Özyalçın S. Distribution of Thoracic Aortic Calcifications in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. // *Aorta (Stamford).* 2017. Т. 5. № 5. С. 132 – 138.
73. Illuminati G, Ricco JB, Calì F, Pacilè MA, Miraldi F, Frati G, et al. 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. Т. 4. № 54. С. 993–999.
74. Jevtovic-Todorovic V, Absalom AR, Blomgren K, Brambrink A, Crosby G, Culley DJ, Fiskum G, Giffard RG, Herold KF, Loepke AW, Ma D, Orser BA, Planel E, Slikker W Jr, Soriano SG, Stratmann G, Vutskits L, Xie Z, Hemmings HC Jr. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. // *Br J Anaesth.* 2013. Т. 2. № 111. С. 143–51.
75. Jildenstal P, Rawal N, Hallén J, Berggren L, Jakobsson JG. Postoperative management in order to minimise postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: Results from a Swedish web-based survey. // *Ann Med Surg (Lond)* 2014. № 3. С. 100 – 107.
76. Joel M. Gore, MD Weimar C., et al. CABG in Patients with Carotid Disease: What Is the Best Operative Strategy? // *Journal Watch.* 2017. № 10. С. 57-51.

77. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. // *Ann Thorac Surg*. 2005. № 80. C. 1381–7.
78. Kellermann K., Jungwirth B. Avoiding stroke during cardiac surgery. // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2010. T. 14. № 2. C. 95–101.
79. Kelly D., Rothwell P. Does Chronic Kidney Disease Predict Stroke Risk Independent of Blood Pressure? A Systematic Review and Meta-Regression. // *Stroke*. 2019; 50:3085–3092. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025442>.
80. Khurram Saleem Khan, Ivan Hayes, Donal J Buggy. Pharmacology of anaesthetic agents II: inhalation anaesthetic agents. // *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2014. T. 14. № 3. C. 106 – 111.
81. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Kambara A, Matsubayashi K. Preoperative hemoglobin A1c predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012. T. 2. № 41. C. 102 – 107.
82. Klein Klouwenberg PMC, Zaal IJ, Spitoni C, David SY Ong, Arendina W van der Kooi, Marc JM Bonten, Arjen JC Slooter, Olaf L Cremer. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. // *BMJ*. 2014. № 24. C. 665 - 349.
83. Kotfis K., Szylińska A., Listewnik M., Strzelbicka M., Brykczyński M., Rotter I., and Żukowski M. Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥ 65 years) and very elderly (≥ 80 years) patients. // *Clin Interv Aging*. 2018. № 13. C. 1061–1070.
84. Kumpaitiene B, Svagzdiene M, Drigotiene I, Sirvinskas E, Sepetiene R, Zakelis R, Benetis R. Correlation among decreased regional cerebral oxygen saturation, blood levels of brain injury biomarkers, and cognitive disorder. // *J Int Med Res*. 2018. (Epub ahead of print).

85. 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.
86. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. // *Neth Heart J.* 2010. № 18. С. 598–602.
87. Mahmoudi M, Hill PC, Xue Z, Torguson R, Ali G, Boyce SW, et al. Patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis do not have a higher risk of stroke and mortality after coronary bypass surgery. // *Stroke.* 2011. Т. 10. № 42. С. 2801–2805.
- Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. // *Chest.* 2003. Т. 123. С. 1361–6.
88. Mário Augusto Cray da Costa, Maria Fernanda Gauer, Ricardo Zaneti Gomes and Marcelo Derbli Schafranski. // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015. Т. 3. № 30. С. 365–372.
90. Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E, Kahn RJ, Vincent JL. Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. // *Intensive Care Med.* 1996. № 22. С. 404–8.
91. Mark B. Detweiler. Postoperative Cognitive Dysfunction: What Anesthesiologists Know That Would Benefit Geriatric Specialists. // *J. Geriatric Medicine and Gerontology.* 2018. № 4. С. 239 – 246.
92. Mashour GA, Moore LE, Lele AV, Robicsek SA, Gelb AW. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery: consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care. // *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014. Т. 26. С. 273–285.
93. Mateja K. Jezovnik, Pavel Poredos , FESC. Treatment of carotid stenosis before coronary surgery. // *E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice.* 2009. Т. 7. № 31. С. 57 – 43.

94. McDonnell CO, Herron CC, Hurley JP, McCarthy JF, Nolke L, Redmond JM, et al. // Importance of strict patient selection criteria for combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting. *Surgeon*. 2012. Т. 4. № 10. С. 206–210.
95. Mehaffey JH, Hawkins RB, Byler M, Charles EJ, Fonner C, Kron I, Quader M, Speir A, Rich J, Ailawadi G. Cost of individual complications following coronary artery bypass grafting // *J. Thorac Cardiovasc Surg*. 2018. Т. 3. № 155. С. 875–882.
96. Mehta BK, Kamal H, McMurtray A, Shafie M, Li P. Effect of heparin on recanalization in acute stroke patients with intra-arterial thrombi. // *Neurol Int*. 2015. № 7. С. 5807.
97. Miura T, Sakamoto T, Kobayashi M, et al. Hemodilutional anemia impairs neurologic outcome after cardiopulmonary bypass in a piglet model. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007. № 133. С. 29–36.
98. Miyairi T. и др. Neurocognitive outcome after retrograde cerebral perfusion // *Ann. Thorac. Surg*. 2004. Т. 77. № 5. С. 1630–1634.
99. 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.
100. 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.
101. Nah H.W., Lee J.W., Chung C.H., Choo S.J., Kwon S.U., Kim J.S., Warach S., Kang D.W. New brain infarcts on magnetic resonance imaging after coronary artery bypass graft surgery: lesion patterns, mechanism, and predictors. // *Ann Neurol*. 2014. № 76. С. 347–355.
102. Navaratnarajah M., Rea R., Evans R., Gibson F., Antoniadis C., Keiralla A., Demosthenous M., Kassimis G., Krasopoulos G. Effect of glycaemic control on

complications following cardiac surgery: literature review. // J Cardiothorac Surg. 2018. № 13. C10-18.

103. Nayak-Rao S., Shenoy M.P. Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease...: How do we Approach and Manage it? 2017;27(3):167-171).

104. Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM and Bell PR. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002. № 23. C. 283–94.

105. Naylor AR, Brown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. Eur J. Vasc Endovasc Surg. //2011. T. 5. № 41. C. 607–624

106. Nicolini F. и др. Early neurological injury after cardiac surgery: insights from a single centre prospective study. // Acta Biomed. 2013. T. 84. № 1. C. 44–52.

107. 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. T. 27. № 3. C. 429–35.

108. Newman M.F. и др. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. // Lancet (London, England). 2006. T. 368. № 9536. C. 694–703.

109. Ozatik MA, Gol MK, Fansa I, Uncu H, Kucuker SA, Kucukaksu S et al. Risk factors for stroke following coronary artery bypass operations. // J Card Surg. 2005. № 20. C. 52–7.

110. Padmaja Durga. Neuronal apoptosis of the developing brain: Influence of anesthetics. // Indian Journal of Cerebral Palsy. 2016. T. 2. № 2. C. 71 – 78.

111. Palmerini T, Savini C, Eusanio M.Di. Risks of Stroke After Coronary Artery Bypass Graft - Recent Insights And Perspectives. // Interventional Cardiology Review. T. 9. № 2. C. 77 – 83.

112. Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM, Prager RL. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg.* 2014. № 97. C. 87–93.
113. 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. T. 2015. C. 370612.
114. Peretz DI, Scott HM, Duff J, Dossetor JB, MacLean LD, McGregor M. The significance of lacticacidemia in the shock syndrome. // *Ann N Y Acad Sci* 1015. №119. C. 1133–41.
115. Pieri M , Belletti A, Monaco F, PisanoA , Musu M, Dalessandro V, Monti G, Finco G, Zangrillo A, Landoni G. Outcome of cardiac surgery in patients with low preoperative ejection fraction. // *BMC Anesthesiol.* 2016. № 16. C. 1 – 97.
116. 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. T. 85. № 20. C. 1400–2.
117. Qin L, Crews FT. NADPH oxidase and reactive oxygen species contribute to alcohol-induced microglial activation and neurodegeneration. // *J Neuroinflammation.* 2012. C. 9 – 5.
118. Rajakaruna C, Rogers CA, Angelini GD, Ascione R. Risk factors for and economic implications of prolonged ventilation after cardiac surgery. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005. T. 7. C. 130 – 270.
119. Ranucci M, Carboni G, Cotza M, Bianchi P, Di Dedda U, Aloisio T, the Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Hemodilution on cardiopulmonary bypass as a determinant of early postoperative hyperlactatemia. // *PLoS One.* 2015. C. 10 – 39.

120. Raquel FP; Fabricio BF, Flávia CC; Gilmara Silveira da Silva; Alexandre Gonçalves de Sousa; Domingo MB. Independent predictors of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery. // *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012. C. 1 – 27.
121. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. // *N Engl J Med*. 2017. T. 376. C. 1407–18.
122. Raza S, Sabik JF, Ainkaran P, Blackstone EH, Coronary artery bypass grafting in diabetics: A growing health care cost crisis. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015. T. 2. № 150. C. 304 – 2.
123. Reddy SL, Grayson AD, Griffiths EM, Pullan DM, Rashid A. Logistic risk model for prolonged ventilation after adult cardiac surgery. // *Ann Thorac Surg*. 2007. T. 84. C. 528–36.
124. Richard S. D'Agostino, Jeffrey P. Jacobs, Vinay Badhwar, Felix G. Fernandez, Gaetano Paone, David W. Wormuth, David M. Shahian. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 Update on Outcomes and Quality. // *Ann Thorac Surg*. 2018. T. 105 (1). C. 15–23.
125. Rong Chen, Bruce Ovbiagele, Wuwei Feng, Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. // *Am J Med Sci*. 2016. T. 4. № 351. C380 – 386.
126. Roffi M, Ribichini F, Castriota F, Cremonesi A. Management of combined severe carotid and coronary artery disease. // *Curr Cardiol Rep*. 2012. T. 2. № 14. C. 125–134.
127. Rosso L. и др. Lung transplantation and posterior reversible encephalopathy syndrome: a case series. // *Transplant. Proc*. 2012. T. 44. № 7. C. 2022–5.
128. Royse CF, Andrews DT, Newman SN, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. // *Anaesthesia*. 2011. № 66. C. 455–64.

129. Shahian DM, O'Brien SM, Sheng S, Grover FL, Mayer JE, Jacobs JP, Weiss JM, DeLong E, Peterson ED, Weintraub WS, Grau-Sepulveda M V, Klein LW, Shaw RE, Garratt K, Moussa I, Shewan CM, Dangas GD, Edwards FH. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). // *Circulation* 2012. № 125. C. 1491 – 500.
130. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. // *BMJ*. 2015. № 8. C. 358 - 350.
131. Sanders RD, Jørgensen ME, Mashour GA. Perioperative stroke: a question of timing? // *Br J Anaesth*. 2015. № 115. C. 11–13.
132. Sang-Bae Ko, Perioperative stroke: pathophysiology and management. // *Korean J Anesthesiol*. 2018. T. 1. № 71. C. 3 – 11.
133. Santos A, Washington C, Rahbar R, Benckart D, Muluk S. Results of staged carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft in patients with severe carotid and coronary disease. // *Ann Vasc Surg*. 2012. T. 1. № 26. C. 102–106.
134. Satoko Noguchi, Junichi Saito, Eiji Hashiba, Tetsuya Kushikata and Kazuyoshi Hirota. Lactate level during cardiopulmonary bypass as a predictor of postoperative outcomes in adult patients undergoing cardiac surgery. // *JA Clinical Reports*. 2016. C. 39 – 2.
135. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, et al. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. // *Br J Anaesth*. 2011. № 106. C. 840–50.
136. Schricker T. и др. Intraoperative maintenance of normoglycemia with insulin and glucose preserves verbal learning after cardiac surgery. // *PLoS One*. 2014. T. 9. № 6. C. 99661.
137. Selim M. Perioperative stroke. // *N Engl J Med*. 2007. T. 356. C. 706–713.

138. Shen X, Dong Y, Xu Z, Wang H, Miao C, Soriano SG, Sun D, Baxter MG, Zhang Y, Xie Z. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment. // *Anesthesiology*. 2013 T. 3. № 118. C. 502 – 15.
139. Shinichiro Miyazaki, Kenji Yoshitani, Norikazu Miura, Tomoya Irie, Yuzuru Inatomi, Yoshihiko Ohnishi, Junjiro Kobayashi. Risk factors of stroke and delirium after off-pump coronary artery bypass surgery. // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2011. T. 3. №12. C. 379 – 383
140. Shoair OA, Grasso Li MP, Lahaye LA, Daniel R, Biddle CJ, Slattum PW. Incidence and risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major noncardiac surgery: A prospective study. // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015. T.1. № 31. C. 30-6.
141. Shroyer, A.L., Grover, F.L., Hattler, B., Collins, J.F., McDonald, G.O., Kozora, E., Lucke, J.C., Baltz, J.H., Novitzky, D. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. // *N Engl J Med*. 2009. № 361. C. 1827-1837
142. Silbert BS, Santamaria JD, O'Brien JL, Blyth CM, Kelly WJ, Molnar RR: Early extubation following coronary artery bypass surgery: A prospective randomized controlled trial. *Chest* 1998; 113:1481–8Silbert, BS Santamaria, JD O'Brien, JL Blyth, CM Kelly, WJ Molnar, RR
143. StoneG.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. T. 163. № 3. C. 522–9.
144. Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, Ross CS, Sellke FW, Likosky DS, Marrin CA, Helm RE Jr, Leavitt BJ, Morton JR, Charlesworth DC, Clough RA, Hernandez F, Frumiento C, Benak A, DioData C, O'Connor GT. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. // *Anesth Analg*. 2009. № 108. C. 1741–1746.

145. 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. C. 2040–6.
146. Székely A. и др. Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. T. 142. № 2. C. 430– 7. e1.
147. Trouillet JL, Combes A, Vaissier E, Luyt CE, Ouattara A, Pavie A, et al. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: outcome and predictors. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009. T. 138(4). C 948–53.
148. Tsai HJ, Chen CC, Chang KY. Patients and surgery-related factors that affect time to recovery of consciousness in adult patients undergoing elective cardiac surgery. // *J Chin Med Assoc.* 2011. № 74. C. 345–9.
149. Tsai LL, Jensen HA, Thourani VH. Intensive Glycemic control in cardiac surgery. // *Curr Diab Rep.* 2016. T. 4. № 16. C. 1 – 25.
150. Tullio Palmerini, Carlo Savini and Marco Di Eusanio. Risks of Stroke After Coronary Artery Bypass Graft – Recent Insights and Perspectives // *Interv Cardiol.* 2014. T.2. № 9. C. 77–83.
151. Ullhas Sudhakar Rao Misal, Suchita Annasaheb Joshi, Mudassir Mohd Shaikh. Delayed recovery from anesthesia: A postgraduate educational review. // *Anesth Essays Res.* 2016. T. 2. № 10. C. 164–172.
152. Valentim AM, Alves HC, Olsson IA, et al. The effects of depth of isoflurane anesthesia on the performance of mice in a simple spatial learning task. // *Am Assoc Lab Anim Sci.* 2008. № 47. C. 16–9.
153. van der Linden JA, Bergman P, Hadjinikolaou L, Lindblom D. Postoperative stroke in cardiac surgery is related to the location and extent of atherosclerotic disease in

the ascending aorta. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. T. 1. № 38. C. 131 – 5.

154. van Wermeeskerken GK, Lardenoye JW, Hill SE, Grocott HP, Phillips-Bute B, Smith PK, et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: part ii. neurologic outcome. // *Ann Thorac Surg*. 2000. № 69. C. 1077–83.

155. Vesna Jevtovic-Todorovic. General Anesthetics and Neurotoxicity: How much do we know? // *Anesthesiol Clin*. // 2016. T. 3. № 34. C. 439–451.

156. Vitek V, Cowley RA. Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. // *Ann Surg*. 1971. № 173. C. 308–13.

157. Vivek Sharma, Vivek Rao, Cedric Manlhiot, Audrey Boruvka, Stephen Femes, Marcin Wąsowicz, A derived and validated score to predict prolonged mechanical ventilation in patients undergoing cardiac surgery. // *January*. 2017. T. 1. C. 108 – 115

158. Vlisides P, Xie Z. Neurotoxicity of general anesthetics: An update. // *Curr Pharm Des*. 2012. T. 38. № 18. C. 6232 – 6240.

159. Walthall H, Robson D, Ray S. Do any preoperative variables have an effect on the timing of tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery? // *Heart Lung*. 2001. T. 30. C. 216–24.

160. Windecker S, Kolh P, et al. // *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 contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014. T. 35. C. 2541-619.

161. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, et al. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis. // *Circ Heart Fail*. 2017. T. 1. № 10. C. 39 – 15.

162. X Sun, J Lindsay, HM Lee, Peter C., HillPaul J. Silent brain injury after cardiac surgery: a review. Cognitive dysfunction and magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging findings. // *J Am Coll Cardiol*. T. 9. № 60. C. 791 – 797.
163. Yang C, Zhu B, Ding J, Wang ZG. Isoflurane anesthesia aggravates cognitive impairment in streptozotocin-induced diabetic rats. // *Int J Clin Exp Med*. 2014. T. 4. № 7. C. 903 – 10.
164. Yoon-sook Lee, Woon Young Kim, Ji Won Yoo, Hyun Don Jung, Too Jae Min. Correlation between regional tissue perfusion saturation and lactate level during cardiopulmonary bypass. // *Korean Journal of Anesthesiology* 2018. № 17. C. 43 – 32.
165. Yue T, Shanbin G, Ling M, Yuan W, Ying X, Ping Z. Sevoflurane aggregates cognitive dysfunction and hippocampal oxidative stress induced by β -amyloid in rats. // *Life Sci*. 2015. T. 15. № 143. C. 194 – 201.
166. Zhang X. и др. Perioperative hyperglycemia is associated with postoperative neurocognitive disorders after cardiac surgery. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2014. T. 10. C. 361–70.
167. Zou, Yi-Qing, Li, Xiao-Bao, Yang, Zhi-Xing, Zhou, Jing-Min, Wu, Yi-Nan, Zhao, Zhi-Hu, Liu, Xiang-Zhu, Hu, Chang-Li. Impact of inhalational anesthetics on postoperative cognitive function: Study protocol of a systematic review and meta-analysis. // *Medicine: January*. 2018. № 97. C. 316 – 1.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ОПИСАНИЕ ИНТЕРФЕЙСА И АЛГОРИТМА РАБОТЫ ПРОГРАММЫ

При запуске программа предлагает создать нового пациента, либо загрузить данные ранее сохраненного пациента.

При создании нового пациента предварительно нужно ввести ФИО, пол и дату рождения пациента. Далее программа выдает основное меню интерфейса, через которое осуществляется ввод данных отдельно и независимо по каждому периоду: предоперационному, интраоперационному и послеоперационному.

В любой момент времени работы в программе возможно сохранить текущие данные пациента, либо загрузить данные другого пациента. Также возможна настройка шкалы рисков, на основании которой программа выдает результат:

- Низкий риск возникновения ОНМК: по умолчанию значение риска от 0% до 30%
- Значительный риск возникновения ОНМК: по умолчанию значение риска от 31% до 60%
- Высокий риск возникновения ОНМК: по умолчанию значение риска от 61% и выше.

Пользователь может изменить граничные значения, по которым выдаются результаты.

Само значение риска рассчитывается по каждому периоду отдельно, в соответствии с заданным алгоритмом.

Предоперационный период

В предоперационном периоде пользователь должен ввести следующие факторы:

1. Ожирение – да/нет
2. ХБП I (хроническая болезнь почек I степени) – да/нет
3. ХСН N1 (хроническая сердечная недостаточность) – да/нет
4. ХСН N2B (хроническая сердечная недостаточность) – да/нет
5. Инфаркт миокарда – да/нет
6. Гипертоническая болезнь – да/нет
7. Сахарный диабет – да/нет
8. Патология вен н/к – да/нет
9. Патология ЖКТ (желудочно-кишечного тракта) – да/нет
10. ХОБЛ (Хроническая обструктивная болезнь легких) – да/нет
11. Сужение просвета сонных артерий – указывается значение в %.

Далее программа назначает каждому фактору определенное значение риска, величина которого зависит от выявленной автором в ходе исследования статистической значимости фактора. Фактор сужения просвета сонных артерий также в прямой пропорциональности зависит от степени сужения. Общий уровень риска складывается из значений риска по каждому фактору, далее идет оценка результата по шкале риска.

Интраоперационный период

В интраоперационном периоде пользователь должен ввести следующие факторы:

1. концентрация гемоглобина – в г/л
2. количество эритроцитов – $10^{12}/л$
3. уровень гематокрита – в %
4. парциальная концентрация PCO_2 – в мм рт.ст.

5. показатель лактата – в ммоль/л

6. время операции – в минутах

7. время анестезии – в минутах

Пользователю нужно ввести числовое значение фактора в указанных единицах.

Далее программа выполняет следующий расчет:

- для каждого фактора риска заранее определен весовой коэффициент, величина которого зависит от выявленной автором в ходе исследования статистической значимости фактора;

- для каждого фактора риска автором выявлено статистически значимое значение критического порога;

- если введенное значение для фактора не превышает критического значения, то риск по фактору приравнивается к 0;

- если введенное значение для фактора равно или превышает критическое значение, то риск по фактору рассчитывается как произведение весового коэффициента и отношения введенного значения к критическому значению ($K_{вес} * (знач/крит.знач.)$)

- далее общий уровень риска складывается из рассчитанных значений риска по каждому фактору, далее идет оценка результата по шкале риска.

Послеоперационный период

В послеоперационном периоде пользователь должен ввести следующие факторы:

1. гиперлактатемия – в ммоль/л

2. повышение уровня PCO_2 – в мм рт.ст.

3. время экстубации – в минутах.

Пользователю нужно ввести числовое значение фактора в указанных единицах.

Далее программа выполняет следующий расчет:

- для каждого фактора риска заранее определен весовой коэффициент, величина которого зависит от выявленной автором в ходе исследования статистической значимости фактора;
- для каждого фактора риска автором выявлено статистически значимое значение критического порога;
- если введенное значение для фактора не превышает критического значения, то риск по фактору приравнивается к 0;
- если введенное значение для фактора равно или превышает критическое значение, то риск по фактору рассчитывается как произведение весового коэффициента и отношения введенного значения к критическому значению ($K_{вес} * (знач/крит.знач.)$).
- далее общий уровень риска складывается из рассчитанных значений риска по каждому фактору, далее идет оценка результата по шкале риска.