

**МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ
НАЦИОНАЛНА КАРДИОЛОГИЧНА БОЛНИЦА**

**ПОСТОПЕРАТИВЕН ДЕЛИР СЛЕД КАРДИОХИРУРГИЧНА
ОПЕРАТИВНА ИНТЕРВЕНЦИЯ – ИЗСЛЕДВАНЕ НА
ПЕРИОПЕРАТИВНИТЕ РИСКОВИ ФАКТОРИ**

**АНАЛИЗ НА ВЗАИМОВРЪЗКАТА МЕЖДУ ДЪЛБОЧИНАТА
НА АНЕСТЕЗИЯ, МОНИТОРИРАНА ЧРЕЗ БИСПЕКТРАЛЕН
АНАЛИЗ НА МОЗЪЧНАТА АКТИВНОСТ И РАЗВИТИЕ НА
ПОСТОПЕРАТИВЕН ДЕЛИР**

АВТОРЕФЕРАТ

Д-Р БОРЯНА ПЛАМЕНОВА МАРТИНОВА

СОФИЯ, 2026

**МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ
НАЦИОНАЛНА КАРДИОЛОГИЧНА БОЛНИЦА – ЕАД, ГР. СОФИЯ**

**КЛИНИКА ПО СЪРДЕЧНО-СЪДОВА АНЕСТЕЗИЯ И
ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ**

**ПОСТОПЕРАТИВЕН ДЕЛИР СЛЕД КАРДИОХИРУРГИЧНА
ОПЕРАТИВНА ИНТЕРВЕНЦИЯ – ИЗСЛЕДВАНЕ НА
ПЕРИОПЕРАТИВНИТЕ РИСКОВИ ФАКТОРИ**

**АНАЛИЗ НА ВЗАИМОВРЪЗКАТА МЕЖДУ ДЪЛБОЧИНАТА НА
АНЕСТЕЗИЯ, МОНИТОРИРАНА ЧРЕЗ БИСПЕКТРАЛЕН АНАЛИЗ
НА МОЗЪЧНАТА АКТИВНОСТ И РАЗВИТИЕ НА
ПОСТОПЕРАТИВЕН ДЕЛИР**

Д-Р БОРЯНА ПЛАМЕНОВА МАРТИНОВА

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен
„Доктор”
по научна специалност 03.01.38 „Анестезиология и интензивно лечение”**

Научен ръководител: Доц. Д-р Любомир Бакаливанов, д.м.

СОФИЯ, 2026г.

Дисертационния труд е представен на 276 стандартни страници и е онагледен с 103 таблици и 61 фигури. Библиографията включва 342 литературни източници от които 6 на кирилица и 336 на латиница. Налично е несъответствие в номерирането на таблиците, фигурите и хипотезите в дисертационния труд и автореферата.

Изследванията, свързани с дисертационния труд, са извършени в клиника по сърдечно-съдова анестезия и интензивно лечение на МБАЛ Национална кардиологична болница, София. Дисертантът работи като лекар – анестезиолог-реаниматор в Клиника по сърдечно-съдова анестезия и интензивно лечение на МБАЛ Национална кардиологична болница, София. Дисертационният труд е обсъден и одобрен за публична официална защита на заседание на първичното научно звено от 03.08.2026г.

Съгласно „Правилника за условията и реда на придобиване на научните степени и заемане на академични длъжности“ в МБАЛ Национална кардиологична болница ЕАД, София и въз основа на заповед № 244/17.07.2026г. на изпълнителния директор е избрано научно жури в състав:

Членове:

Вътрешни членове:

1. проф. д-р Марио Станкев, дм – МБАЛ „НКБ“ ЕАД
2. проф. д-р Детелина Луканова, дм – МБАЛ „НКБ“ ЕАД

Външни членове:

3. проф. д-р Камелия Цветанова, дмн – УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен
4. проф. д-р Атанас Темелков, дмн – Медицински институт – МВР, София
5. доц. д-р Йорданка Ямакова, дм – УМБАЛ „Александровска“

Резервни членове:

1. доц. Наделин Николов, дм – МБАЛ „НКБ“ ЕАД
2. доц. Боряна Иванова – Събева, дм – МУ Варна

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 2026г. от ...ч. в залата на МБАЛ Национална кардиологична болница, гр. София, ул. „Коньовица“ 65.

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Научна и учебна работа и информационно осигуряване“ към МБАЛ Национална кардиологична болница ЕАД, София и са публикувани на интернет страницата на МБАЛ НКБ

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. Въведение.....	5
2. Цел и задачи на изследването.....	6
3. Материали и методи.....	7
4. Резултати.....	18
5. Дискусия.....	52
5.1.Анализ на предоперативните РФ за развитие на ПОД.....	53
5.2.Анализ на интраоперативни РФ за развитие на ПОД.....	54
5.3.Влияние на анестезията и дълбочината ѝ, измерени чрез BIS метод за развитие на ПОД.....	56
5.4.Анализ на постоперативните РФ за развитие на ПОД.....	57
5.5.Клинична концепция за превенция на ПОД при пациенти, подложени на сърдечна хирургия под ЕКК.....	58
6. Ограничения на изследването.....	62
7. Приноси на изследването.....	63
8. Изводи.....	64
9. Заключение.....	66
10. Списък на публикации и научни съобщения.....	67

Индекс на използваните съкращения:

АВ – Апаратна вентилация

АН – Артериално налягане

АХ - Артериална хипертония

ДА - Дълбочината на анестезията

ДЛП - Дислипидемия

ЕЕГ – Електроенцефалография

ЕКК – Екстракорпорално кръвообращение

ИБС - Ишемична болест на сърцето

КГА – Кръвно-газов анализ

ПЗ - Придружаващи заболявания

ПОД – Постоперативен делир

РФ – Рисков фактор

СОД – Следоперативен ден

BIS – Bispectral Index

CAM-ICU – Confusion Assesment Method for ICU

CPB – Cardio-pulmonary bypass

CRP – C-reactive protein

EMG – Electromyography

ICU - Intensive Care Unit

MAP – Mean Arterial Pressure Средно артериално налягане

PaCO₂ - Partial pressure of carbon dioxide парциално налягане на въглероден

PaO₂ - Partial Pressure of Oxygen пациално налягане на кислорода

RASS - Richmond Agitation-Sedation Scale)

SQI – Signal Quality Index

VAS - Visual Analogue Scale

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Постоперативният делир (ПОД) представлява едно от най-честите и клинично значими периперативни неврокогнитивни усложнения при възрастни пациенти, подложени на големи хирургични интервенции. Той се характеризира с остро нарушение на вниманието, съзнанието и когнитивните функции, протича с флукуиращ ход и е свързан със значително влошаване на ранните и дългосрочните резултати от хирургичното лечение. През последните години ПОД се разглежда не само като преходно психично разстройство, а като проявление на остра мозъчна дисфункция и важен показател за неблагоприятно периперативно протичане.

Развитието на сърдечната хирургия, усъвършенстването на анестезиологичните техники и интензивните грижи доведоха до значително разширяване на оперативните възможности при пациенти в напреднала възраст и с множество придружаващи заболявания. Наред с подобрената преживяемост обаче нарасна и честотата на следоперативните неврокогнитивни усложнения, като ПОД остава едно от най-честите и клинично значими сред тях. При кардиохирургичните пациенти честотата му е значително по-висока в сравнение с общата хирургична популация, което донякъде може да се обясни с особеностите на хирургичната интервенция, използването на екстракорпорално кръвообращение (ЕКК), системния възпалителен отговор, нарушенията в церебралната перфузия и комплексното периперативно лечение.

ПОД има мултифакторна етиология. В развитието му участват множество предразполагащи и преципитиращи рискови фактори (РФ), които взаимодействат помежду си и определят индивидуалната уязвимост на пациента. Част от тях са немодифицируеми, като възрастта, придружаващите заболявания (ПЗ) и когнитивният резерв, докато други могат да бъдат повлияни чрез оптимизиране на периперативните грижи. Това поставя акцент върху ранното идентифициране на пациентите с повишен риск и върху контрола на потенциално модифицируемите фактори с цел профилактика на делира.

Сред тях особено място заема дълбочината на анестезията (ДА). Съвременният електроенцефалографски (ЕЕГ) мониторинг чрез биспектрален индекс (BIS) позволява обективна оценка на хипнотичния компонент на общата анестезия и индивидуализирано титриране на анестетиците. По този начин се ограничава както рискът от повърхностна анестезия (будност по време на анестезия), така и прекомерното потискане на мозъчната активност, което се свързва с по-бавно възстановяване и повишена честота на неврокогнитивни усложнения.

Въпреки значителния интерес към проблема, литературните данни относно влиянието на ДА върху развитието на ПОД остават противоречиви. Докато редица проучвания показват, че BIS-насоченото титриране на анестетиците намалява честотата на делира и подобрява ранното следоперативно възстановяване, други не установяват самостоятелен ефект на този подход. Освен това повечето публикации анализират отделни РФ, без да оценяват комплексното взаимодействие между предоперативните, интраоперативните и постоперативните фактори при пациентите, подложени на сърдечна хирургия.

Това определя необходимостта от комплексно проучване, насочено към

идентифициране на РФ за развитие на ПОД и към оценка на ролята на ДА като потенциално модифицируем фактор. По-доброто познаване на тези механизми би позволило разработването на ефективни стратегии за профилактика, ранна диагностика и индивидуализирано периоперативно поведение.

Настоящият дисертационен труд има за цел да анализира предоперативните, интраоперативните и постоперативните рискови фактори за развитие на ПОД при пациенти над 65-годишна възраст, подложени на планова сърдечна хирургия с ЕКК, както и да оцени влиянието на различната ДА, мониторирана чрез BIS, върху честотата и клиничната изява на делира (хипоактивен или хиперактивен). Получените резултати имат практическа насоченост към оптимизиране на периоперативните грижи и разработване на стратегии за намаляване на честотата и неблагоприятните последици на постоперативния делир при кардиохирургичните пациенти.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

2.1. Цел на изследването:

Да се идентифицират предразполагащите и отключващи рискови фактори за постоперативен делир при кардиохирургичните пациенти, да се анализира взаимовръзката между дълбочината на анестезията и развитие на постоперативен делир и да се изгради клинична концепция за превенция на постоперативен делир при пациенти над 65 годишна възраст, подложени на сърдечна операция.

2.2. Задачи на изследването:

1. Да се анализират предоперативните, интраоперативните и следоперативните показатели за появата на постоперативен делир.
2. Да се установи дали различното ниво на анестезия (мониторирано чрез стойностите на BIS index) води до различна степен на проявление на постоперативен делир.
3. Да се определи дали поддържането на по-ниски прицелни стойности на BIS индекс води до нарастване честотата на постоперативен делир.
4. Да се установят протективни стойности на BIS индекс по отношение на развитие на ПОД при пациенти над 65 годишна възраст, подложени на сърдечна операция.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

3.1. Материали на изследването

Това е проспективно едноцентрово многопараметрично проучване на тема: Постоперативен делир след кардиохирургична оперативна интервенция – изследване на периперативните рискови фактори и анализ на взаимовръзката между дълбочината на анестезия, мониторирана чрез биспектрален анализ на мозъчната активност и развитие на постоперативен делир. Проучването е проведено в Национална кардиологична болница, гр. София, в Клиника по сърдечно-съдова анестезия и интензивно лечение в периода от юли 2019 година до януари 2023 година. То включва 120 пациенти на и над 65 годишна възраст – мъже и жени - с доказано сърдечно-съдово заболяване, налагащо планово отворено оперативно лечение с обща инхалационна анестезия в условия на ЕКК и хипотермия. При всички пациенти се изследва ДА, определена чрез неинвазивен BIS метод. Те са разделени на случаен принцип на две групи от 60 пациенти, при които се поддържат различни прицелни стойности на BIS index: група BIS 40 – с таргетен BIS индекс 40 (по-ниски препоръчителни стойности на BIS или по-дълбоко ниво на анестезия) и BIS 60 – с таргетен BIS индекс 60 (по-високи препоръчителни стойности на BIS или по-повърхностно ниво на анестезия). При всички пациенти е спазена добрата медицинска практика и етичен кодекс, както и морални задължения към пациента и е поддържано ниво на анестезия, подходящо и адекватно за извършаване на оперативната интервенция. Обект на изследването са пациентите, при които се е развил ПОД. Проучването е одобрено от етичната комисия на Национална кардиологична болница с протокол номер: № 4 съгласно заповед № 108/20.03.2020г. Всички пациенти са подробно запознати с целите и задачите на проучването, същността на проучването, както и всички ползи и евентуални рискове и са дали писмено информирано съгласие за включване в изследването. Протоколът, по който са събирани данните за изследването е приложен в глава Приложения.

Включващи критерии:

1. Възраст на и над > 65г.
2. Образование: =/> средно
3. EF на лява камера над >35%
4. Анамнеза за ИМИ повече от 5 години
5. Двустранни каротидни стенози под 60%

Изключващи критерии:

1. Възраст под 65г.
2. Анамнеза за деменция, депресия, употреба на бензодиазепини, транквилизатори и системна употреба на алкохол
3. Анамнеза за ИМИ преди по-малко от 5 години
4. EF на лява камера под 35%
5. Двустранни каротидни стенози над 60 %

При всички пациенти е проведена преданестезиологична визита, снемане на подробна анамнеза, касаеща и психоемоционалното състояние на пациента, както и приложение на SAM method. Пациентите са оценени по ASA, EUROScore II и са премедикирани с Хидроксизин хидрохлорид (Атаракс) в дозировка 1мг/кг тегло в двукратен прием: вечерта в 22:00 часа преди операцията (ранна премедикация) и в 06:00 часа в деня на операцията (късна премедикация). В клиниката е прието последният прием на бистри течности и вода преди операцията да е до 22 часа вечерта преди операцията, а последният прием на лека немазна храна да е в 18 часа преди операцията.

При постъпването в операционната зала след позиционирането на операционна маса, пациентът се мониторира – стандартен мониторинг, включващ пулсоксиметрия, ЕКГ монитроинг с две стандартни събирателни отвеждания II и V5, инвазивно артериално налягане (стандартно се канюлира а. radialis sin. с 20G артериокат), мониторинг на централно венозно налягане, капнография. Преди приложение на късна премедикация с опиоиден аналгетик с/без бензодиазепин се поставя електрод за BIS EEG мониторинг. Електродът се позиционира на главата на пациента, фронтално, спрямо указанията на производител, след щателно почистване на кожата със спиртен разтвор с цел по-добро фиксиране към кожата. В някои случаи е необходима и допълнителна фиксация. Използва се BIS XP електрод като се отчитат стойности на BIS index, SQI, EMG. Интраоперативните данни се записват в хартиен формат на специално разработени бланки, включващи необходимите данни за изготвяне на статистически анализ. На всички ключови етапи от операцията се записват стойностите на BIS index (близки до таргетните) и стойностите на инвазивното артериално налягане. Вписват се и предоперативни и постоперативни данни с цел разширен анализ на РФ за делир.

Разпределението на пациентите в група BIS – BIS40 или BIS 60 е на случаен принцип. Преди започване на проучването бяха подготвени и надписани запечатани бланки, съдържащи предварително дефинирани протоколи с таргетни BIS стойности 40 и 60 (разпределени по 60 бланки), които се използваха за рандомизирано разпределение на пациентите. Бланките бяха поставени в операционните зали и след изтегляне на бланка на случаен принцип, водещият анестезиолог разбираше какво е таргетното ниво за дълбочина на анестезия – BIS 40 или BIS 60.

Правилно поставяне на електрода:

Подготовка на челото: Почистване в областта на челото и слепоочието с тампон, напоен със спирт, чака се да изсъхне.

Електрод 1: Поставяне на този електрод в центъра на челото, приблизително на 5 см над носа.

Електрод 2: Поставяне на този електрод директно над веждата на пациента.

Електрод 3: Поставяне на този електрод на слепоочието, между външния ъгъл на окото и линията на косата.

Електрод 4: Поставяне на този електрод плоско върху външната половина на веждата.

Важни съображения:

Подготовка на кожата:

Правилната подготовка на кожата е от съществено значение за добър електрически контакт и точни показания.

Тип електрод:

BIS мониторингът използва еднократни, мокри гел електроди. Използваният в нашето проучване е BIS XP.

Алтернативни местоположения:

Въпреки че челото е стандартното място, някои проучвания изследват алтернативни места, като например супралабиалната област (над горната устна), но те не са толкова широко възприети.

Хирургична интервенция:

В случаите, когато фронталната област е компрометирана от операция или друг мониторинг, може да се наложи алтернативно поставяне или интерфейсни устройства.



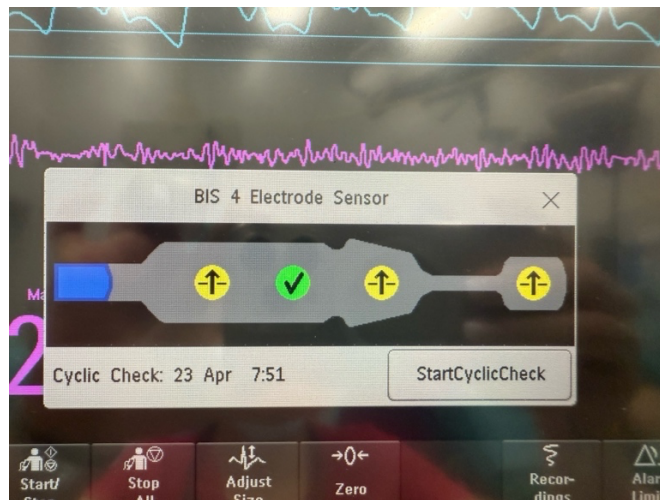
Фигура 1. Електрод за BIS XP



Фигура 2. Модул за BIS мониторинг за монитор Philips



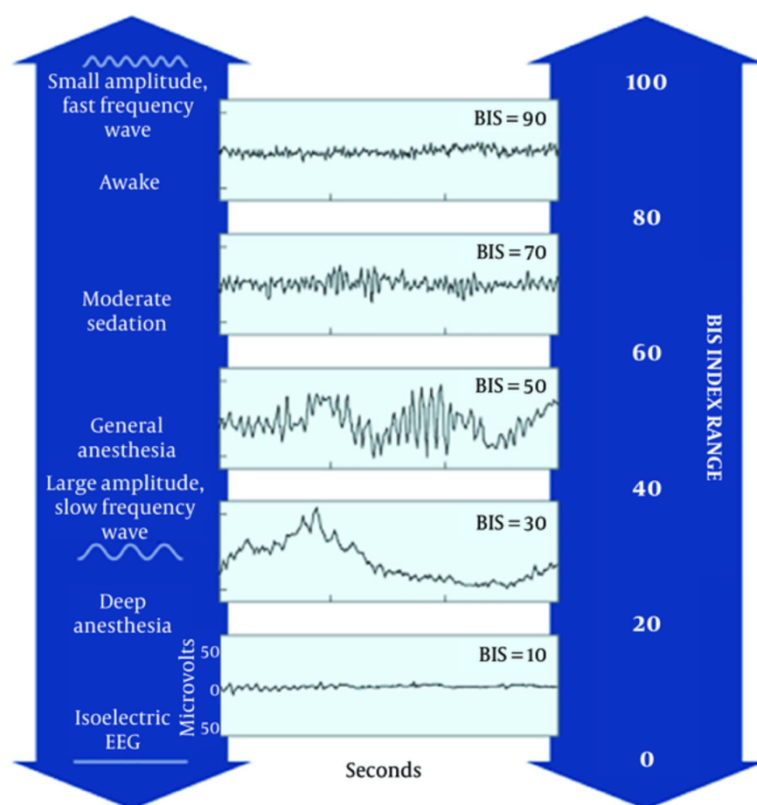
Фигура 3А. Стъпка 1 - Позициониране на електрод



Фигура 3Б. Стъпка 2 - Проверка за правилно позициониране на сензори (на монитора се сигнализира, че електродите, оцветени в жълто е необходимо да се препозиционират).



Фигура 3В. ЕЕГ/BIS мониторинг на анестезия



Фигура 4. Стойности на BIS index и EEG промени спрямо ниво на анестезия

3.1.2. Фактори, влияещи върху стойността на BIS

Церебралната исхемия от всякаква генеза може да доведе до намаляване на BIS, ако е достатъчно тежка, за да причини глобално забавяне или потискане на EEG. BIS може да предостави информация относно състоянието на кортикалната функция по време на хиповолемичен сърдечен арест. Фронталното позициониране на електрода за сензора, използван за BIS мониторинг, не открива надеждно епизоди на фокална исхемия, причинени от емболични събития.

Хипотермията ($<33^{\circ}\text{C}$) обикновено води до значително редуциране нивата на BIS, тъй като мозъчните процеси се забавят. Умерената или тежка хипотермия, използвана по време на CPB, причинява потискане на EEG и ниски стойности на BIS. BIS отразява синергичните ефекти на хипотермията и хипнотичните медикаменти. Затоплянето по време на сърдечна операция обикновено е свързано с бързо покачване на BIS, което е в съответствие с гореспоменатата корелация между BIS и церебралния метаболизъм.

Позицията с глава нагоре индуцира преходно понижение на стойностите на BIS, докато позицията с глава надолу е свързана с преходно увеличение на стойностите на BIS без каквато и да е хирургическа стимулация.

Хипогликемията – стойности на серумна глюкоза $4,0 \text{ mmol/l}$ причинява леко увеличение на нискочестотните δ и θ вълни в EEG. Това води до широко разпространено увеличение на δ и θ вълните и при ниво на кръвната захар от $3,0 \text{ mmol/l}$. С по-нататъшен спад в серумна глюкозата до $1,8 \text{ mmol/l}$, увеличението на δ и θ вълните и е свързано със значително намаляване на α вълните, модел, много подобен на този при обща анестезия.

BIS може да отрази тези ЕЕГ промени. Нивата на кръвната захар трябва да се считат за допринасящ фактор при интерпретацията на стойностите на BIS.

3.1.3. Същност на изследването:

Уводът в анестезия се извършва след преоксигенация и денитрогенация с подаване на 100% кислородна смес с лицева маска. Късна премедикация с опиоиден аналгетик – фентанил – 5-10 µg/kg и.в., при необходимост мидазолам 0,1 до 0,15mg/kg. и.в. Уводът се извършва с Пропофол 2-2,5mg/kg. и.в. или Етомидат – 0,8mg/kg. и.в. и деполяризиращ миорелаксant Сукцинилхолин (Листенон) в доза 1,5-2mg/kg. и.в. Осигуряването на дихателните пътища стандартно се извършва с оротрахеална интубация с еднопросветна ЕТТ с необходимия вътрешен диаметър, стандартно без използване на водач. След аускултаторно и капнографско потвърждение на успешна интубация и вентилация, протективна апаратна вентилация в режим на обдишване по обем VCV – volume control ventilation, Vte – 6-8ml/kg +/- PEEP. Дихателна смес от FiO₂ 0,6 – 0,8 и въздух, с цел end-tidal CO₂ EtCO₂ 32-35mmHg. Анестезия с инхалационен анестетик Севофлуран в обемни проценти 0,5 – 2,0 об. %, спрямо таргетното ниво на анестезия в двете групи пациенти с BIS index 40 или BIS index 60. След интубация се използва в болус дозировки дългодействащ недеполяризиращ миорелаксant – Пипекурониум бромид (Ардуан) и интермитентно се прилага Фентанил.

Интраоперативният мониторинг допълнително включва назофарингеална температура, уретрална температура, часова диуреза. Балон плаващ катетър в белодробната артерия бе поставян, съгласно протокол на клиниката. В случай на хипотония най-често дължаща се на системна вазодилатация, болусни дози Ефедрин 5-10mg. и.в. и норепинефрин със скорост 0,05 до 1 µg/kg/min са използвани с цел поддържане на средно артериално налягане MAP над 60 mmHg. Всички пациенти са подложени на планова оперативна интервенция чрез медианна стернотомия, последвана от перикардиотомия, канюлация на аортата, канюлация на дясно предсърдие/горна и долна куха вена (в зависимост от вида оперативна интервенция) и стартиране на ЕКК .

При пациентите се използва различен вид кардиоплегия – съвместно решение на екипа (оператор, анестезиолог, перфузионист с водеща роля на оператора). Методът на подаване на кардиоплегичен разтвор и скоростта на подаване се записват в протокол. Използва се стандартна CPB техника с мембранен оксигенатор, непулсиращ кръвоток и контрол на MAP.

В проучването оперативната интервенция е „разделена“ на 10 ключови етапа: влизане в операционна зала, увод в анестезия, стернотомия, канюлация на аортата, клампаж на аортата, начало на ЕКК, период на ЕКК, деклампаж на аортата, край на ЕКК, излизане от операционна зала. Стойностите на BIS се записват в бланката срещу всеки етап. Стойностите на артериалното налягане (АН) и MAP се записват на всеки пет минути в анестезиологичния лист. Стойностите на медикаментите и останалите хемодинамични показатели са налични също акуратно записани в анестезиологичния лист. Всички пациенти се извеждат в сърдечна реанимация под остатъчна анестезия, миорелаксация и аналгезия. Продължена е седацията за първите три до шест часа с Пропофол в доза 1 - 1,5mg/kg/ч. и.в. до адекватно физикално затопляне на пациента,

стабилизиране на хемодинамика, изключване на остра интраоперативна коронарна исхемия, провеждане на контролна ЕКГ, рентгенография на бял дроб и сърце, при необходимост ехокардиография и следене на ранна постоперативна кръвозагуба. Оценка на нивото на будност и объркване и степен на постоперативна болка се провежда на всеки шест часа от дежурен лекар в реанимация с помощта на CAM ICU method, RASS, VAS скала за оценка на болка. Медицинските сестри и болногледачи са преминали подробно разяснения на проучването и стриктно следят за промяна в психичния статус на пациента и сигнализират при съмнения за промяна в състоянието на пациента. Пациентите стандартно се обезболяват на осемчасов интервал с комбинация от нестероидно противовъзпалително средство и опиоиден аналгетик, при необходимост добавяне на трети медикамент с цел мултимодален контрол на болката.

На втори следоперативен ден в 06:00 часа освен стандартните лабораторни изследвания включващи пълна кръвна картина (ПКК), биохимични показатели (урей, креатинин, АСАТ, АЛАТ, албумин, общ белтък, глюкоза, креатин киназа, креатин киназа – МВ фракция, при необходимост високосензитивен тропонин I), артериален кръвно-газов анализ (КГА) се изследват и маркери на възпаление – С реактивен протеин (CRP), а при необходимост и хемокоагулация.

До края на престоя в реанимация оценка на нивото на съзнание и будност чрез регулярни прегледи и използване на RASS и CAM ICU метод се прави на всеки шест часа от дежурен лекар и всеки път при промяна в когнитивното състояние на пациента. Резултатите се записват в декурзус и в бланка, разработена за целта на проучването. Медицинските сестри въвеждат данни за физикалния статус на пациентите на всеки 12 часа в реанимационен лист.

Пациентите са проследени за клиника на делир до края на престоя им в интензивното звено и до 5 дни след извеждане в клиника по сърдечна хирургия.

При съмнение за наличие на делир или разгъната картина на делир, последният се установява чрез провеждане на двустъпковия протокол чрез RASS и CAM ICU method, регистрира се в медицинската документация и се започва лечение на делира.

3.1.4. CAM – ICU method

В медицинската литература са идентифицирани повече от 20 инструмента, използвани за диагностициране на делир. Установено е, че само пет от инструментите могат да бъдат препоръчани като инструменти за скрининг вместо златните стандартни дефиниции. CAM-ICU може да се проведе за по-малко от 1 минута, включително при невербални пациенти, модифициран е и валидиран при педиатрични, пациенти в спешни отделения и грижи, и е преведен на над 30 езика. CAM разполага с най-добрите доказателства за полезността си и обикновено може да бъде завършен за 5 минути или по-малко. Скалата CAM-ICU е разработена като адаптация на оригиналната CAM, за да се оцени обективно делирът в предимно невербална популация пациенти - тези на механична вентилация. Тя е инструмент за оценка в определен момент. CAM-ICU оценката включва четири диагностични характеристики: (1) внезапни промени/колебания в психичното състояние, (2) невнимание, (3) променено ниво на съзнание и (4) дезорганизирано мислене. Пациентът се счита за CAM-ICU позитивен

(т.е. с наличие на делир/ПОД, ако той/тя проявява и двете характеристики 1 и 2, плюс характеристика 3 или 4. На фигура 5 са представени стъпките за извършване на САМ – ICU метод. Оценката на делира трябва да се извършва регулярно, за да се получи най-добрата картина на психичното състояние на пациента. Оценката на ПОД може да се извърши от всеки здравен специалист, въпреки че най-често се извършва от реаниматор и трябва да бъде включена като част от стандартните грижи. Ролята на медицинските сестри в този процес е от критично значение, поради постоянния близък контакт и интеракцията им с пациента. Тъй като ключова характеристика на делира е флуктуацията, насоките препоръчват оценката на делира да се извършва поне един път на всяка смяна (напр. на всеки 8 или 12 часа) и всеки път, когато се отбележи промяна в психичното състояние на пациента. Резултатът от оценките на ПОД трябва да се запише в медицинските документи на пациента, за да може да се използва от членовете на мултидисциплинарния екип.

Оценката на ПОД е важен елемент от общата оценка на състоянието на съзнанието и се провежда на два етапа. Първата стъпка е да се оцени локалното състояние на съзнанието чрез скалата за агитация-седация на Ричмънд (Richmand Agitation Sedation Scale - RASS). (фигура 5) Следващата стъпка е да се оцени съдържанието на съзнанието (т.е. делира). В случаи на кома (напр. RASS –4, RASS–5) е невъзможна оценката на ПОД, защото пациентът не реагира на външни стимули. Комата дисквалифицира пациента от оценка за делир. Пациентът обаче може да бъде оценен за делир, ако има някаква реакция към вербална стимулация (напр. RASS –3 до +4). Когато е възможно да се получат поне зачатъци на смислени реакции (напр. всякаква реакция на глас), съдържанието на съзнанието трябва да се оцени и може да се оцени наличието на делир.

В клиниката, в която е проведено проучването нивото на възбуда/седация на пациента се определя с помощта на RASS. RASS първоначално е проектирана като инструмент за наблюдение на медикаментозна седация в интензивното отделение. RASS може обаче да се прилага и при пациенти, които не са фармакологично седарани като оценка на тяхното ниво на възбуда. RASS включва следните критерии, номерирани между -5 и +4 съответно: невъзбудим, дълбока седация, умерена седация, лека седация, сънлив, буден и спокоен, неспокоен, агитиран, силно агитиран и агресивен. Според RASS, делир-позитивните оценки могат да се прекласифицират като хипоактивни (RASS-3 до 0) или хиперактивни (RASS +1 до +4); следователно са идентифицирани три фенотипни характеристики на субекти с делир (хипоактивни, хиперактивни или смесени) в зависимост от това дали пациентът е проявил при последващите оценки само хипоактивни или хиперактивни характеристики или с редуване на двата профила.

Фигура 5. Стъпка 1 – Оценка на нивото на възбуда/седация Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Оценка:	Характеристика:	Описание:
+4	Войнствено настроен	Войнствено настроен, склонен към насилие, пряка опасност за екипа
+3	Силно ажитиран	Издърпва или премахва тръба/и или катетър/и; агресивен
+2	Ажитиран	Чести нецеленасочени движения, „бори“ се с вентилатора
+1	Неспокоен	Тревожен, нетърпелив, движенията не са агресивни
0	Буден и спокоен	Спонтанно обръща внимание на медицинския персонал
-1	Сънлив	Не е напълно буден, събужда се (отваряне на очите / зрителен контакт) при повикване (> 10 секунди)
-2	Лека седация	За кратко време се пробужда – зрителен контакт при повикване (<10 секунди)
-3	Умерена седация	Движение или отваряне на очите при повикване (но без зрителен контакт)

ПОВИКВАНЕ

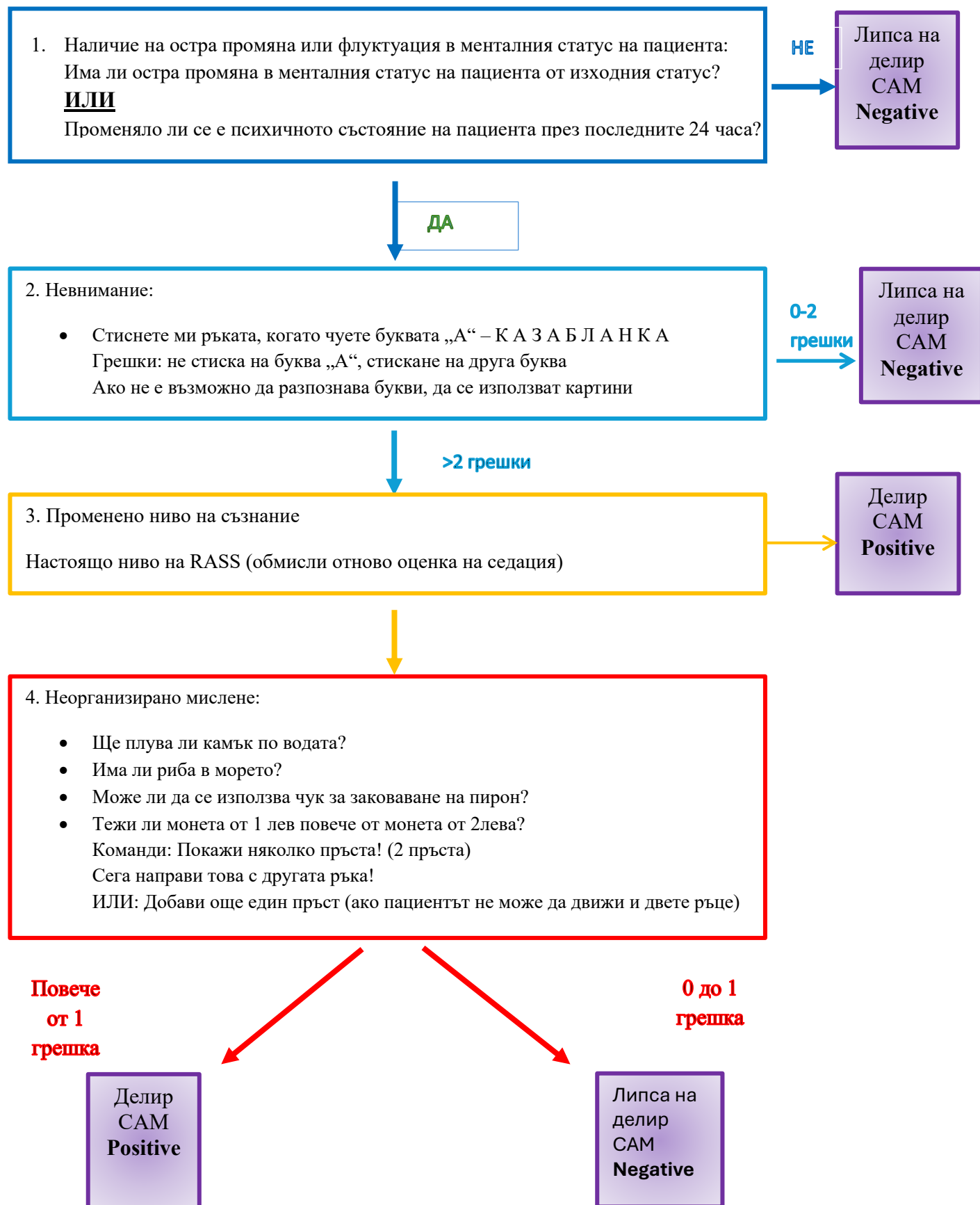
Ако RASS $\geq$ -3 продължете оценката с CAM-ICU (CAM-ICU позитивен или негативен)

-4	Дълбока седация	Липса на отговор при повикване, но наличие на движение или отваряне на очите при физическо стимулиране
-5	Не се събужда	Без отговор на гласова или физическа стимулация

ФИЗИЧЕСКИ
СТИМУЛ

Ако RASS е -4 или -5 СПРИ (пациентът е в безсъзнание), ПРОВЕРИ по-късно

Фигура 5. Стъпка 2 – Оценка на делир Confusion Assessment Method (CAM - ICU)



3.2.Методи на изследването:

Документален метод: разглеждане на медицинска документация на пациента (настояща и свързана с предишни заболявания и хоспитализации, ако е налична такава).

Клинични методи: физикален и психичен статус – оценен предоперативно по време на предоперативна анестезиологична консултация и постоперативно на всеки шест часа и по-често при необходимост.

Лабораторни методи: стандартни лабораторни изследвания при прием в НКБ и клиника по сърдечна хирургия предоперативно, и регулярни лабораторни изследвания в сърдечна реанимация, в допълнение към тях на сутринта на втори следоперативен ден изследване на стойностите на CRP. Лабораторните резултати са анализирани спрямо референтните стойности на Клинична лаборатория в НКБ.

Статистически методи:

Настоящото емпирично изследване се базира на приложението на следните статистически методи:

1. **Вариационен анализ** на основните характеристики (параметри) на честотните разпределения на разглежданите величини.
2. **Independent Samples T-test** за проверка на статистически хипотези относно сравняване на средни стойности на две независими групи;
3. **Chi Square анализ** за проверка на статистически хипотези при **двумерни честотни разпределения**;
4. **ANOVA Test** за проверка на статистически хипотези.

Данните са записани и обработени във формата на статистическия пакет SPSS22/2022г.

4. РЕЗУЛТАТИ

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПОКАЗАТЕЛИТЕ ЗА ПОЯВАТА НА ПОСТОПЕРАТИВЕН ДЕЛИР

Обект на проучването са пациентите с клиника на ПОД в ранния следоперативен период след сърдечна оперативна интервенция в условия на балансирана обща интубационна анестезия под ЕКК. Проучването е „разделено“ на две направления: първо – изследване на периоперативните РФ при кардиохирургичните пациенти над 65 – годишна възраст, второ – анализ на взаимовръзката между ДА, мониторирана чрез биспектрален метод и развитие на ПОД. РФ са разделени спрямо периода, в който оказват или биха могли да окажат влияние върху развитието на ПОД – предоперативни РФ, интраоперативни РФ и постоперативни РФ. Множество проучвания са налични в световната база данни (Scopus, Web of Science), анализиращи РФ за развитие на ПОД. Анестезиологичните техники във всяка хирургия се отличава със своите специфики. В

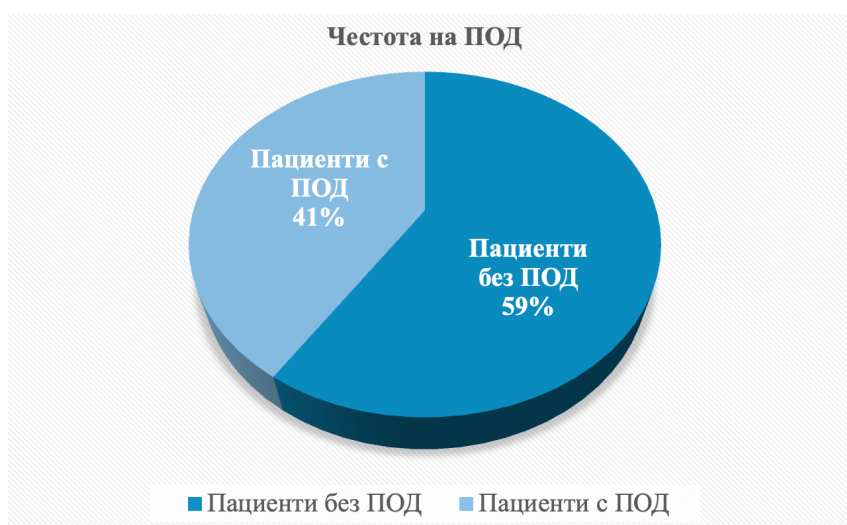
същността си анестезията се влияе от същия континуум от фактори – предоперативни, интраоперативни и постоперативни.

Направен е сравнителен анализ между пациентите без и с делир, на базата на което можем да се изведе в резултати кои са РФ специфични за този контингент пациенти. В анализа се потвърди, че развитието на ПОД се дължи на разнообразни фактори. Разглеждайки РФ за развитие на ПОД генерална разлика в хирургията и анестезията са свързани с ЕКК. Голяма част от постоперативните усложнения се „обясняват“ или „приписват“ без статистическа доказателственост на твърденията за ЕКК. Оттам като изследовател възникна въпросът: „Кое е водещото за развитие на ПОД при пациентите в този вид хирургия: анестезията или особеностите, свързани с ЕКК?“.

4.1. Честота на ПОД сред изследваната популация пациенти

Резултатите показват, че от общо 120 пациенти 49 (40,8%) са с проявление на ПОД, а останалите 71 (59.2%) нямат проявление на ПОД.

Честотата на ПОД варира в медицинската литература и сред различните популации пациенти. В проучването се потвърждава, че честотата на ПОД сред кардиохирургичните пациенти е висока. Липсата на унифициран метод за диагностика на ПОД допълнително затруднява оценката и точното определяне на честотата на ПОД. В настоящето проучване честота на развитие на ПОД (хиперактивен и хипоактивен делир) е 40,8% (49 пациенти от изследваните 120). Високата честота на ПОД е в съответствие с литературните данни: покачването на възрастта на пациентите, коморбидността им, сложността на оперативната интервенция водят до повишаване честотата на ПОД. Резултатът може да се обясни и с целенасоченото търсене и идентифициране на ПОД, особено хипоактивен фенотип на делир, който често остава „скрит“ сред пациентите в постоперативния период, както и с по-малкия брой изследвани пациенти (120).



Фиг 6. Разпределение на пациентите с и без ПОД

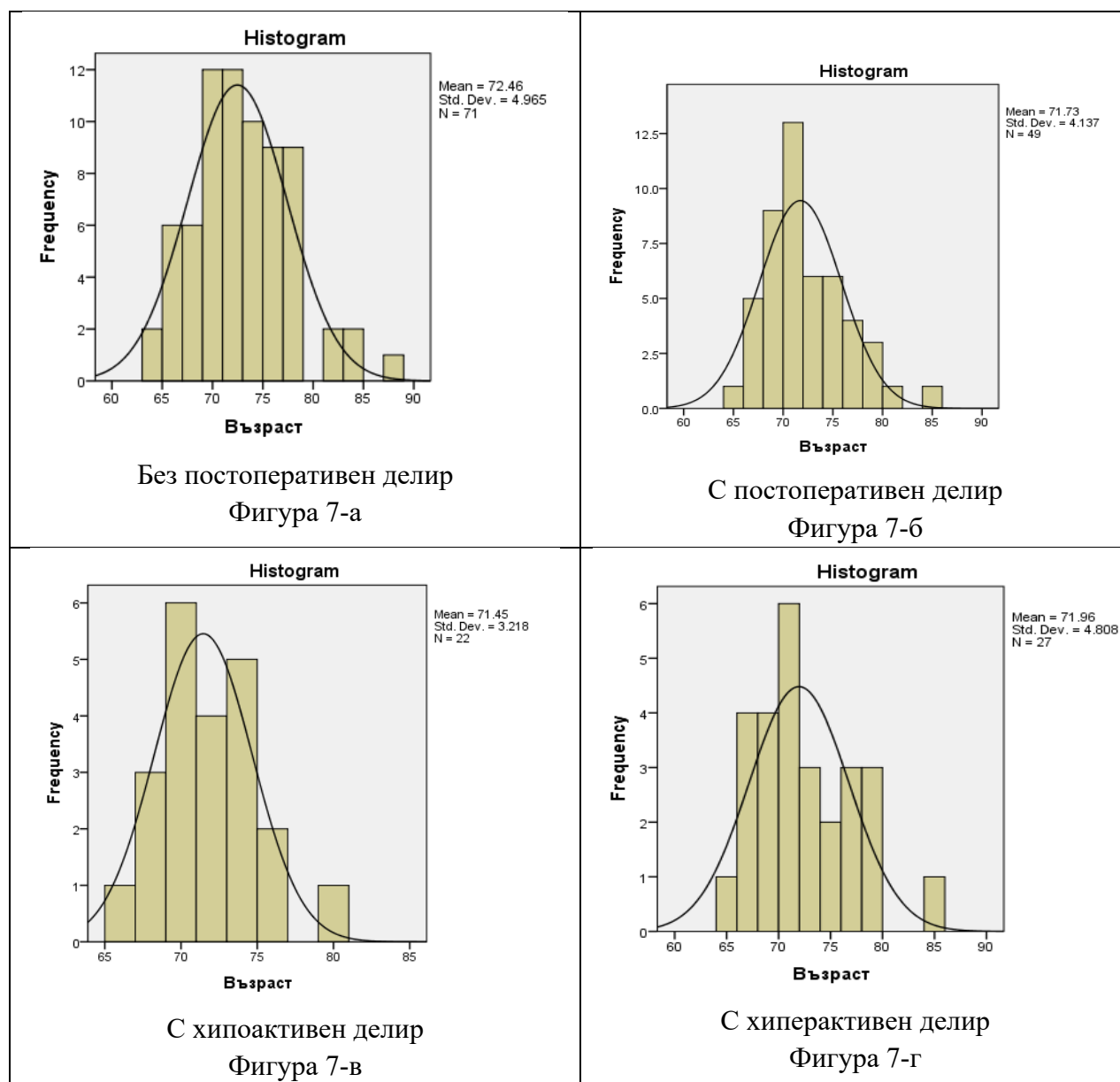
4.2. Изследване влиянието на предоперативните показатели за появата на ПОД

Профил на пациентите

4.2.1. Разпределение по възраст и проява на ПОД

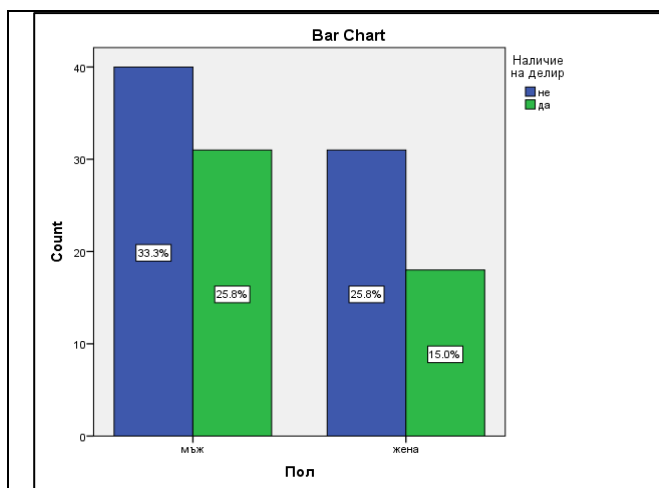
Изследването обхваща пациенти в напреднала възраст от 65 до 88 години. Средната възраст на пациентите без ПОД е 72.46 г. със стандартно отклонение 4,97 г. За пациентите с ПОД възрастта варира от 65 до 84 г., като средната възраст е 71,73 г. със стандартно отклонение 4.14 г. При пациентите с хипоактивен делир средната възраст възлиза на 71.45 г. при стандартно отклонение 3.22 г., а при тези с хиперактивен делир е 71,96 г. при стандартно отклонение 4.81 г. Като се има предвид напредналата възраст на всички изследвани пациенти би могло да се предположи, че **възрастта се явява РФ за развитието на делир**, особено възрастта над 65 годишна възраст.

Фигури 7-а, 7-б, 7-в и 7-г показват тези четири разпределения по възраст и ПОД.

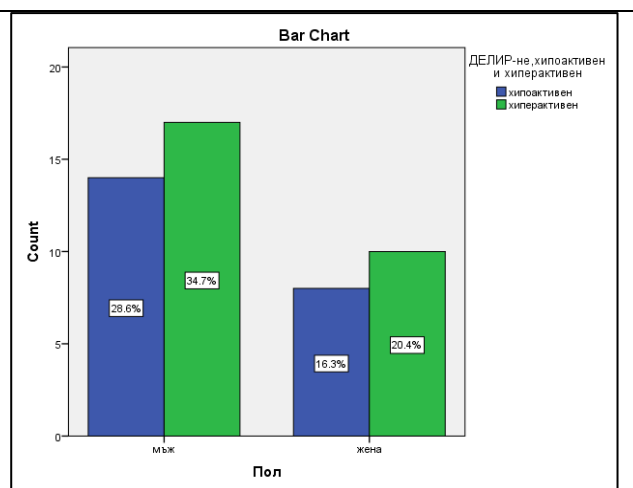


Фиг. 7 Разпределение по пол и проявление на ПОД

Емпиричното изследване обхваща 120 пациенти, от които 71 (59,2%) са мъже, а 49 (40,8%) – жени. От тях 49 пациенти (40,8%) са с проявление на ПОД, а при останалите 71 пациента (59,2%) няма установен ПОД. Резултатите показват, че **ПОД се среща по-често при мъжете от колкото при жените** – в случая с ПОД са 31 (25,8%) мъже и 18 (15,0%) жени. В групата на пациентите с установен ПОД 22-ма (44.9% от тази група) са с проявление на хипоактивен делир. От тях 14 са мъже, а 8 са жени. С проявление на хиперактивен делир са 27 пациенти (55.1% от тази група). От тях 17 са мъже, а 10 – жени.



Фигура 8-а. Разпределение на пациентите по пол и наличие на ПОД

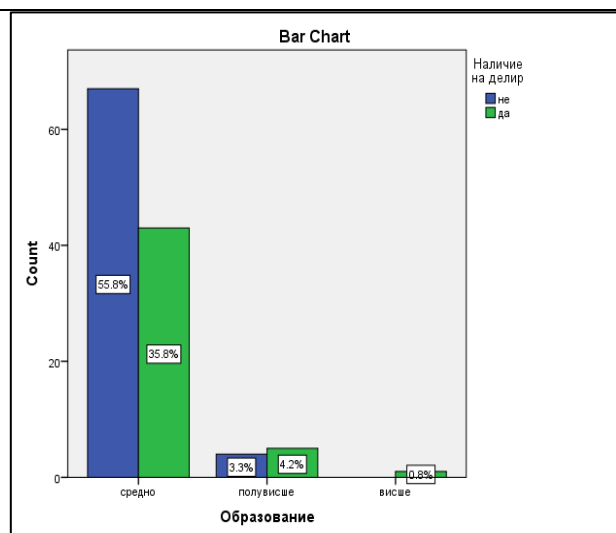


Фигура 8-б. Разпределение на пациентите по пол и вид ПОД

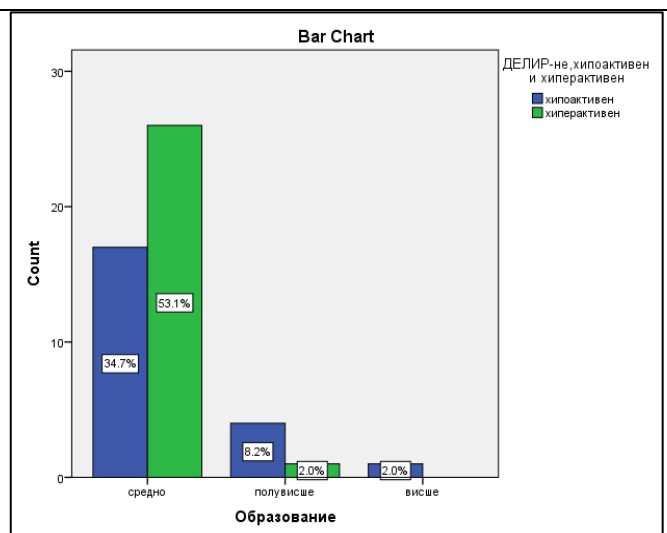
Фигура 8. Разпределение на пациентите по пол и ПОД

4.2.2. Разпределение на пациентите по степен на образование и проява на ПОД

Един от включващите критерии за провеждане на изследването е пациентите да имат средно образование (завършен 12 клас според българското законодателство) с оглед разбиране целта на изследването и получаване на информирано съгласие за провеждането му. Затова са разгледани следните три степени на образование: средно, полувисше и висше образование. Фигура 9 показва, че преобладаващата част от 110 пациенти с относителен дял 91,7% са със средно образование. Само 9 (7,5%) са с полувисши образование и 1 с висше образование.



Фигура 9-а. Разпределение на пациентите по степени на образование и наличие на ПОД



Фигура 9-б. Разпределение на пациентите по степени на образование и вид ПОД

Фигура 9. Разпределение на пациентите по степени на образование и ПОД

В групата на пациентите с установен ПОД 22-ма (44.9% от тази група) са с проявление на хипоактивен делир. От тях 17 са със средно образование, 4 – с полувисше и 1 – с висше образование. С проявления на хиперактивен делир са 27 пациенти (55.1% от тази група). От тях 26 са със средно образование и 1 – с полувисше образование. По-голямата част от изследваните пациенти са със средно образование, затова не може да се от диференцира степента на образование като рисков фактор за развитие на ПОД, но прави впечатление, че всички пациенти, които са с по-висока степен на образование (полувисше и висше) развиват ПОД с преобладаваща честота на хипоактивен делир.

4.2.3. Разпределение на пациентите относно наличието на ИБС и клапен порок и ПОД

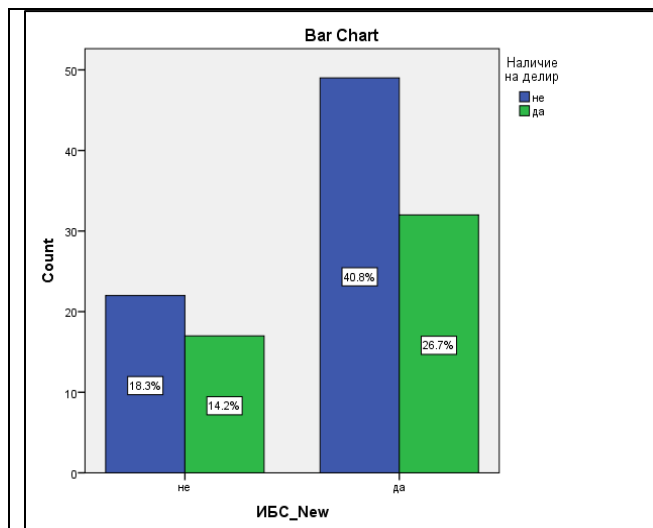
Изследва се наличието на ПОД при пациенти със сърдечна патология. Показателите, които се разглеждат са: артериална хипертония (АХ); дислипидемия (ДЛП); исхемична болест на сърцето (ИБС); клапен порок.

Разпределение на пациентите с ИБС и ПОД

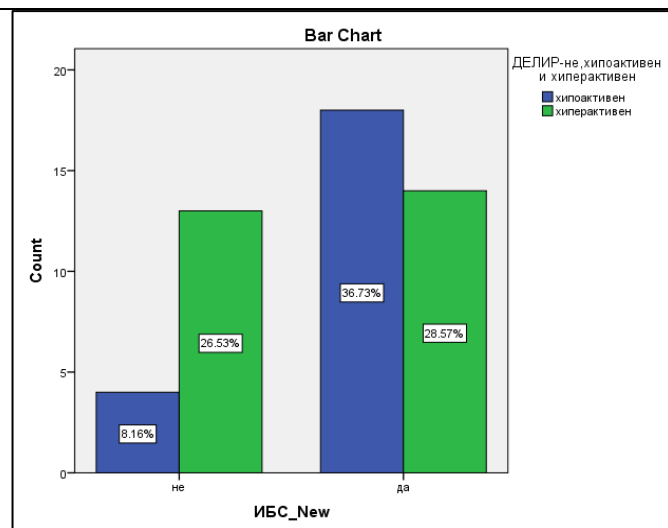
ИБС се среща при 81 пациенти с общ относителен дял 67.5%. От тях 49 (40.8%) са без делир, а 32-ма (26.7%) са с ПОД. В групата с ПОД 18 (36,7%) пациенти са с хипоактивен делир, а 14 (28,6%) са с хиперактивен делир.

Следващите две таблици показват относителните дялове на това разпределение на пациентите с ПОД.

От 49 пациенти с ПОД 17 (34.7%) са без ИБС, 6 (12.2%) са с едноклонова КБ, 4(3,3%) са с двуклонова КБ, 13 (26.5%) с триклонова КБ, 8 (16.3%) – с многоклонова КБ, 1 със стволова стеноза и 4 (8.2%) - са пациенти след ОРСАВ. Следователно колкото повече коронарни артерии са ангажирани в процеса на ИБС, толкова повече нараства честотата на ПОД. Триклоновата КБ може да се отграничи като РФ за развитие на ПОД.



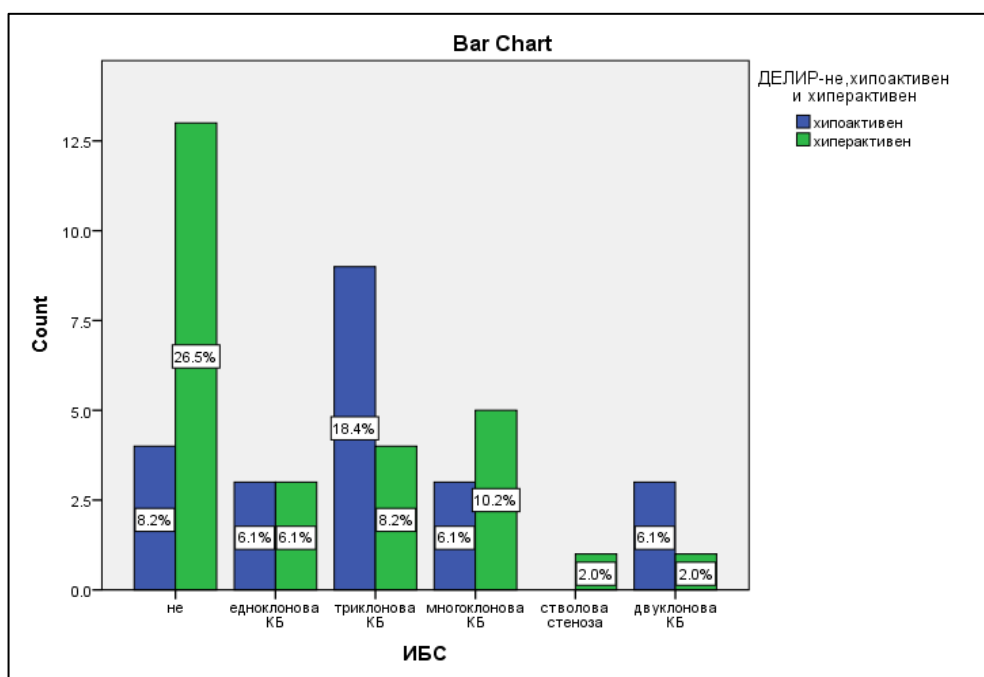
Фигура 10-а. Разпределение на пациентите по ИБС и наличие на ПОД



Фигура 10-б. Разпределение на пациентите по ИБС и вид ПОД

Фигура 10. Разпределение на пациентите по ИБС и ПОД

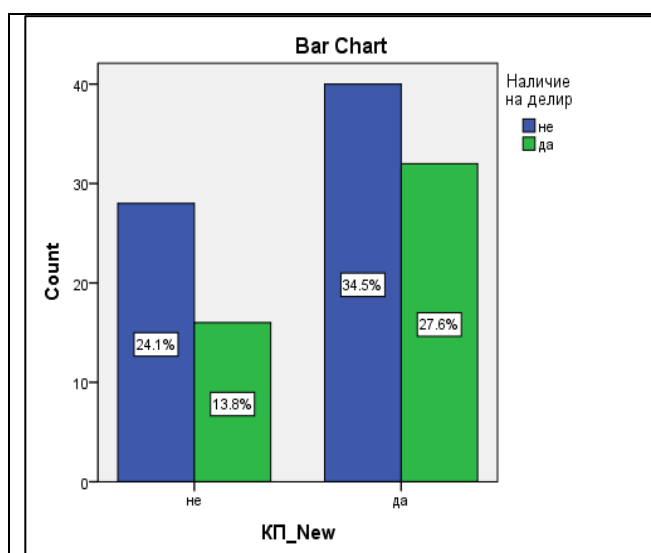
Повече от половината от пациентите с триклонова КБ са с хипоактивен делир – 18,4%, спрямо пациентите с триклонова КБ и развитие на клиника на хиперактивен делир – 8,2%.



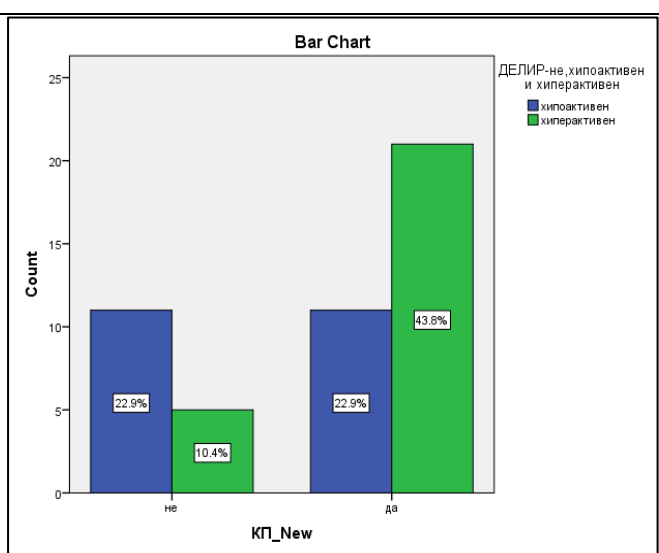
Фигура 11. Разпределение на пациентите по вид ИБС и вид ПОД.

Разпределение на пациентите по вид клапен порок и ПОД

От 48 пациенти с ПОД с клапен порок са 32-ма (27.6%). От тях с хипоактивен делир са 11 пациенти, а с хиперактивен делир - 21. Прави впечатление, че при пациентите с клиника на ПОД почти двойно повече са пациентите с клиника на хиперактивен делир.



Фигура 12-а. Разпределение на пациентите по клапанен порок и наличие на ПОД



Фигура 12-б. Разпределение на пациентите по клапанен порок и вид ПОД

Фигура 12. Разпределение в относителни дялове относно наличието на клапен порок и ПОД.

Прилагайки Chi-Square Test е установено, че съществува **зависимост между наличието на клапния порок и вида постоперативен делир**. Основание за това заключение дава характеристиката Pearson Chi-Square = 5.077, чието равнище на значимост Asymp. Sig. (2-sided) = 0.024 < α = 0.05. **Установена е умерена корелационна зависимост между клапния порок и вида ПОД** с коефициент Cramer's V = 0.325 > 0.3.

Резултатите показват, че делир се развива по-често при пациенти с високостепенна митрална регургитация – 11 (9.3%), от които преобладават пациентите с хиперактивен делир – 8 (6,8%), следвани от пациентите с високостепенна аортна стеноза – 8 (6.7%), в чиято група отново преобладава клиниката на хиперактивен делир 5 (4,2%), както и тяхната комбинация – при 4 пациенти (3.4%) с високостепенна митрална регургитация и високостепенна аортна стеноза, при които половината от пациентите са с клиника на хипоактивен делир, а другата половина са с клиника на хиперактивен делир.

Вид клапен порок	хипоактивен	хиперактивен	Общо
не	11 (9.3%)	5 (4.2%)	16 (13.5%)
високостепенна аортна стеноза	3 (2.5%)	5 (4.2%)	8 (6.7%)
високостепенна митрална регургитация	3 (2.5%)	8 (6.8%)	11 (9.3%)
високостепенна митрална регургитация, високостепенна аортна стеноза	2 (1.7%)	2 (1.7%)	4 (3.4%)
високостепенна митрална регургитация, умерена аортна регургитация	0 (0.0%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)
тромбоза на митрална клапанна протеза	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
високостепенна аортна регургитация, аневризма на абдоминална аорта	1 (0.8%)	2 (1.7%)	3 (2.5%)
тромбоза на аортна клапна протеза	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
високостепенна митрална стеноза, високостепенна аортна регургитация	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Общо	22 (22.0%)	26 (22.0%)	48 (44.0%)

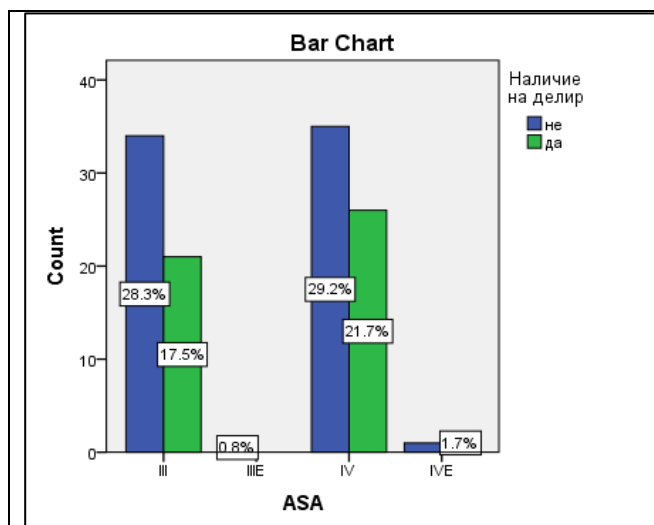
Таблица 1. Разпределение на пациентите по вид клапен порок и ПОД

От придружаващата патология, имаща значение за развитите на ПОД в изследваната популация пациенти, се откроява: ИБС. Преобладаващите пациенти с ПОД са с триклонова коронарна болест. В научния труд се доказва, че съществува зависимост между наличието на клапен порок и вида ПОД. Установена е умерена корелационна зависимост между клапния порок и вида ПОД. Следователно наличието на клапен порок е предразполагащ РФ за ПОД. Делир се развива по-често при пациенти с високостепенна митрална регургитация с по-често проявление на хиперактивен делир, следвани от пациентите с високостепенна аортна стеноза – отново с по-честа клиника на хиперактивен делир, както и комбинацията им, при която половината от пациентите са с клиника на хипоактивен делир, а другата половина са с клиника на хиперактивен делир. Това може да се обясни с повишения риск от ритъмно-проводни нарушения при клапна патология.

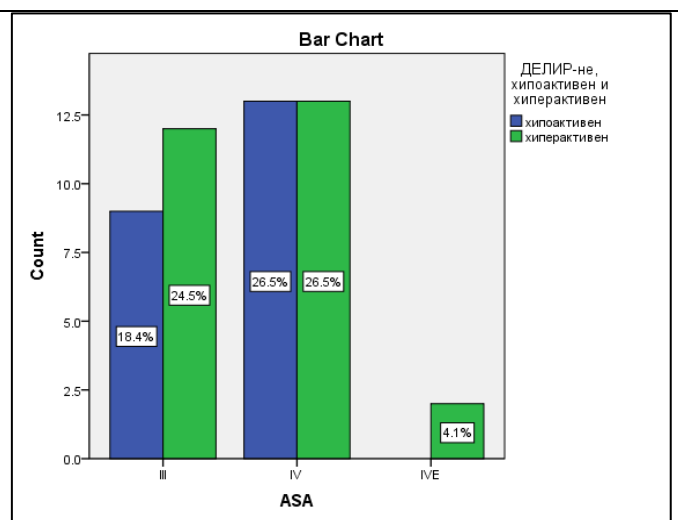
4.2.4. Оценка на риска по ASA, EUROSCORE II и връзката с ПОД

Пациентите, подложени на сърдечна операция се оценяват на база на основното си заболяване като III и IV клас по ASA. Прави впечатление, че нарастването на оценката по ASA увеличава и броя на пациенти с ПОД – 28 (33,4%), от които 26,5% са с

хипоактивен делир, а 30,6% са с хиперактивен делир. Покачването на оценката по ASA води до покачване в честотата на пациенти с хиперактивен делир.



Фигура 13-а. Оценка на риска без и с ПОД



Фигура 13-б. Оценка на риска според вида на ПОД

Фигура 13 – Разпределение на пациентите спрямо оценка по ASA и ПОД

Сравнителен анализ и оценка на EUROSCORE II за пациентите без ПОД, с хипоактивен делир и с хиперактивен делир

При хиперактивния делир се наблюдава най-голяма средна стойност на Euroscore II (%) в размер на 7.9985, докато при пациентите без делир този коефициент възлиза на 5.2827, а при тези с хипоактивен делир е 5.8736. Наблюдава се прогресивно повишаване на средните стойности на EuroSCORE II от групата без делир (5.28%) към тази с хипоактивен делир (5.87%), като най-високи стойности се наблюдават при пациентите с хиперактивен делир (8.00%). ANOVA test показва обаче, че тези разлики не са статистически значими. Пациентите с хиперактивен ПОД показват най-висока средна стойност на EuroSCORE II и най-голяма дисперсия, докато пациентите без делир имат по-ниски рискови профили. Това може да предполага връзка между по-високата предоперативна тежест и риска от развитие на делир. Пациентите с кардиологично заболяване, налагащо оперативно лечение се оценяват в по-голямата част от случаите с ASA над III. Приема се, че високата оценка по ASA за предразполагащ РФ за ПОД в кардиохирургичната популация пациенти.

EuroSCORE II е прогностичен инструмент за предоперативна оценка на риска от смърт при сърдечна хирургия. Неговата роля като индикатор за цялостна предоперативна тежест и физиологичен резерв го прави подходящ за изследване във връзка с развитието на постоперативни усложнения, включително делир.

Направен е сравнителен анализ и оценка на EUROSCORE II за пациентите без ПОД, с хипоактивен делир и с хиперактивен делир. Не се доказва статистически значима разлика в стойностите на оценката на риска по EUROSCORE II точкова система. Необходими са повече RCT с цел оценка на риска от делир и EUROSCORE II.

Прави впечатление, че пациентите с хиперактивен ПОД показват най-висока

средна стойност на EuroSCORE II и най-голяма дисперсия, докато пациентите без делир имат по-ниски рискови профили. Това предполага връзка между по-високата предоперативна тежест и риска от развитие на делир. Литературните данни потвърждават EuroSCORE II като прогностичен маркер не само за смъртност, но и за когнитивни усложнения. Публикувани изследвания демонстрират повишен риск от делир при повишен EuroSCORE II.

4.3. Изследване влиянието на интраоперативните показатели за появата на ПОД

4.3.1. Вид оперативна интервенция и ПОД

Таблица 2. Разпределение по вид оперативна интервенция

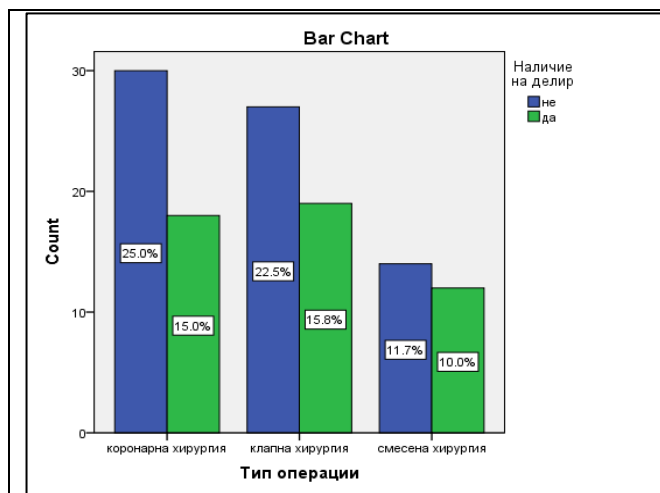
	Без делир 1	С постоперативен делир 2	Общо 1+2	С хипоактивен Делир 3	С хиперактивен Делир 4	Общо с постоперативен делир 3+4
Коронарна хирургия	30 (25.0%)	18 (15.0%)	48 (40.0%)	12 (24.5%)	6 (12.2%)	18 (36.7%)
Клапна хирургия	27 (22.5%)	19 (15.8%)	46 (38.3%)	6 (12.2%)	13 (26.5%)	19 (38.8%)
Комбинирана хирургия	14 (11.7%)	12 (10.0%)	26 (21.7%)	4 (8.2%)	8 (16.3%)	12 (24.5%)
Общо	71 (59.2%)	49 (40.8%)	120 (100.0%)	22 (44.9%)	27 (55.1%)	49 (100.0%)

От пациентите с клиника на ПОД най-висок процент се среща сред пациентите, подложени на клапна хирургия – 19 пациенти (15,8%), следвани от пациенти, подложени на байпас/коронарна хирургия – 18 пациенти – 15%, на последно място се нареждат пациентите с комбинирана оперативна интервенция – 12 пациенти – 10% от изследваната популация пациенти.

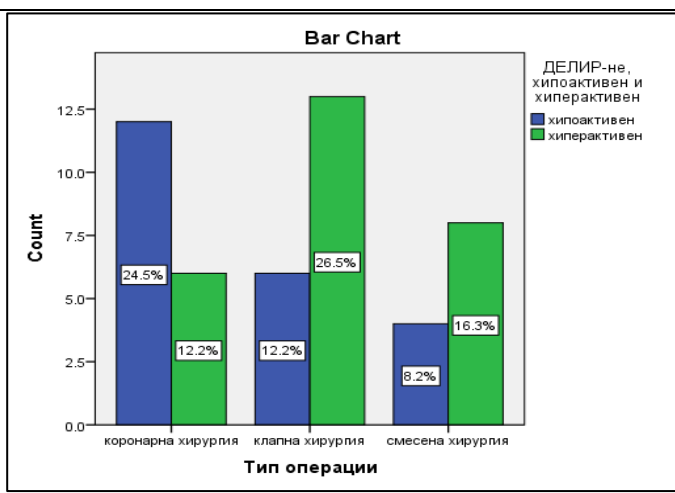
Спрямо вида на ПОД разпределението е следното: при пациентите, претърпели коронарна хирургична интервенция хипоактивният делир се развива два пъти по-често, отколкото хиперактивния. Обратното е валидно за пациентите, подложени на клапна хирургия и на комбинирана оперативна интервенция – двойно по-голяма е честотата на пациентите с хиперактивен делир, в сравнение с хипоактивен делир.

Хипоактивен делир се проявява при 12 пациенти (24.4%) с коронарна хирургия, докато хиперактивен делир – при 13 (26.5%) с клапна и 8 (16.3%) – с комбинирана хирургия.

Следователно може да се направи заключение, че пациентите, подложени на коронарна хирургия развиват хипоактивен делир с по-голяма честота, а пациентите, подложени на корекция на клапен порок или комбинирана оперативна интервенция развиват по-често хиперактивен делир.



Фигура 14-а Разпределение на пациентите по вид хирургия и ПОД



Фигура 14-б Разпределение на пациентите по вид хирургия и вида на ПОД

Фигура 14. Разпределение на пациентите по вид хирургия и ПОД

4.3.2. Сравнителен анализ на интраоперативните показатели при пациентите с делир и без делир

Изследват се следните интраоперативни показатели:

- продължителност на анестезията (мин.)
- перфузно време (мин.)
- клампажно време (мин.) и
- минимална температура в ЕКК (в градуси).

Разглеждайки и сравнявайки тези показатели изказваме следните хипотези:

ХИПОТЕЗА 1: Продължителността на анестезия е различна при пациентите с и без ПОД

ХИПОТЕЗА 2: Продължителността на ЕКК е РФ за развитие на ПОД

ХИПОТЕЗА 3: Продължителността на клампажното време на аортата е различно при пациентите с и без ПОД

ХИПОТЕЗА 4: Съществува статистически значима разлика в степента на хипотермия при пациентите с и без ПОД

В обобщение на база тези хипотези се търси отговор на въпроса: „Има ли връзка между продължителността на анестезия/ ЕКК/клампажно време на аортата и степента на хипотермия за развитие на ПОД и за проявлението на ПОД под формата на хипоактивен или хиперактивен ПОД?“. Сравнителен анализ на средните стойности на тези

показатели за двете групи пациенти е осъществен с *Independent Samples T-Test*. Получените резултати са представени в следващите две таблици.

Таблица 3. Дескриптивна статистика на темпоралните интраоперативни показатели за пациентите без и със ПОД

	Наличие на делир	Брой	Средна стойност	Стандартно отклонение
Продължителност на анестезия (мин.)	Без делир	71	294.00	60.766
	С ПОД	49	301.02	74.470
Перфузионно време (мин.)	Без делир	71	99.77	41.827
	С ПОД	49	112.12	43.896
Клампажно време (мин.)	Без делир	71	59.45	28.398
	С ПОД	49	68.47	27.170
Минимална температура в ЕКК градуси	Без делир	71	33.083	1.6879
	С ПОД	49	32.957	1.5575

Таблица 4. Дескриптивна статистика на темпоралните интраоперативни показатели за пациентите с хипоактивен и хиперактивен ПОД

Group Statistics					
	ДЕЛИР-хипоактивен и хиперактивен	Брой	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
Продължителност на анестезия (мин.)	хипоактивен	22	298.86	54.181	11.551
	хиперактивен	27	302.78	88.658	17.062
Перфузионно време (мин.)	хипоактивен	22	114.50	33.605	7.165
	хиперактивен	27	110.19	51.347	9.882
Клампажно време (мин.)	хипоактивен	22	67.82	27.953	5.960
	хиперактивен	27	69.00	27.038	5.204
Минимална температура в ЕКК градуси	хипоактивен	22	33.209	1.0779	.2298
	хиперактивен	27	32.752	1.8554	.3571

Анализът показва, че средната продължителност на анестезията за пациентите без ПОД е 294.00 ± 60.766 минути, а при пациентите с ПОД е 301.02 ± 74.470 минути, което е със 7.020 мин. повече от времето при пациентите без ПОД. Т-тестът показва, че **тази разлика в средната продължителност на анестезията за двете групи пациенти не е статистически значима**. Разликата в средната продължителност на анестезията за пациентите с хипоактивен ПОД и при пациентите с хиперактивен ПОД възлиза на 3.914 мин. повече при пациентите с хиперактивен ПОД. **Тази разлика в средната продължителност на анестезията за двете групи пациенти не е статистически значима**. Следователно **хипотеза 1** се отхвърля.

Разликата в средната продължителност на перфузионното време за пациентите без ПОД и тези с ПОД е възлиза на 12.348 мин. повече за пациентите, развили делир. Т-тестът показва, че **тази разлика в средната продължителност на перфузионното време** (т.е. продължителност на ЕКК) **за двете групи пациенти не е статистически значима**. За нея характеристиката $t = -1.558$ е с равнище на значимост е $Sig. (2-tailed) = 0.122 > \alpha = 0.05$. Разликата в средната продължителност на перфузионното време за пациентите с хипоактивен делир и пациентите с хиперактивен делир е в размер на 4.315 мин. Но **тази разлика не е статистически значима**. Следователно **продължителността на перфузионното време не е фактор за появата на ПОД**. **Хипотеза 2** се отхвърля и по отношение на този показател.

Разликата от 9.019 мин. между средните клампажни времена за двете групи пациенти не е статистически значима. За нея характеристиката $t = -1.740$ е с равнище на значимост е $Sig. (2-tailed) = 0.084 > \alpha = 0.05$. Разликата в средната продължителност на клампажното време за пациентите с хипоактивен ПОД и тези с хиперактивен делир е 1 мин. **Тя не е статистически незначима**. **Хипотеза 3** не се потвърждава.

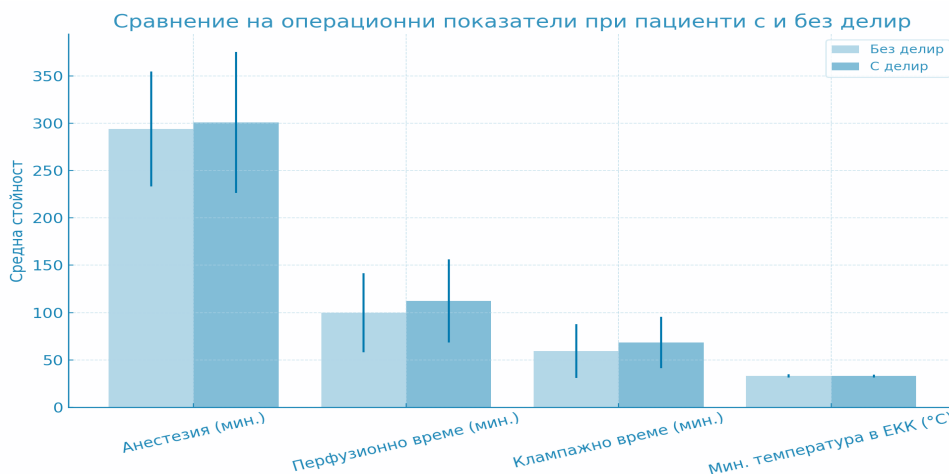
Минималната температура в ЕКК, измерена в градуси, за пациентите без ПОД е 33.083 градуса, а за пациентите с проявление на ПОД е 32.957 градуса. Т-тестът показва, че **разлика не е статистически значима**. Следователно **хипотеза 4** не се потвърждава.

На база на гореизложеното може да се заключи, че продължителността на анестезията, продължителността на ЕКК, продължителността на исхемичното време не се явяват по отделно статистически доказани РФ за развитие на ПОД.

Средните стойности във всички показатели са по-високи (или по-ниски, в случая с температурата) при пациентите с делир. Макар t-тестът да не отчете статистическа значимост за времето на анестезия ($t = -0.565$, $p = 0.573$), разликите при перфузионното и клампажното време предполагат клинична значимост, особено при комбиниране с други рискови фактори.

Интраоперативните фактори, като продължителност на анестезията, перфузионно и клампажно време, както и стойността на най-ниската температура в ЕКК могат да окажат съществено влияние върху церебралната хемодинамика и метаболизъм. Целта на настоящото изследване е да се оцени статистически и клинично значението на тези показатели при пациенти с и без ПОД. Резултатите показват, че продължителността на анестезията, на СРВ, на клампажното време не се явяват по отделно статистически доказани РФ за развитие на ПОД. Прави впечатление следното: клампажното време е сходно между двете групи – 67.82 мин. при хипоактивен и 69.00 мин. при хиперактивен делир. Минималната температура в ЕКК обаче показва лека разлика – при хипоактивния

делир тя е 33.21°C, докато при хиперактивния е 32.75°C. Тази разлика може да има клинично значение, особено при пациенти с ограничена мозъчна авто-регулация.



Фигура 15. Сравнение на интраоперативните показатели при пациенти с и без ПОД

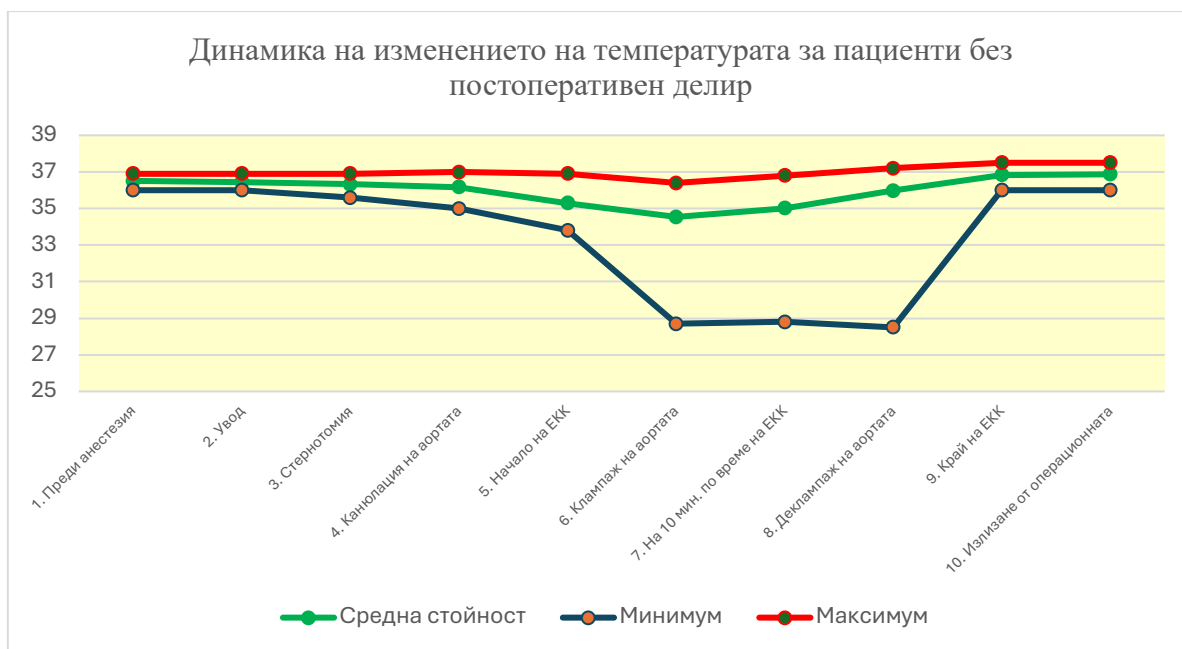
От друга гледна точка анализът потвърждава, че пациентите с ПОД имат тенденция към по-дълга интраоперативна експозиция на РФ. Данните кореспондират с глобалната научна литература и подчертават нуждата от мултидисциплинарен подход за профилактика на делир в сърдечната хирургия.

4.3.3. Изследване влиянието на температурата за възникването на ПОД

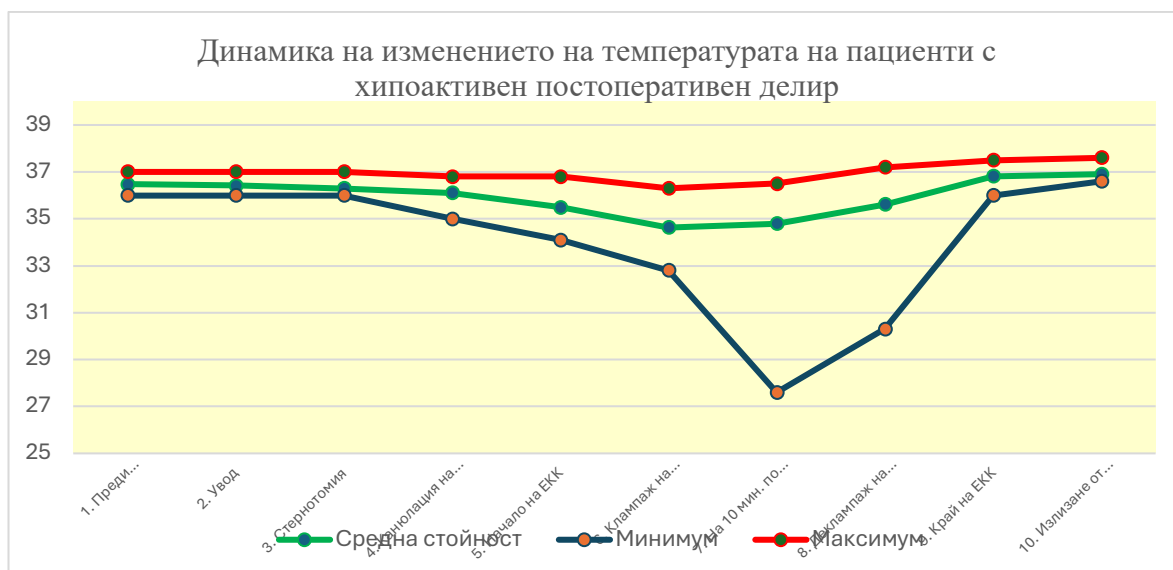
Температурата за пациентите без ПОД преди анестезия варира от 36.0 до 36.9 градуса, а при излизане от операционната зала от 36.0 до 37.5 градуса. Най-ниски са стойностите в началото на ЕКК – 33 градуса, при клампаж на аортата 28.7, на 10 минути по време на ЕКК – 28.8 и при деклампаж на аортата – 28.5 градуса. (фиг. 16)

При пациентите с хипоактивен ПОД температурата преди анестезия варира от 36.0 до 37 градуса, а при излизане от операционната от 36.6 до 37.6 градуса. Най-ниски са стойностите в началото на ЕКК – 34.1 градуса, при клампаж на аортата 32.8, на 10 минути по време на ЕКК – рязък спад до 27.6 градуса и при деклампаж на аортата – 30.3 градуса. (фиг.17)

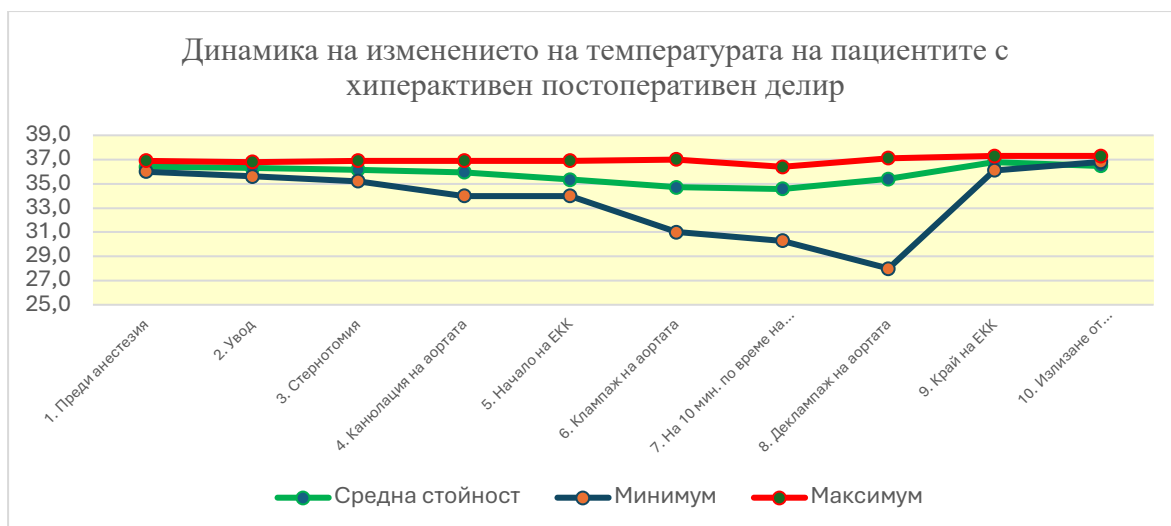
При пациентите с хиперактивен делир температурата преди анестезия варира от 36.0 до 36.9 градуса. Ниски са стойностите при клампаж на аортата 31.0, на 10 минути по време на ЕКК – 30.3 градуса, при деклампаж на аортата – 28.0 градуса. При излизане от операционната температурата на пациентите варира в граници – от 36.8 до 37.3 градуса. (фиг.18)



Фигура 16. Динамиката на изменение на температурата в групата пациенти без ПОД

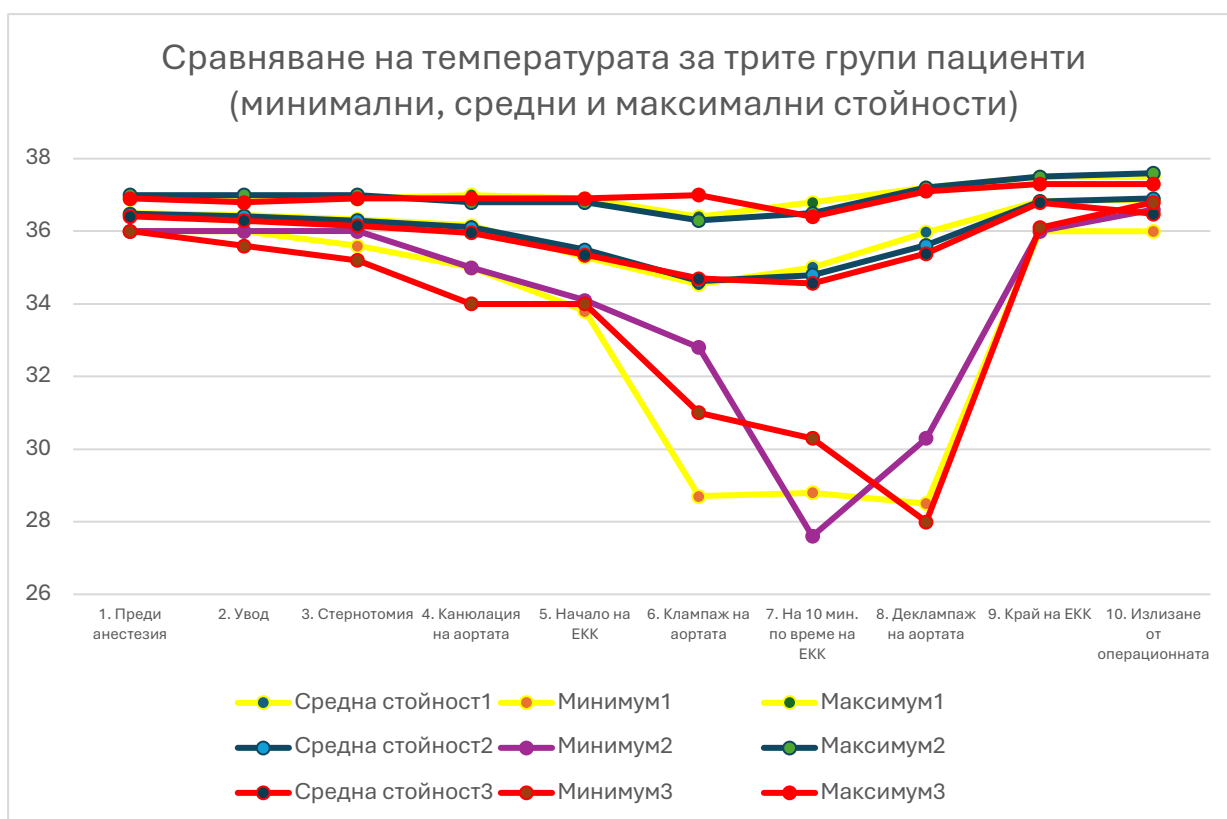


Фигура 17. Динамика на изменението на температурата за пациентите с хипоактивен ПОД



Фигура 18. Динамика на изменението на температурата за пациентите с хиперактивен ПОД

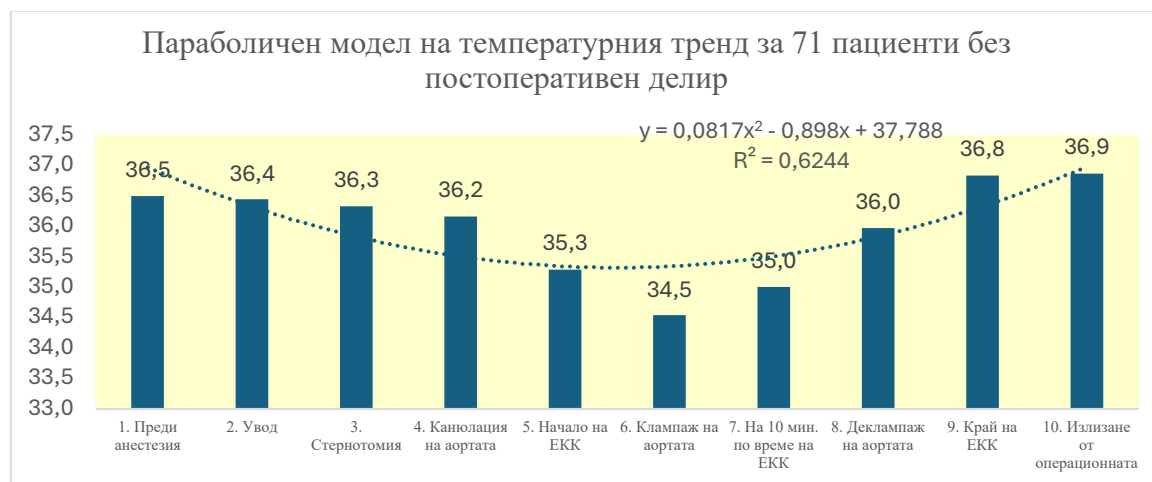
Сравнителният анализ на температурата за трите групи пациенти – пациенти без ПОД, с хипоактивен и хиперактивен ПОД показва, че **се наблюдават съществени различия в минималните температури от началото на ЕКК до излизането от операционната**. Следващата графика показва тези изменения в динамиката на минималните и максималните стойности на температурата за трите групи пациенти.



Фигура 19. Динамика на изменението на минималните и максималните стойности на температурата за пациентите от трите групи: 1 – без ПОД; 2 – с хипоактивен ПОД и 3 – с хиперактивен ПОД

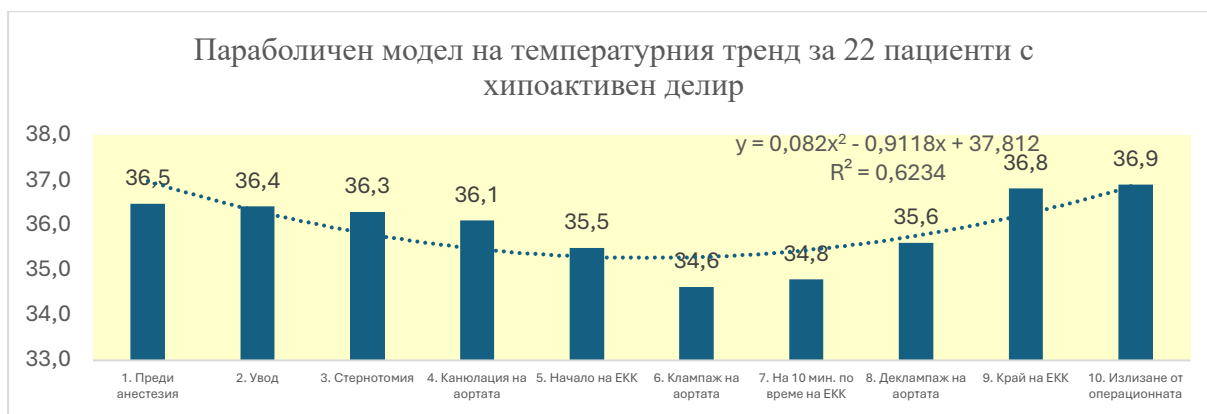
За определяне динамиката на изменение на температурния тренд за всяка от трите групи пациенти е приложен регресионен статистически анализ. Резултатите показват, че и за трите групи пациенти е налице **параболичен модел на тренда**. Наличието на параболичен температурен тренд и при трите групи пациенти показва типичния модел на охлаждане и последващо затопляне по време на кардиохирургичната операция с ЕКК. Минималните температурни стойности се достигат по време на клампажа на аортата и ранната фаза на ЕКК, когато метаболизмът е потиснат и се прилага контролирана хипотермия с цел органопротекция. След деклампажа температурата постепенно се повишава в резултат на реперфузията и активното затопляне.

Фигура 20 показва динамиката на изменението на средната температура при групата от 71 пациенти без ПОД. Установеният параболичен модел на тренда е получен с **коефициент на детерминация $R^2 = 62.44\%$** . Той показва, че 62.44% от изменението на температурата се дължи на нивото на анестезия, мониторирано чрез BIS през отделните етапи на проследяване, като минималната стойност 34.5 градуса се достига при клампаж на аортата. Т.е. температурата се повлиява не само от контрола от перфузиониста и ЕКК – чрез тоблообменник, но и нивото на анестезия има влияние върху интраоперативно измерената температура. Това може да се обясни с ефекта на анестетиците върху циркулацията и терморегулацията.



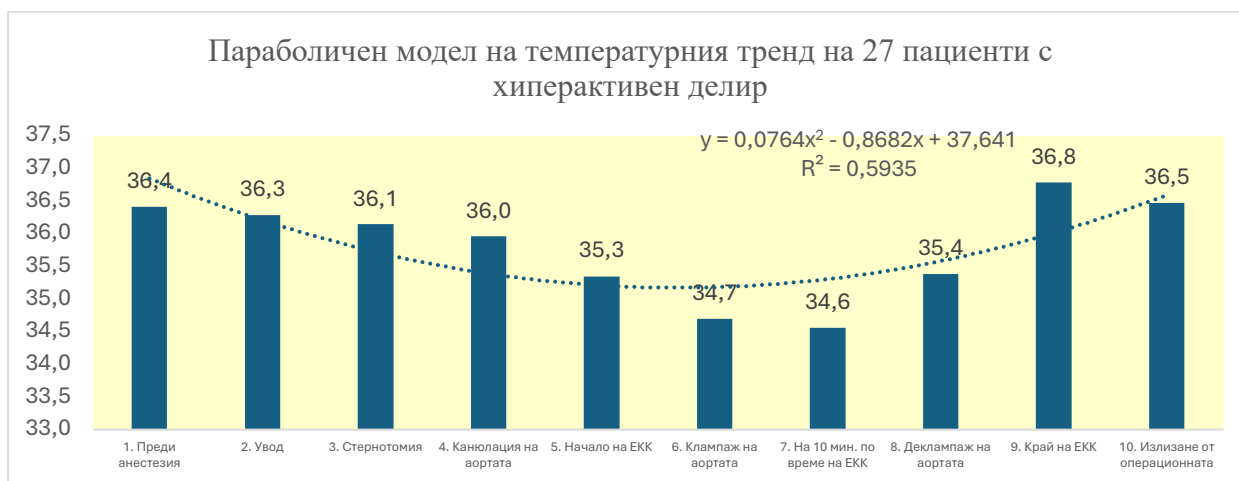
Фигура 20. Динамика на изменението на средната температура при групата пациенти без постоперативен делир

При пациентите с хипоактивен ПОД установеният параболичен модел на тренда е получен с **коефициент на детерминация $R^2 = 62.34\%$** .



Фигура 21. Динамика на изменението на средната температура при групата пациенти с хипоактивен ПОД

При пациентите с хиперактивен ПОД установеният параболичен модел на тренда е получен с коефициент на детерминация $R^2 = 59.35\%$.



Фигура 22. Динамика на изменението на средната температура при групата пациенти с хипоактивен ПОД

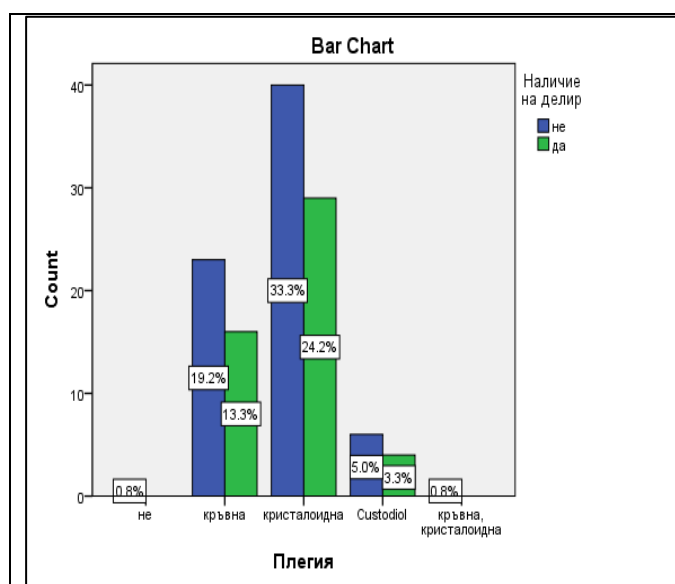
Високите стойности на коефициента на детерминация ($R^2 \approx 59\text{--}62\%$) показват, че значителна част от температурните промени са свързани с нивото на анестезия, измерено чрез BIS мониторинг. Това има важно практическо значение, защото потвърждава, че ДА влияе не само върху съзнанието и неврофизиологичната активност, но и върху терморегулацията. Анестетиците потискат централните механизми на температурен контрол в хипоталамуса, предизвикват периферна вазодилатация и преразпределение на топлината, което улеснява развитието на интраоперативна хипотермия. От клинична гледна точка това означава, че прекомерно дълбоката анестезия може да допринесе за по-изразена хипотермия; продължителната интраоперативна хипотермия може да бъде РФ за ПОД. BIS мониторингът може да има двойна роля – както за контрол на ДА, така и индиректно за ограничаване на неблагоприятните температурни промени. Оптимизирането на температурния контрол и избягването на прекомерно дълбока анестезия могат да намалят риска от неврокогнитивни усложнения след кардиохирургични операции.

4.3.4. Изследване влиянието на вида кардиоплегия по време на оперативна интервенция и ПОД

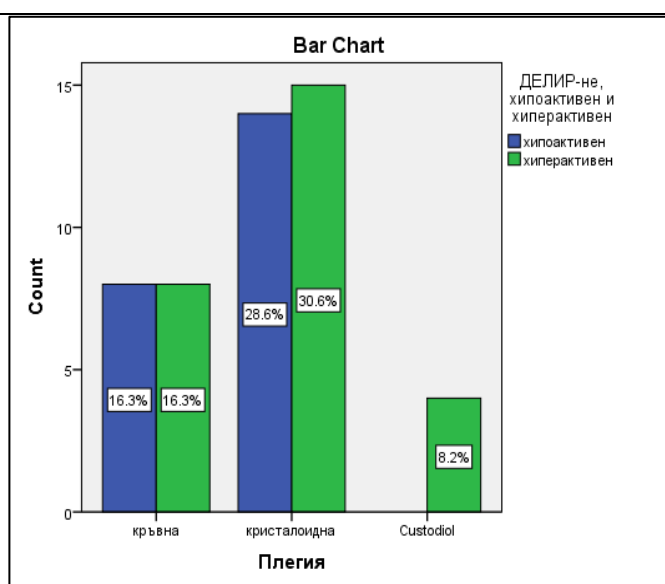
Дескриптивната статистика показва, че от 120 пациенти 69 (57.5%) са с кристалоидна кардиоплегия. От тях 29 (24.2%) са с ПОД, а останалите 40 (33.3%) - без делир. С кръвна плегия са общо 39 пациенти (32.5%). От тях 16 (13.3%) са с ПОД, а останалите 23 (19.2%) са без делир.

Извазва се **Хипотеза 5: ПОД се среща по-често при пациенти, при които е използвана кристалоидна кардиоплегия.**

Резултатите от Chi-Square Test потвърждават хипотеза 5, че делирът се среща по-често при пациенти с кристалоидна кардиоплегия. Употребата на кристалоидната кардиоплегия се отличава като РФ за развитие на ПОД. Механизмът, по който кристалоидната кардиоплегия е отговорна за увеличаване на риска за развитие на ПОД все още не е изяснен. Може да се обясни с обемно обременяване и диселектролитемия, особено нарушения, свързани с натриевите йони – Na⁺ (хипонатриемия). Необходими са още изследвания, свързани с доказване на изказаната хипотеза.



Фигура 23-а Разпределение на пациентите по вид плегия и ПОД



Фигура 23 - б Разпределение на пациентите по вид плегия и вида на ПОД

Фигура 23. Разпределение на пациенти по вид кардиоплегия и ПОД

4.3.5. Интраоперативна кръвозагуба и ПОД

ХИПОТЕЗА 7: Интраоперативната кръвозагуба е преципитиращ РФ за развитие на ПОД.

При пациентите без ПОД интраоперативната кръвозагуба варира в интервала от 250 до 900 мл., като средната ѝ стойност възлиза на 412.680 мл. със стандартно отклонение 122.392 мл. При пациентите с ПОД интраоперативната кръвозагуба варира в много по-широки граници - от 300 до 1900 мл. при по-голяма средна стойност от 526.33 мл. със стандартно отклонение 313.533 мл. За пациентите с хипоактивен делир тя варира в интервала от 300 до 1200 мл., като средната стойност е 507.27 мл. със стандартно отклонение 200.765 мл. А за пациентите с хиперактивен делир - в интервала от 300 до 1900 мл., като средната стойност е 541.85 мл. със стандартно отклонение 385.188 мл.

Прави впечатление, че при пациентите с хиперактивен делир средната стойност на интраоперативна кръвозагуба е 541,85мл, а при пациентите с хипоактивен делир е 507,27мл. Прилагайки Independent Samples T-Test се установява, че **разликата между интраоперативната кръвозагуба при пациентите с ПОД и тези без делир, която възлиза на 113.650 мл. е статистически значима.** Следователно хипотеза 7 се приема и повишената интраоперативната кръвозагуба може да се разглежда като РФ за развитие на ПОД.

4.4. Изследване влиянието на биспектралния анализ за възникване на ПОД

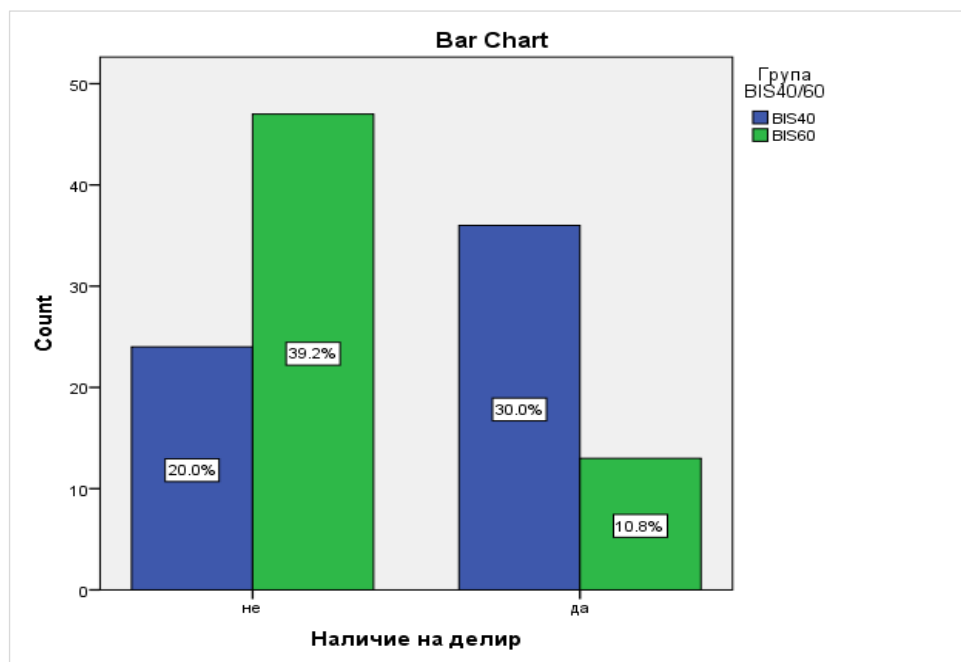
4.4.1. Анализ на взаимовръзка между BIS индекс и поява на ПОД

Анализ на Хипотеза 8: Предполага се, че между стойностите на BIS индекс и появата на делир съществува взаимовръзка.

За изследване влиянието на ДА, контролирана чрез BIS метод на мониторинг на нивото на анестезия върху появата на ПОД е направено сравнение между двете групи пациенти с поддържане на прицелни стойности на BIS index:

- **BIS40 – поддържане на по-ниски стойности /по-дълбоко ниво на анестезия**
- **BIS60 - поддържане на по-високи стойности /по-повърхностно ниво анестезия.**

Резултатите показват, че от общо 120 пациенти 49 (40,8%) са с проявление на ПОД, а останалите 71 (59.2%) нямат проявление на ПОД. От тези с делир 36 (30.0%) са с таргетен BIS 40, а 13 (10.8%) са с таргетен BIS 60. Следващата фигура показва полученото двумерно разпределение в относителни дялове от общия брой пациенти.



Фигура 24. Разпределение на пациентите относно BIS индекс и ПОД

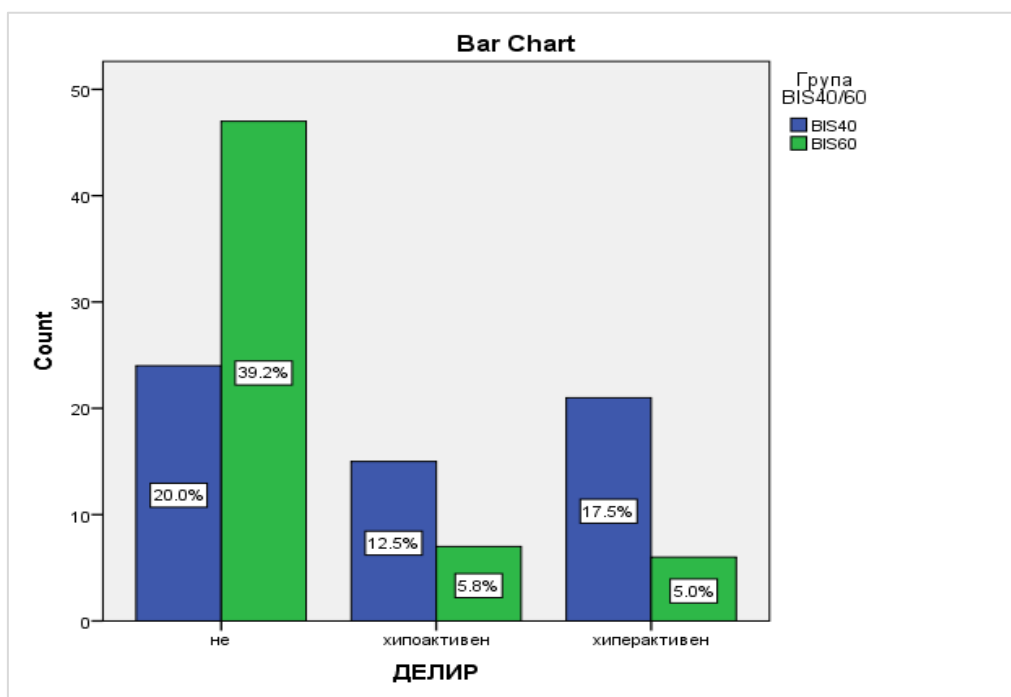
Chi-Square Test показва, **че между BIS индекс и появата на делир съществува взаимовръзка**. Основание за това заключение дава характеристиката *Pearson Chi-Square* = 18,247, която е с равнище на значимост *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0,000 < α = 0,05. Следователно се приема, **че между BIS и появата на делир съществува взаимовръзка, т.е. между нивото на ДА и развитие на ПОД съществува взаимовръзка**.

Това води до следващата хипотеза:

4.4.2. Анализ на BIS index и степен на проявление на ПОД

Анализ на Хипотеза 9: Предполага се, че пациентите от двете групи с BIS индекс 40 и BIS индекс 60 развиват делир с различна степен на проявление.

Резултатите показват, че от 49 пациенти с наличие на делир 22-ма (18,3%) са с хипоактивен делир, а 27 (22,5%) - с хиперактивен делир. От групата пациенти с хипоактивен делир преобладават тези с BIS индекс 40 - те са 15 (12,5%), докато в групата с BIS индекс 60 са само 7 пациенти (5,8%). От групата пациенти с хиперактивен делир също преобладават тези с BIS индекс 40 - те са 21 (17,5%), докато в групата с BIS индекс 60 са само 6 пациенти (5,0%). Прави впечатление, че в групата на пациентите с таргетен BIS индекс 40, по-висока е честотата на хиперактивен делир 21 пациенти (17,5%).



Фигура 25. Разпределение на пациентите по степени на проявление на ПОД

Chi-Square Test показва, че между групите с BIS индекс 40 и BIS индекс 60 и степените на проявление на ПОД съществува взаимовръзка. Основание за това заключение дава характеристиката *Pearson Chi-Square* = 18,693, която е с равнище на значимост *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0,000 < α = 0,05. Следователно Хипотеза 9 се приема, т.е. пациентите от двете групи с таргетен BIS индекс 40 и BIS индекс 60 развиват делир с различна степен на проявление. По-дълбокото ниво на анестезия (поддържане на BIS индекс около 40) е преципитиращ РФ за развитието на ПОД, а поддържането на по-повърхностно ниво на анестезия или стойности на BIS индекс около 60 намалява риска от ПОД.

4.4.3. Изследване на зависимост между етапите на приложение на BIS и развитие на ПОД

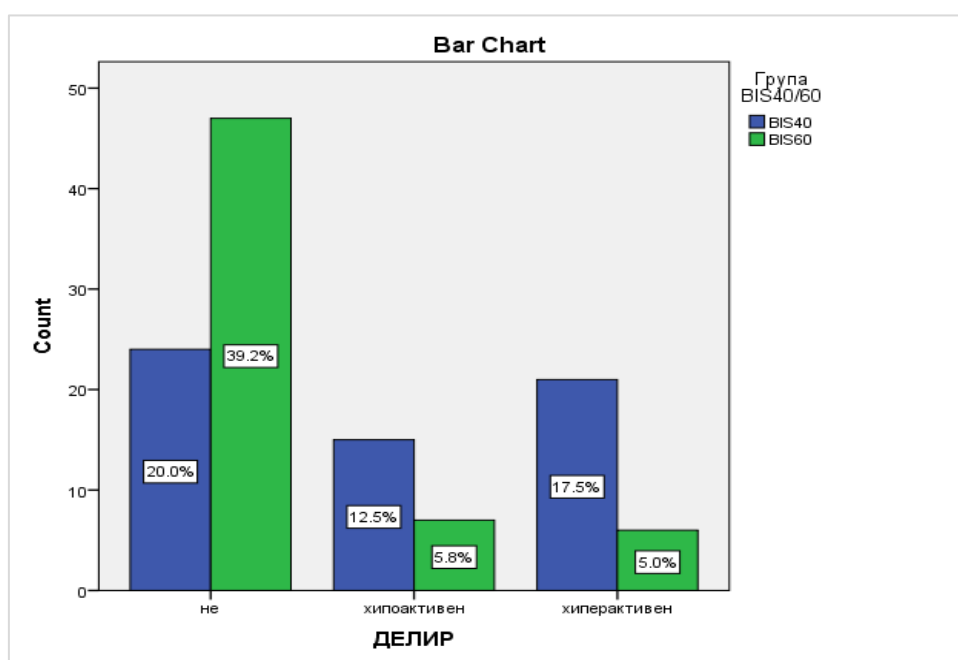
Анализ на Хипотеза 10: Предполага се, че между етапите на приложение на BIS и пациентите с делир съществува зависимост.

За анализ на тази хипотеза е приложен **ANOVA Test**. Резултатите от ANOVA теста показват, че с изключение на BIS индекс-преди анестезията, за всички следващи етапи, **разликите между средните стойности на показателите за трите групи (без делир, с хипоактивен делир и с хиперактивен делир) са статистически значими.** Основание за това заключение дават характеристиките F, които са с равнища на значимост *Sig.* < 0.05. Следователно **Хипотеза 10 се приема, т.е. между етапите на приложение на BIS метод за мониторинг на анестезия и прицелните стойности на ДА и пациентите с делир съществува зависимост.**

4.4.4. Изследване на връзка между таргетен BIS index и клиничен фенотип ПОД

Анализ на Хипотеза 11: Предполага се, че пациентите с таргетен BIS индекс 40 развиват по-често хиперактивен делир, докато тези с таргетен BIS индекс 60 развиват по-често хипоактивен делир

За анализ на тази хипотеза е приложен Chi-Square Test. От общо 49-те пациенти с проявление на постоперативен делир, 36 (30.0%) са с таргетен BIS индекс 40, а само 13 (10.8%) са с таргетен BIS индекс 60. При пациентите с BIS индекс 40 15 (12.5%) са с хипоактивен делир, а 21 (17.5%) - с хиперактивен делир. При пациентите с BIS индекс 60 6 (5.0%) - са с хиперактивен делир, а други 7 (5.8%) – с хипоактивен делир. Това разпределение е показано на Фигура 26.



Фигура 26. Разпределение на пациентите според таргетен BIS индекс и степените на проявление на ПОД

Chi-Square Test показва, че между групите BIS индекс 40 и BIS индекс 60 и степените на проявление на ПОД съществува зависимост. Основание за това заключение дава характеристиката *Pearson Chi-Square* = 18.693, която е с равнище на значимост *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 < α = 0.05. Следователно Хипотеза 11 се приема - пациентите с по-дълбоко ниво на анестезия – таргетен BIS индекс 40 развиват по-често хиперактивен делир, докато пациентите с по-повърхностно ниво на анестезия с таргетен BIS индекс 60 развиват по-често хипоактивен делир.

4.4.5. Изследване на продължителност на апаратна вентилация при BIS40/BIS60 групи

Анализ на Хипотеза 12: Предполага се, че пациентите с BIS индекс 40 са с по-продължителна апаратна вентилация (над 12 часа) в сравнение с пациентите с BIS 60.

Установено е, че пациентите от групата BIS 40 са били на апаратна вентилация (AB) средно 38.25 часа при голямо стандартно отклонение 123.036 часа, докато за групата BIS 60 апаратната вентилация е средно 19.72 часа при стандартно отклонение 25.490 часа.

Таблица 5 - Средна стойност на апаратна вентилация за BIS 40 и BIS 60 (в часове)

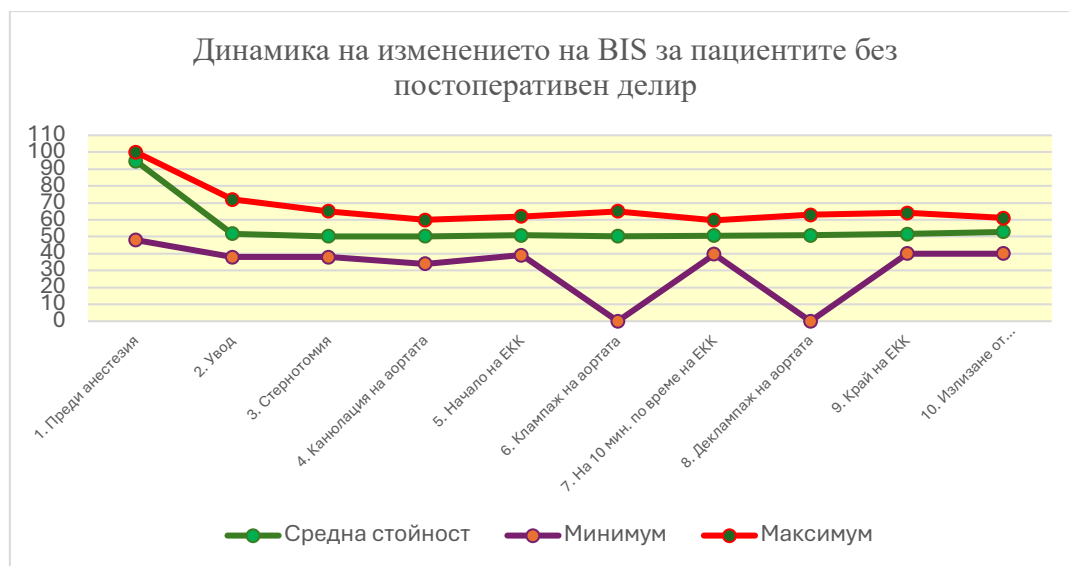
Група BIS 40/60	N	Mean	Std. Deviation
BIS 40	60	38.25	123.036
BIS 60	60	19.72	25.490

Поради голямото стандартно отклонение за АВ при BIS40 за анализ на хипотеза 12 е приложен **непараметричен тест на Mann-Whitney**. Този тест показва, че средните стойности на ранга на разглежданата величина АВ за BIS 40 е 68.73, а за BIS60 е 52.27. Резултатите от анализа показват, че **разликата между средните стойности на АВ за двете групи BIS 40 и BIS 60 $38.25 - 19.72 = 18.53$ часа е статистически значима.** Следователно Хипотеза 12 се приема, т.е. пациентите от групата с BIS 40 са с по-продължителна АВ над 12 часа в сравнение с пациентите от групата BIS 60.

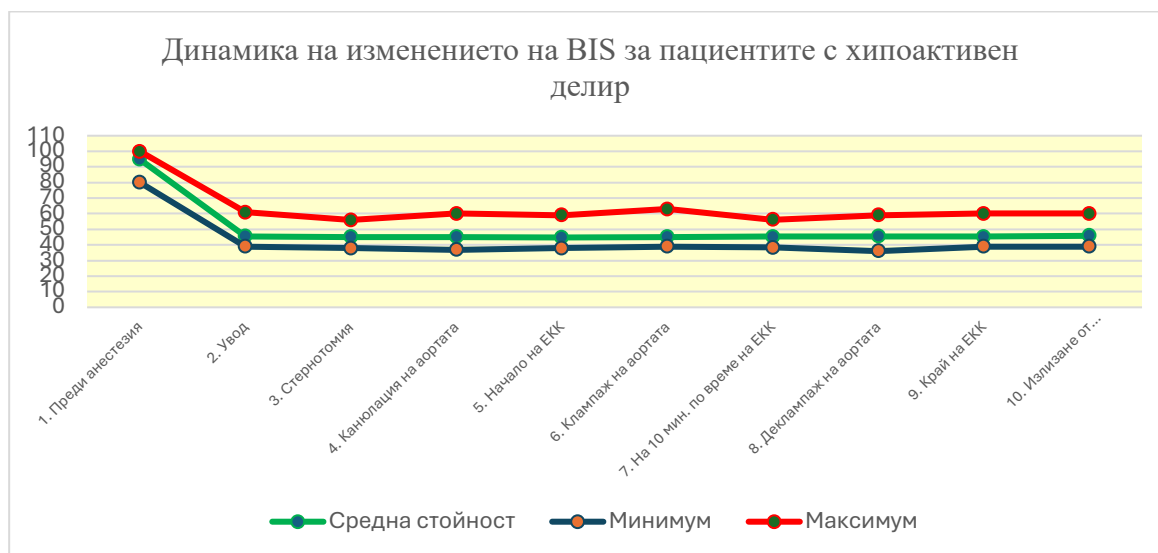
4.4.6. Изследване динамиката на изменение на BIS за пациенти без делир и с делир

Разглеждат се следните етапи на приложение на BIS:

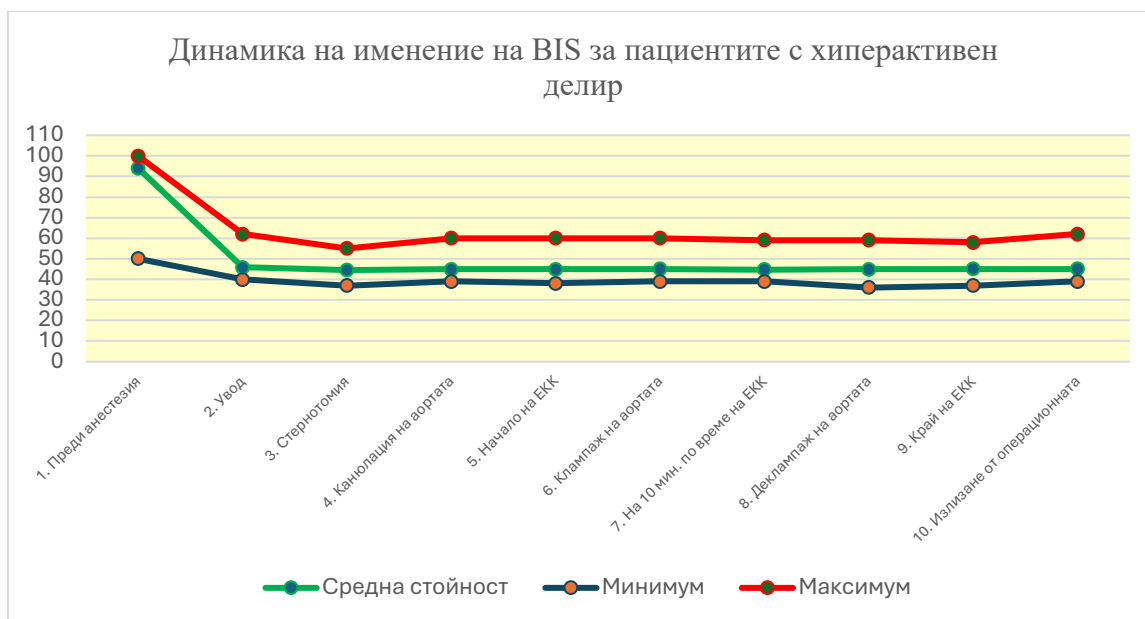
1. Преди анестезия.
2. Увод.
3. Стернотомия
4. Канюлация на аортата
5. Начало на ЕКК
6. Клампаж на аортата
7. На 10 минути по време на ЕКК.
8. Деклампаж на аортата
9. Край на ЕКК
10. Излизане от операционната.



Фигура 27. Динамика на изменението на BIS за пациентите без ПОД



Фигура 28 Динамика на изменението на BIS за пациентите с хипоактивен ПОД



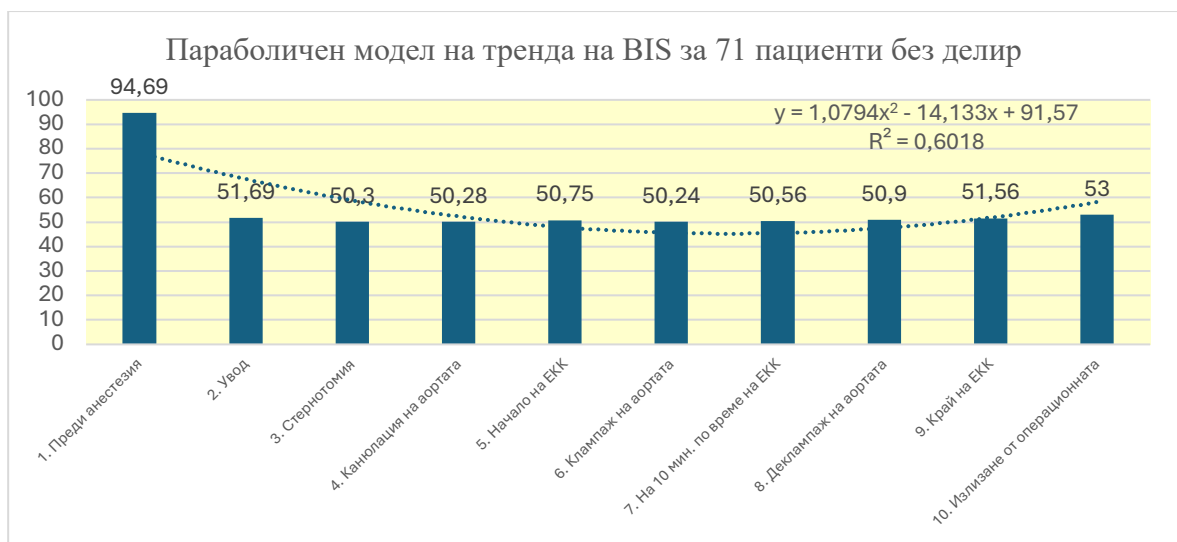
Фигура 29. Динамика на изменението на BIS за пациентите с хиперактивен ПОД

4.4.7. Съставяне на обобщени модели, представящи изменение на BIS за пациенти без делир и с делир

Въз основа на изчислените средни стойности на BIS за отделните етапи на хирургическата интервенция са съставени обобщени модели, представящи общата тенденция на изменение на BIS поотделно за всяка група пациенти – без делир, с хипоактивен делир и хиперактивен делир. Всеки от тези три обобщени модели има формата на парабола, която е вдлъбната, гледана отгоре в етапа с минимална стойност на BIS.

За пациентите без делир параболата има минимална стойност на BIS, равна на 50.24, които се достига на етапа на клампаж на аортата (виж Фигура 30).

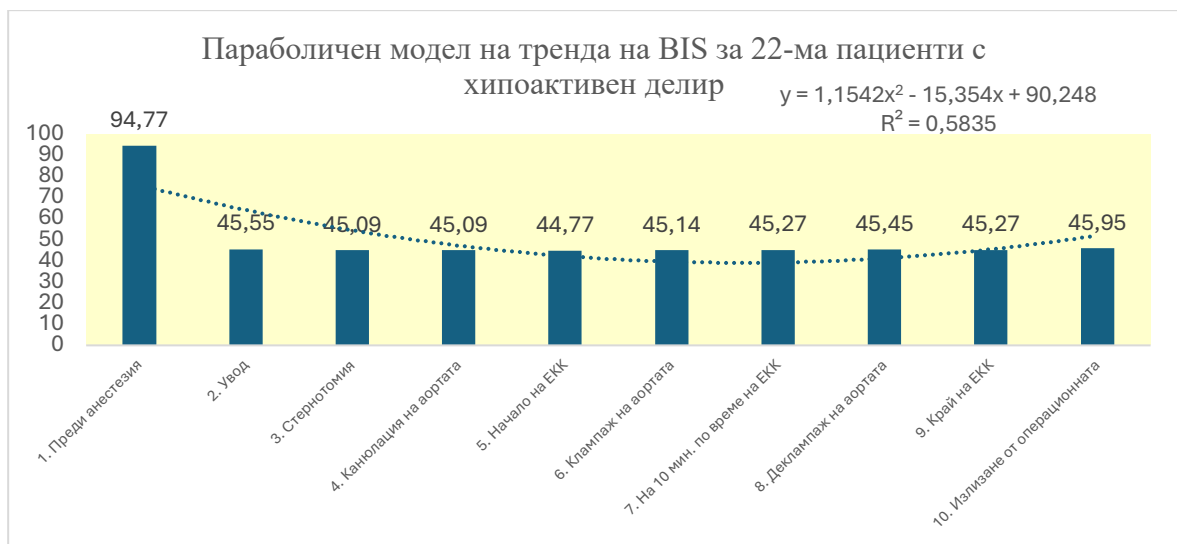
Този параболичен модел представлява изглаждаща функция на BIS за 10-те етапа на хирургичната интервенция. Друга важна характеристика на модела е **коефициентът на детерминация R^2** , който показва обяснителната способност на модела. В този случай $R^2 = 0.6018 = 60.18\%$. Следователно 60.18% от изменението на BIS зависят от етапите на хирургичната интервенция.



Фигура 30. Параболичен модел на тренда на BIS за 71 пациенти без делир

За пациентите с хипоактивен делир полученият модел, който също е с формата на парабола. Параболата има минимална стойност на BIS, равна на 45.14, който се достига на етапа на клампаж на аортата (виж Фигура 31).

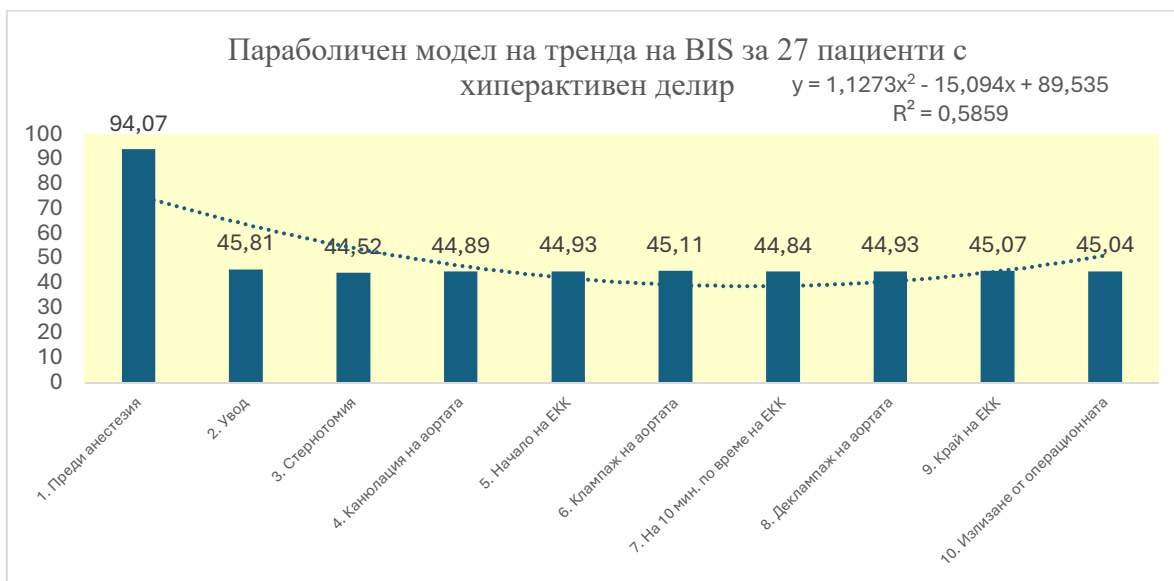
Коефициентът на детерминация, представящ обяснителната способност на модела, е $R^2 = 0.5835 = 58.35\%$. Той показва, че 58.35% от изменението на BIS зависят от етапите на хирургичната интервенция.



Фигура 31. Параболичен модел на тренда на BIS за 22 пациенти с хипоактивен делир

За пациентите с хиперактивен делир динамиката на изменението на BIS по етапите на хирургичната интервенция показва, че е налице аналогична тенденция с формата на парабола. Параболата има минимална стойност на BIS, равна на 45.11, които се достига на етапа на клампаж на аортата (виж Фигура 32).

Коефициентът на детерминация е $R^2 = 0.5859 = 58.59\%$. Следователно 58.59% от изменението на BIS зависят от етапите на хирургичната интервенция.



Фигура 32. Параболичен модел на тренда на BIS за 27-те пациенти с хиперактивен делир

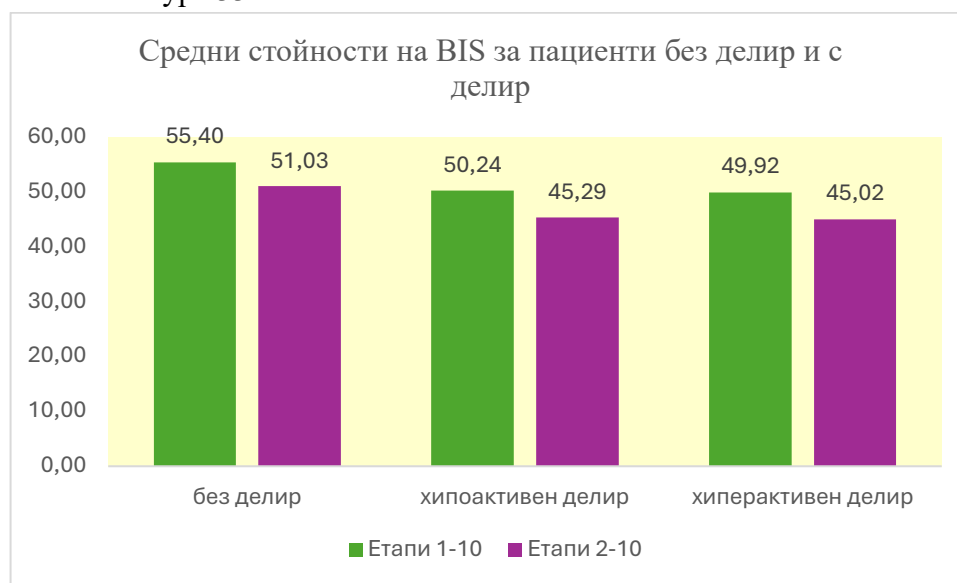
Получените параболични модели демонстрират, че най-изразената депресия на мозъчната активност настъпва по време на аортния клампаж, като пациентите с ПОД достигат значимо по-ниски BIS стойности. Това предполага, че не само хирургичният етап, но и индивидуалната чувствителност към анестезия и мозъчният резерв играят ключова роля в патогенезата на делира, което има потенциално приложение за персонализиране на анестезиологичната стратегия. Установяването, че минималните BIS стойности настъпват по време на аортния клампаж, има директно клинично значение. Периодът на клампаж представлява фаза на максимален риск за мозъчна хипоперфузия. Необходим засилен контрол на: MAP, церебралната оксигенация, ДА, метаболитната хомеостаза. Резултатите сочат, че интраоперативните събития са основен фактор за промяната в мозъчната активност. Хирургичните етапи, особено клампажът на аортата, имат съществен ефект върху BIS index. BIS index сам по себе си не се определя само от хирургичния етап. Останалата необяснена вариация вероятно зависи от индивидуална чувствителност към анестетици, мозъчен резерв, възраст, церебрална перфузия, хемодинамична нестабилност, възпалителен отговор, метаболитни и електролитни нарушения.

4.4.8. Определяне на референтни стойности на BIS съгласно получените резултати от емпиричното изследване

Изчислени са средните стойности на BIS за пациентите без делир, пациентите с хипоактивен и хиперактивен делир в два варианта:

- обобщено - за всички етапи на оперативната интервенция 1-10 и
- за етапи 2-10, като е изключен етап 1. Преди анестезия, в който BIS се отличава значително в началото на хирургичния процес.

Получените средни стойности на BIS за разглежданите два варианта са представени на Фигура 33.



Фигура 33. Средни стойности на BIS за пациенти без делир и с делир

Прилагайки *Paired Samples T-Test* за две независими групи пациенти последователно са установени статистически значими разлики в средните стойности на BIS за групите: без делир и с хипоактивен делир; без делир и хиперактивен делир; с хипоактивен делир и хиперактивен делир.

Разликата между средните стойности на групите пациенти без делир и с хипоактивен делир е $\text{Mean} = 55.40 - 50.24 = 5.16$. Тя е **статистически значима**, тъй като за нея характеристиката $t = 8.393$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.000 < \alpha = 0.05$.

Разликата между средните стойности на групите пациенти без делир и с хиперактивен делир е $\text{Mean} = 55.40 - 49.92 = 5.48$. Тя е също **статистически значима**, тъй като за нея характеристиката $t = 9244$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.000 < \alpha = 0.05$.

Разликата между средните стойности на групите с хипоактивен делир и с хиперактивен делир е $\text{Mean} = 50.24 - 49.92 = 0.32$. И тя е **статистически значима**, тъй като за нея характеристиката $t = 2.626$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.028 < \alpha = 0.05$.

Следователно тези резултати показват, че е необходимо в хирургичната и анестезиологична практика да се въведат **нови референтни стойности на BIS**, които да гарантират отсъствието на ПОД. Такива стойности за BIS могат да бъдат апробирани в интервала **(50 – 55)** относно 10-те етапа на хирургичната интервенция.

При втория вариант с етапи 2-10, при който е изключен Етап 1. Преди анестезия, за BIS получените средните стойности са представени в Таблица 6.

Таблица 6. Средни стойности и стандартни отклонения на групите

		Средна стойност	Брой етапи	Стандартно отклонение
Pair 1	без делир	51.03	9	.91057
	с хипоактивен делир	45.29	9	.33586
Pair 2	без делир	51.03	9	.91057
	с хиперактивен делир	45.02	9	.34468
Pair 3	с хипоактивен делир	45.29	9	.33586
	с хиперактивен делир	45.02	9	.34468

Разликата между средните стойности на групите пациенти без делир и с хипоактивен делир е $\text{Mean} = 51.03 - 45.29 = 5.74$. Тя е **статистически значима**, тъй като за нея характеристиката $t = 25.996$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2- tailed)} = 0.000 < \alpha = 0.05$.

Разликата между средните стойности на групите пациенти без делир и с хиперактивен делир е $\text{Mean} = 51.03 - 45.02 = 6.01$. Тя е също **статистически значима**, тъй като за нея характеристиката $t = 22.000$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2- tailed)} = 0.000 < \alpha = 0.05$.

Разликата между средните стойности на групите с хипоактивен делир и с хиперактивен делир е $\text{Mean} = 45.29 - 45.02 = 0.27$. Но тя не е **статистически значима**, тъй като за нея характеристиката $t = 2.173$ е с равнище на значимост $\text{Sig. (2- tailed)} = 0.062 > \alpha = 0.05$.

Следователно тези резултати показват, че е необходимо в хирургичната и анестезиологичната практика да се въведат нови референтни стойности на BIS, които да гарантират отсъствието на ПОД. Такива стойности за BIS могат да бъдат апробирани в интервала **(50-51)** относно 9-те етапа на хирургична интервенция.

4.5. Изследване влиянието на постоперативните показатели за възникване на ПОД

4.5.1. Определяне времето на възникване на ПОД

Това изследване показва, че е налице следното разпределение:

- 1-ви следоперативен ден** – 6 пациенти (5.0%);
- 2-ри следоперативен ден** – 27 пациенти (22.5%);
- 3-ти следоперативен ден** – 7 пациенти (5.8%);
- 4-ти следоперативен ден** – 5 пациенти (4.2%);
- 5-ти следоперативен ден** – 4 пациенти (3.3%).

Таблица 7. Ден на възникване на ПОД
при пациенти с BIS 40

Ден		Наличие на делир
		да
0	Брой	0
	% от Общо	0.0%
1	Брой	6
	% от Общо	5.0%
2	Брой	27
	% от Общо	22.5%
3	Брой	7
	% от Общо	5.8%
4	Count	5
	% of Total	4.2%
5	Count	4
	% of Total	3.3%
	Count	49
	% of Total	40.8%

Таблица 8. Ден на възникване на ПОД
при пациенти с BIS 60

Ден		Наличие на делир
		да
0	Брой	0
	% от Общо	0.0%
1	Брой	0
	% от Общо	0.0%
2	Брой	9
	% от Общо	15%
3	Брой	2
	% от Общо	3.3%
4	Count	1
	% of Total	1.67%
5	Count	1
	% of Total	1,67%
	Count	13
	% of Total	21,67%

Следователно най-често ПОД след сърдечна хирургична интервенция, ЕКК и мониторинг на дълбочината на анестезията с BIS метод се развива на втори следоперативен ден (СОД). На второ място се нарежда трети СОД, а след него първи СОД. Следователно може да се направи заключението, че **при пациентите и в двете групи с BIS 40 и BIS 60 най-голям е броят на случаите на възникване на ПОД на втори СОД.**

4.5.2. Сравнителен анализ на постоперативните стойности на SpO2, pO2 и pCO2 за пациентите с и без ПОД

Изказваме хипотезата **номер 13**, че всеки от разглежданите показатели, изследвани в 06 часа сутринта на втори СОД - **сатурация SpO2, парциално налягане на кислород pO2, и парциално налягане на въглероден диоксид pCO2 влияе за поява на ПОД**. Прави се проверка дали разликите в стойностите на показателите за пациентите без делир и за тези с ПОД са статистически значими.

Таблица 9. Дескриптивна статистика на постоперативните показатели SpO2 Post, pO2 Post и pCO2 Post

	Без делир			С ПОД		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
SpO2 Post %	71	98.92	1.795	49	98.24	1.809
pO2 Post (mmHg)	71	126.35	32.386	49	111.10	31.021
pCO2 Post (mmHg)	71	39.08	4.211	49	38.59	5.208

Independent Samples T-Test показва, че разликите в средните стойности на SpO2 и pO2 за пациентите от двете групи без делир и с делир **са статистически значими**. Основание за това заключение дават съответните характеристики $t = 2.005$ с равнище на значимост $0.047 < \alpha = 0.05$ и $t = 2.579$ с равнище на значимост $0.011 < \alpha = 0.05$. За показателя pCO2 се доказва, че **няма статистически значима разлика в средните му стойности за двете групи пациенти** – без делир и с делир. Следователно хипотезата се потвърждава само за показателите SpO2 и pO2.

4.5.3. Сравнителен анализ на постоперативните стойности на албумин за пациентите без делир и с ПОД

Проверява се **Хипотеза 14, която гласи, че хипоалбуминемията влияе за възникването на ПОД**. За тази цел се изследва дали разликата в средните стойности на показателя за двете групи пациенти – без делир и с ПОД е статистически значима. За проверка на тази хипотеза е приложен *Independent Samples T-Test*.

Таблица 10. Дескриптивна статистика на серумния албумин

	Без делир			С ПОД		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
Albumin Post (g/Ll)	69	32.310	3.4993	47	30.998	3.4734

Independent Samples T-Test показва, че разликата между средните стойности на серумния албумин за пациентите от двете групи - без делир и с делир, която е 1.3123 е **статистически значима**. Основание за това заключение дава характеристиката $t = 1.989$, която е с равнище на значимост $0.049 < \alpha = 0.05$ Следователно **Хипотеза 14** се **потвърждава** - хипоалбуминемията влияе на следоперативния делир, т.е. може да се разглежда като **преципитиращ РФ** за развитие на ПОД.

4.5.4. Анализ на влиянието на апаратна вентилация върху проявлението на ПОД

Сравнителен анализ на АВ при пациенти с BIS40 и BIS60

Анализ на Хипотеза 15: Предполага се, че пациентите от групата с BIS индекс 40 са с по-продължителна АВ в сравнение с пациентите с BIS индекс 60.

Таблица 11. Средна стойност на апаратна вентилация за BIS40 и BIS60

Group Statistics					
	Група BIS40/60	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Апаратна вентилация (часове)	BIS40	60	38.25	123.036	15.884
	BIS60	60	19.72	25.490	3.291

Поради голямото разсейването за АВ и това, че тази величина няма разпределение, близко до нормалното разпределение за проверка на Хипотеза 15 е приложен непараметричен анализ на Mann-Whitney.

Резултатите от анализа показват, **че разликата между средните стойности на АВ за двете групи BIS 40 и BIS 60 е 18,53 часа и е статистически значима**. Следователно **Хипотеза 15** се **приема**.

Хипотеза 16: Предполага се, че пациентите с по-продължителна АВ развиват по-често ПОД.

Поради голямата разлика в стандартните отклонения на продължителността на АВ за двете групи допълнително е изпълнен **непараметричен тест на Mann-Whitney**. Резултатите потвърждават Хипотеза 16, че пациентите с по-продължителна АВ развиват по-често ПОД. Това заключение е направено при характеристика Mann-Whitney $U = 1327.500$ с равнище на значимост $Asymp. Sig. (2-tailed) = 0.027 < \alpha = 0.05$. Следователно **продължителната АВ е преципитиращ РФ** за развитието на ПОД.

4.5.5. Сравнителен анализ на постоперативната кръвозагуба при пациентите без и с ПОД

Хипотеза 17 гласи: Предполага се, че следоперативният делир е по-чест при пациенти със следоперативна кръвозагуба над 1000 мл. за първото денонощие след операцията. За проверка на тази хипотеза е приложен *Independent Samples T-Test*. Получените резултати са представени в следващите две таблици.

Таблица 12. Дескриптивна статистика за следоперативната кръвозагуба при пациентите без и със следоперативен делир

	Наличие на делир	Брой пациенти	Средна стойност	Стандартно отклонение
Кръвозагуба Post (24ч.ml.)	без делир	71	851.34	761.973
	с делир	49	1032.45	1026.388

Independent Samples T-Test показва, че разликата между средната кръвозагуба на пациентите без и с делир възлиза на 181.111 мл. и тя е **статистически значима**. Основание за това заключение дава характеристиката $t = -1.109$, която е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0.027 < \alpha = 0.05$. Следователно Хипотеза17 се приема, т.е. засилената кръвозагуба за първото денонощие следоперативно е **преципитиращ РФ** за развитие на ПОД.

4.5.6. Анализ на престоя на пациентите в сърдечна реанимация с клиника на ПОД

Хипотеза 18: Наличието на ПОД удължава престоя в реанимация и болничния престой. Анализът показва, че от 49 пациенти с делир 21 от тях с относителен дял 42.9% са били в реанимация 3 дни. При останалите пациенти с делир продължителността в реанимация е продължила повече от 3 дни. Четирима пациенти са били в реанимация 8, 13, 35 и даже 48 дни. Следователно се **потвърждава предположението, че следоперативният делир удължава престоя в реанимация. (таблица 13)**

Таблица 13. Престой на пациентите с ПОД в сърдечна реанимация

Брой дни	Честота	Отн. дял (%)	Кумулативен процент
3	21	42.9	42.9
4	9	18.4	61.2
5	7	14.3	75.5
6	6	12.2	87.8
7	2	4.1	91.8
8	1	2.0	93.9
13	1	2.0	95.9
35	1	2.0	98.0
48	1	2.0	100.0
Total	49	100.0	

4.5.7. Анализ на продължителността на болничен престой на пациенти с ПОД

Анализ на **Хипотеза 19: Следоперативният делир удължава общия болничен престой.** За анализ на тази хипотеза се прилага *Independent Samples Test*.

Таблица 14. Групова статистика

Group Statistics					
	Наличие на делир	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Общ болничен престой (дни)	не	71	11.04	7.450	.884
	да	49	13.53	9.781	1.397

Груповата статистика показва, че средната продължителност на общия болничен престой за пациентите, които нямат делир е 11,04 дни при стандартно отклонение 7,450 дни, докато при пациентите с ПОД тя е по-голяма и възлиза на 13,53 дни при стандартно отклонение 9,781 дни.

Общият болничен престой на пациентите с ПОД е удължен с 2 дни и половина в сравнение с общия болничен престой на пациентите без делир. Но тази разлика се оказва статистически незначима. Основание за този извод дава характеристиката $t = -1,581$, която е с равнище на значимост $\text{Sig. (2-tailed)} = 0,117 > \alpha = 0$.

5. ДИСКУСИЯ

Настоящото проучване е насочено към анализ на ПОД при пациенти над 65-годишна възраст, подложени на кардиохирургични операции при условията на балансирана обща анестезия и ЕКК. Основната цел е да бъдат идентифицирани периоперативните РФ за развитие на ПОД и да бъде оценена ролята на ДА, мониторирана чрез биспектрален индекс (BIS), върху честотата на това усложнение.

Получените резултати потвърждават, че ПОД представлява усложнение с многофакторна етиология, при което не съществува единствен причинен фактор. Развитието му е резултат от комплексното взаимодействие между предразполагащи фактори, свързани със състоянието на пациента, и преципитиращи фактори, възникващи по време на оперативната интервенция и в ранния следоперативен период. Това съответства на съвременните концепции за патогенезата на ПОД при кардиохирургичните пациенти.

5.1. Анализ на честотата на ПОД

В настоящото проучване ПОД е диагностициран при 49 от общо 120 пациенти (40,8%). Получената честота е съпоставима с публикуваните данни за кардиохирургичната популация и потвърждава, че делирът остава едно от най-честите неврокогнитивни усложнения след сърдечна хирургия. Различията в честотата на ПОД, описани в литературата, вероятно се дължат на вариации в дизайна на отделните проучвания, използваните диагностични критерии, характеристиките на пациентите и продължителността на следоперативното проследяване. В настоящото изследване системното ежедневно приложение на валидирани диагностични инструменти SAM ICU method позволява активно откриване както на хиперактивния, така и на хипоактивния фенотип на делира. Това вероятно обяснява сравнително високата честота на установените случаи и намалява вероятността за пропускане на пациенти с по-слабо изразена клинична симптоматика.

Получените резултати подчертават необходимостта от рутинен скрининг за ПОД при възрастните кардиохирургични пациенти, тъй като ранното разпознаване на делира е предпоставка за своевременно лечение и ограничаване на неблагоприятните следоперативни последици.

5.2. Анализ на предоперативните РФ

Предоперативната оценка има ключово значение за ранното идентифициране на пациентите с повишен риск от развитие на ПОД. Получените резултати показват, че не всички традиционно приемани РФ имат еднакво значение при изследваната кардиохирургична популация.

Напредналата възраст остава един от основните предразполагащи фактори за развитие на ПОД. Въпреки че всички пациенти в настоящото изследване са на възраст над 65 години, пациентите с ПОД са със средна възраст над 71 години. Това съответства на публикуваните данни, според които възрастовите промени в мозъчния резерв, по-високата честота на придружаващи заболявания и повишената чувствителност към хирургичния стрес увеличават риска от развитие на когнитивни нарушения след операция.

По отношение на пола се наблюдава по-висока честота на ПОД при мъжете. Макар ролята на пола да остава обект на дискусии в литературата, получените резултати предполагат, че тази зависимост вероятно се определя не толкова от пола сам по себе си, колкото от по-високата честота на придружаващи съдови заболявания и други РФ при мъжете.

В настоящото проучване не се установява зависимост между степента на образование и развитието на ПОД. Липсата на статистически значима връзка вероятно се обяснява с хомогенността на изследваната популация, тъй като почти всички включени пациенти са със средно образование. Поради това не могат да бъдат направени категорични изводи относно влиянието на интелектуалния резерв върху риска от развитие на делир.

Сред придружаващите заболявания най-съществено значение има ИБС. По-висока честота на ПОД се наблюдава при пациентите с триклонова коронарна болест, което вероятно отразява по-тежка системна атеросклероза и намален цереброваскуларен резерв. Особен интерес представлява установената връзка между клапната патология и

моторния фенотип на делира. Пациентите с високостепенна митрална регургитация и аортна стеноза по-често развиват хиперактивен делир, което предполага, че видът на основното сърдечно заболяване може да повлияе не само честотата, но и клиничната изява на ПОД. За останалите придружаващи заболявания не се установява статистически значима връзка с развитието на делир.

Особено значение има анализът на предоперативния оперативен риск. По-високият клас по ASA се асоциира с по-висока честота на ПОД, което потвърждава значението му като интегрален показател за общото физиологично състояние на пациента. За разлика от него EuroSCORE II не показва статистически значима връзка с развитието на делир, въпреки че пациентите с хиперактивен делир демонстрират тенденция към по-високи стойности. Вероятно това се дължи на ограничения размер на извадката, а не на липсата на клинично значение на показателя.

В обобщение, анализът на предоперативните фактори показва, че най-голямо значение за развитието на ПОД имат напредналата възраст, тежестта на общото клинично състояние, оценена чрез ASA, както и особеностите на основното сърдечно заболяване. Останалите изследвани показатели не могат да бъдат определени като независими РФ, но вероятно участват в изграждането на индивидуалния рисков профил на пациента.

5.3. Анализ на интраоперативните РФ

Интраоперативните фактори имат съществено значение за развитието на ПОД, тъй като именно през този период върху пациента едновременно въздействат хирургичната травма, ЕКК, анестезията, хемодинамичните промени и системният възпалителен отговор. Получените резултати показват, че не всички интраоперативни показатели оказват еднакво влияние върху риска от развитие на ПОД, което потвърждава комплексния характер на неговата патогенеза.

5.3.1. Вид оперативна интервенция

Видът на извършената кардиохирургична операция оказва влияние върху честотата на развитие на ПОД. Най-висока честота се установява при пациентите, подложени на клапна хирургия, следвани от болните с коронарна хирургия, докато при комбинираните оперативни интервенции честотата е по-ниска. Получените резултати съответстват на литературните данни, според които клапните операции са свързани с по-висок риск от делир поради по-голямата сложност на хирургичната интервенция, по-продължителното ЕКК и по-изразения системен възпалителен отговор.

Особен интерес представлява анализът на моторните фенотипове. Пациентите, подложени на изолирана коронарна хирургия, развиват по-често хипоактивен делир, докато при клапните и комбинираните операции преобладава хиперактивният фенотип. Това предполага, че видът на хирургичната интервенция може да влияе не само върху честотата, но и върху клиничната изява на ПОД.

5.3.2. Екстракорпорално кръвообращение

Продължителността на екстракорпоралното кръвообращение е по-голяма при пациентите с ПОД, но в настоящото проучване тази разлика не достига статистическа

значимост. Следователно продължителността на ЕКК не може да бъде определена като независим РФ в изследваната популация. Това не изключва възможността ЕКК да участва в патогенезата на ПОД чрез активиране на системния възпалителен отговор, ендотелната дисфункция и нарушенията в КМБ. Получените резултати подкрепят становището, че влиянието на ЕКК се определя от взаимодействието му с възрастта, коморбидността, тежестта на хирургичната интервенция и следоперативното протичане.

Анализът на температурния режим по време на ЕКК също не установява статистически значима връзка с развитието на ПОД. Независимо от това пациентите с делир показват тенденция към по-ниски минимални температури и по-голяма вариабилност на температурната динамика, което предполага, че оптималният температурен контрол може да има значение за ограничаване на неврологичните усложнения след кардиохирургични операции.

5.3.3. Вид кардиоплегия

Видът на използваната кардиоплегия се разглежда като потенциален интраоперативен РФ за развитие на ПОД, но данните в литературата остават ограничени. В настоящото проучване най-висока честота на ПОД се установи при пациентите с кристалоидна кардиоплегия, при които преобладава хиперактивният фенотип на делира. При кръвната кардиоплегия разпределението между двата моторни подтипа е сравнително равномерно, докато при Custodiol всички регистрирани случаи са с хиперактивен делир. Получените резултати предполагат възможна асоциация между кристалоидната кардиоплегия и по-високия риск от ПОД, което съответства на наличните литературни данни. Въпреки това, поради вероятното влияние на други интраоперативни фактори, видът на кардиоплегията не може категорично да се приеме като независим РФ и неговото значение следва да бъде уточнено в бъдещи проспективни проучвания.

5.3.4. Интраоперативна кръвозагуба

Един от резултатите на настоящото проучване е установената статистически значима връзка между интраоперативната кръвозагуба и развитието на ПОД. Пациентите с делир демонстрират по-голяма интраоперативна кръвозагуба в сравнение с пациентите без когнитивни нарушения. Получените резултати потвърждават, че значителната кръвозагуба представлява важен преципитиращ фактор, вероятно поради нарушаване на кислородната доставка към мозъка, хемодинамичната нестабилност и активиране на системния възпалителен отговор. От практическа гледна точка този резултат има особено значение, тъй като кръвозагубата е потенциално модифицируем фактор. Оптимизирането на хирургичната хемостаза, своевременната корекция на коагулационните нарушения и ограничаването на периоперативното кървене могат да допринесат за намаляване на риска от развитие на ПОД.

Анализът на интраоперативните фактори показва, че най-силна връзка с развитието на постоперативен делир имат **видът на оперативната интервенция, употребата на кристалоидна кардиоплегия и интраоперативната кръвозагуба**. За останалите изследвани показатели не се установява независима статистически значима зависимост. Получените резултати подкрепят разбирането, че интраоперативният риск за развитие на ПОД се определя не от действието на отделен фактор, а от комплексното взаимодействие между хирургичната травма, възпалителния отговор, хемодинамичните промени и индивидуалната уязвимост на пациента.

5.4. Анализ на влиянието на BIS-мониторираната дълбочина на анестезията върху развитието на ПОД

Една от основните цели на настоящото проучване беше да се оцени дали интраоперативното таргетиране на различни нива на биспектралния индекс (BIS) оказва влияние върху развитието на ПОД при пациенти над 65-годишна възраст, подложени на сърдечна операция с ЕКК. Този въпрос има особено практическо значение, тъй като ДА представлява един от малкото потенциално модифицируеми интраоперативни фактори, върху които анестезиологът може целенасочено да въздейства.

Въпреки значителния брой рандомизирани клинични проучвания и метаанализи, ролята на BIS-мониторинга в профилактиката на ПОД остава дискусативна. Докато част от авторите съобщават за по-ниска честота на делира при избягване на прекомерно дълбока анестезия, други не установяват статистически значим ефект, което вероятно се дължи на различия в дизайна на проучванията, характеристиките на пациентите и използваните диагностични критерии.

В настоящото проучване всички пациенти бяха мониторирани чрез BIS, като бяха сравнени две предварително определени таргетни нива на ДА – **BIS 40** и **BIS 60**. По този начин беше оценено не влиянието на самия мониторинг, а ефектът на различната дълбочина на анестезията върху развитието на ПОД.

Резултатите показаха, че ПОД се развива при **40,8%** от пациентите, като честотата му е значително по-висока в групата с таргетен **BIS 40** в сравнение с групата с **BIS 60 (30,0% срещу 10,8%)**. По-дълбоката анестезия е свързана с по-висока честота както на хипоактивния, така и на хиперактивния тип делир, което потвърждава връзката между прекомерното потискане на мозъчната активност и развитието на ранни следоперативни неврокогнитивни нарушения.

Настоящото проучване за първи път предлага референтен диапазон на интраоперативни **BIS стойности (50–51)**, асоцииран с липса на ПОД при пациенти, подложени на планова кардиохирургична операция с ЕКК. Това разширява съществуващите доказателства, като насочва вниманието не само към използването на BIS-мониторинг, а към определянето на оптимална таргетна дълбочина на анестезията като потенциално модифицируем фактор за превенция на ПОД.

Установена беше и статистически значима разлика в продължителността на следоперативната механична вентилация, която при пациентите с таргетен **BIS 40** е средно с **18,53 часа** по-дълга в сравнение с групата с **BIS 60**. Този резултат има съществено клинично значение, тъй като удължената механична вентилация е признат

РФ за развитие на ПОД и предполага, че по-дълбоката анестезия може да повлиява неблагоприятно ранното следоперативно възстановяване както директно, така и чрез увеличаване на експозицията на допълнителни преципитиращи фактори.

BIS-мониторингът следва да се използва не само за проследяване на дълбочината на анестезията, а като средство за нейното индивидуализиране и като важен компонент от комплексната стратегия за превенция на ПОД при възрастни кардиохирургични пациенти.

5.5. Анализ на постоперативните РФ за развитие на ПОД

Получените резултати потвърждават, че най-високата честота на ПОД се наблюдава през втория СОД, независимо от използваната таргетна стойност на BIS. Това съответства на публикуваните данни и вероятно се обяснява с максималната изява на системния възпалителен отговор, метаболитните нарушения, нарушенията на съня и остатъчните ефекти на анестетиците през този период. Сред лабораторните показатели статистически значима връзка с развитието на ПОД е установена за следоперативната хипоксемия и хипоалбуминемията. Пациентите с делир показват по-ниски стойности на SpO₂ и pO₂, което подкрепя ролята на нарушената оксигенация като потенциално модифицируем РФ. По-ниските стойности на серумния албумин също се асоциират с по-висока честота на ПОД, вероятно като отражение на системния възпалителен отговор, нарушеното хранително състояние и намаления физиологичен резерв. За разлика от това, серумният CRP, съотношението CRP/албумин и серумният креатинин демонстрират тенденция към по-високи стойности при пациентите с делир, но без статистически значима зависимост, което предполага, че те следва да се разглеждат като допълващи, а не самостоятелни предиктори на риска.

Анализът на следоперативните клинични фактори показва тенденция към по-голяма следоперативна кръвозагуба при пациентите с ПОД, което съответства на литературните данни и вероятно отразява влиянието на хемодинамичната нестабилност, анемията и необходимостта от хемотрансфузия върху развитието на делира.

Особено значение имат резултатите, свързани с продължителността на механичната вентилация. Пациентите, анестезирани при BIS 40, са били на АВ значително по-дълго в сравнение с пациентите при BIS 60, а по-продължителната механична вентилация се асоциира със значително по-висока честота на ПОД. Тези данни показват, че избягването на прекомерно дълбока анестезия и ограничаването на ненужно продължителната следоперативна седация и механична вентилация могат да бъдат важен компонент от мултимодалната профилактика на делира, като решенията за ранна екстубация следва да бъдат индивидуализирани според клиничното състояние на пациента.

Развитието на ПОД оказва неблагоприятно влияние и върху ранното следоперативно възстановяване. Престоят на пациентите с делир в интензивно отделение е удължен и е налице тенденция към удължаване на общия болничен престой. Макар разликата в общия болничен престой да не достига статистическа значимост, получените резултати са в съответствие с литературните данни и потвърждават, че ПОД

е важен показател за по-тежко следоперативно протичане и по-голям разход на болнични ресурси.

5.6. Клинична концепция за превенция на ПОД при пациенти, подложени на сърдечна хирургия под ЕКК

Превенцията на ПОД изисква мултидисциплинарен подход, който комбинира прецизен предоперативен скрининг, интраоперативен BIS мониторинг и постоперативен метаболитен и когнитивен контрол чрез CAM-ICU. Целта на изследването ни е да се разработи системен модел за ранна идентификация, превенция и контрол на ПОД при пациенти над 65 години, подложени на кардиохирургични интервенции с CPB, с цел намаляване честотата на делира, съкращаване на престоя в интензивно отделение, общия болничен престой и запазване на когнитивната функция и качеството на живот след операцията. Концепцията обединява ранната стратификация на риска, индивидуализираното управление на дълбочината на анестезията чрез BIS мониторинг и системното следоперативно проследяване с цел ранно откриване и своевременно лечение на ПОД. Предложеният алгоритъм интегрира всички етапи на периоперативното лечение и поставя акцент върху модифицируемите фактори, доказани в настоящото проучване.

Основните принципи на клиничната концепция за превенция включват:

- Ранна идентификация на рискови пациенти (предоперативна оценка) – възраст, пол, предоперативен когнитивен статус, сърдечна патология, функционален сърдечен статус, придружаващи заболявания и техния контрол, анамнеза за вредни навици, оценка по ASA.
- Непрекъснат BIS мониторинг.
- Поддържане на оптимална дълбочина на анестезията – BIS мониторинг (прицелни стойности 50–51).
- Поддържане на мозъчната хомеостаза – нормотермия, нормогликемия, електролитно равновесие.
- Контрол на хемодинамиката и оксигенацията – избягване на сигнификантна хипотония, водеща до нарушена органна и тъканна перфузия, хипоксия и хипогликемия.
- Минимизиране на фармакологични рискове – ограничаване на медикаменти от групата на бензодиазепините, предпочитане към алфа-2 рецепторни агонисти.
- Ранна мобилизация и сензорна ориентация – поддържане на циркаден ритъм и комуникация.
- Системна оценка за делир – CAM-ICU метод на всеки 6–12 часа.

Етапите на превенция включват:

1. Предоперативен етап

- Скрининг на когнитивната функция
- Разговор с пациента и близките му

- Определяне на рисковите фактори: възраст >70 г., АХ III, ДЛП, ИБС, клапен порок, ASA III–IV
- Оптимизация на предоперативни стойности на хемоглобин, електролити, албумин, маркери на възпаление.
- Обсъждане на медикаментозна стратегия с минимален психоактивен товар и изготвяне на анестезиологичен план

2. Интраоперативен етап

- BIS мониторинг през целия период на анестезията
- Поддържане на BIS в диапазон 50–51
- Избягване на BIS <40 и BIS >60
- MAP $\geq$ 65 mmHg, минимална интраоперативна кръвозагуба
- Кристалоидна кардиоплегия при клинична необходимост

3. Постоперативен етап

- Оптимизация на хемодинамика (медикаментозно и механично подпомагане)
- Мониторинг на SpO₂, pO₂, регулярно изследване на артериален КГА, ПКК, серумен албумин, CRP, CRP/Albumin Ratio
- Часово отчитане на постоперативна кръвозагуба – приложение на фармакологични агенти с цел намаляване на постоперативна кръвозагуба, damage control resuscitation
- Протоколи за навременно отвикване от АВ
- Оптимизация на аналгезията и избягване на дълбока седация
- SAM-ICU оценка (сутрин и вечер)
- Ранна мобилизация и когнитивна стимулация

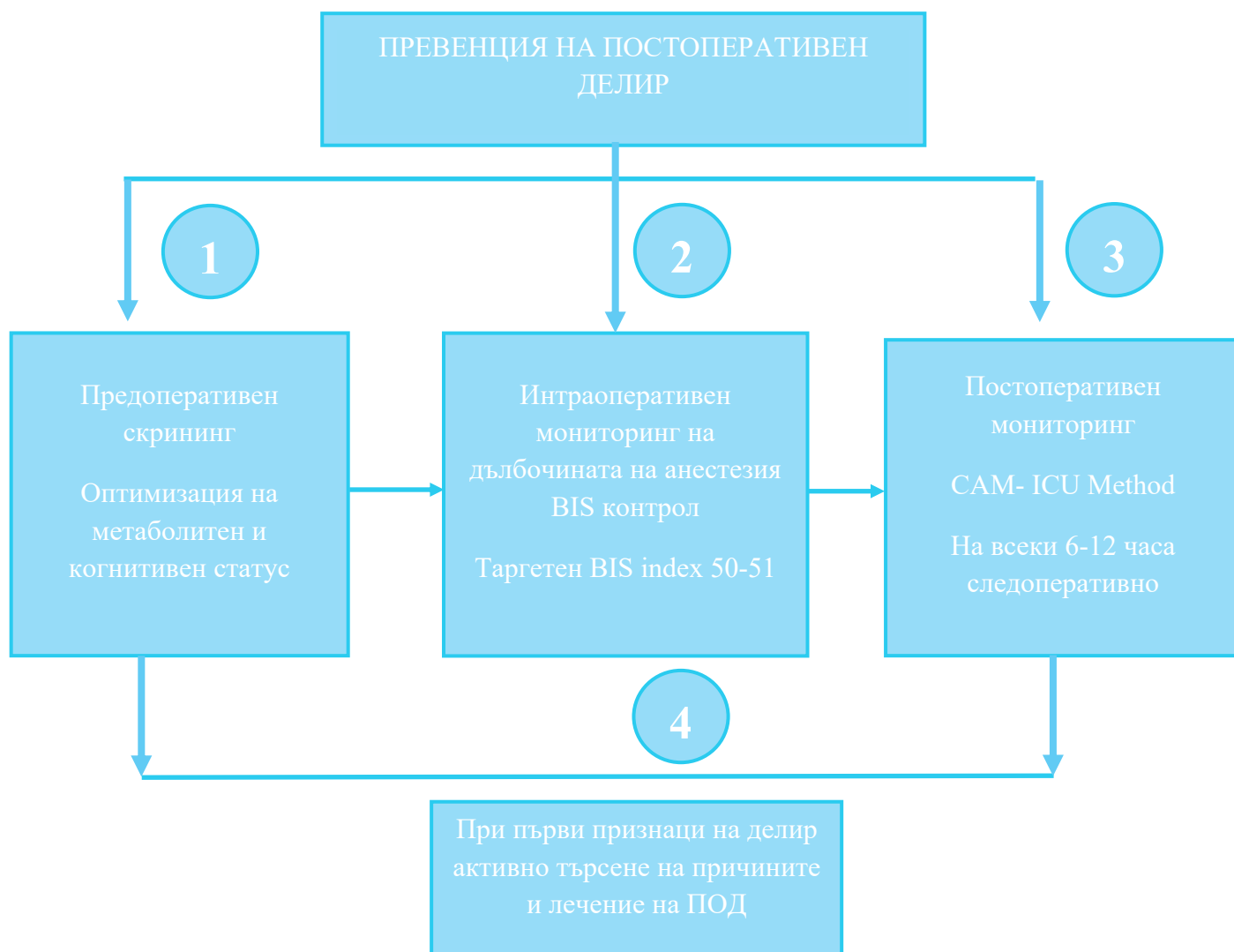
Алгоритъм на действие

1. Предоперативен скрининг → 2. Оптимизация на метаболитен и неврологичен статус → 3. Интраоперативен BIS контрол (50–51) → 4. Постоперативен мониторинг и SAM-ICU оценка → 5. Мултидисциплинарна интервенция при първи признаци на делир.

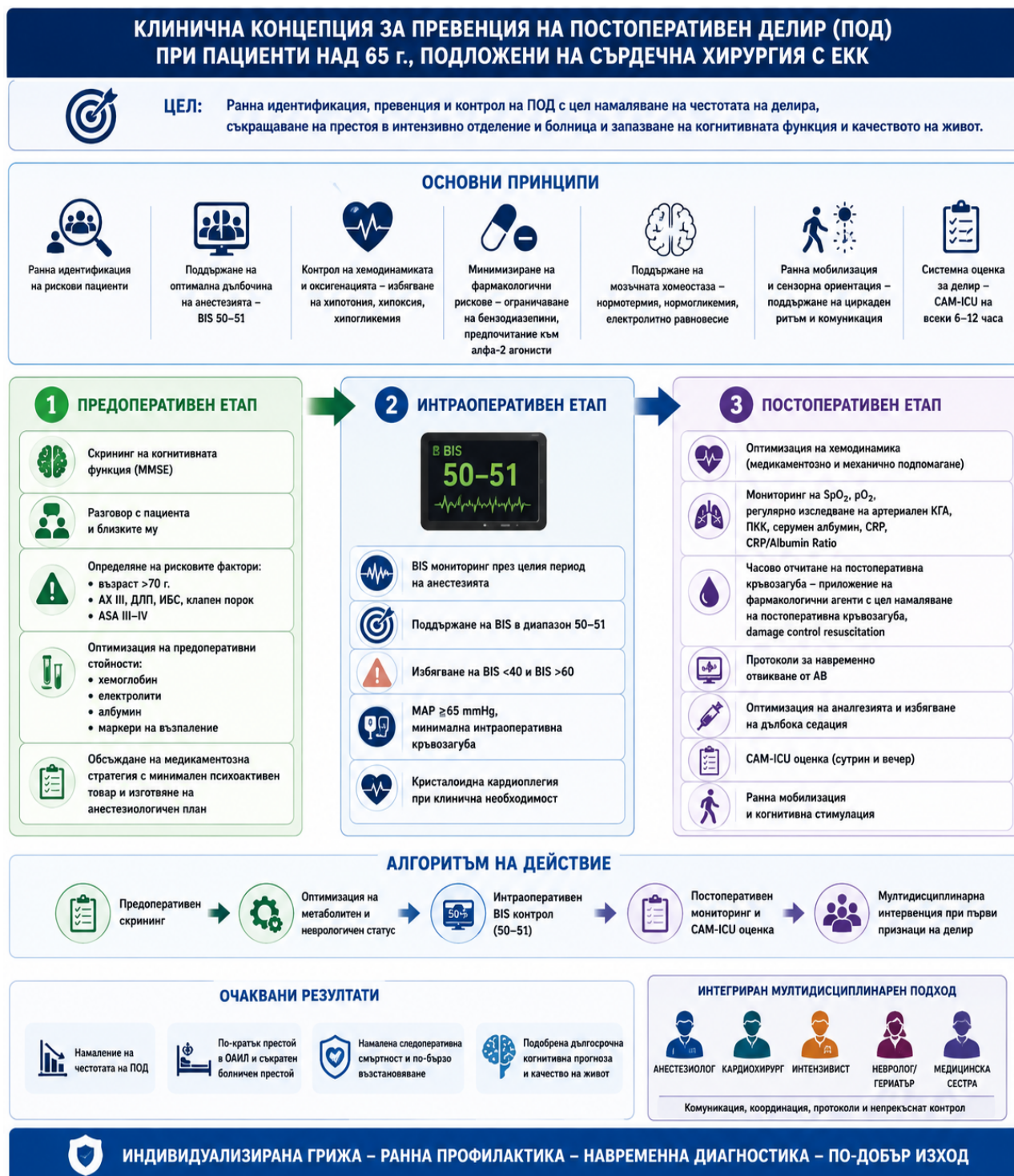
Очаквани резултати

- Намаление на честотата на ПОД
- По-кратък престой в ОАИЛ и съкратен болничен престой
- Намалена следоперативна смъртност и по-бързо възстановяване
- Подобрена дългосрочна когнитивна прогноза.

Клиничната концепция предлага интегриран, доказателствен подход за превенция на постоперативен делир при пациенти над 65 години, базиран на анализ на РФ, индивидуализирана анестезиологична дълбочина, регулярна когнитивна оценка. Тя може да послужи както като научен модел, така и като практически протокол за приложение в съвременната анестезиологична и реанимационна практика.



Фигура 34. Алгоритъм на действие



Фигура 35. Клинична концепция за превенция на ПОД

6. ОГРАНИЧЕНИЯ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Настоящото проучване, има няколко ограничения, които следва да се отчетат при интерпретацията на резултатите.

1. Размер и структура на извадката

В изследването са включени общо 120 пациенти, разделени на две равни групи – 60 пациенти с прицелен BIS 40 и 60 пациенти с прицелен BIS 60. Въпреки че този брой е достатъчен за провеждане на статистически анализи (вариационен анализ, t-тест за независими извадки, χ^2 тест и ANOVA), размерът на извадката остава относително ограничен за сложния характер на изследваните физиологични и неврокогнитивни процеси. Това може да намали статистическата мощ и да ограничи обобщаването на резултатите върху по-широка популация от кардиохирургични пациенти.

2. Едноцентров дизайн и специфичност на популацията

Проучването е проведено в рамките на един кардиохирургичен център, при стандартизирани протоколи за анестезия, хирургична техника и следоперативно лечение. Макар това да осигурява висока вътрешна валидност, то ограничава възможността за екстраполация на резултатите към други институции, в които могат да се прилагат различни подходи за мониторинг на анестезията, различни схеми на седация и постоперативна аналгезия.

3. Ограничения, свързани с мониторинга на дълбочината на анестезията

BIS мониторингът, макар и широко приет като обективен маркер на дълбочината на хипнотичния ефект, има своите ограничения. BIS стойностите могат да бъдат повлияни от електромиографска активност, използването на някои медикаменти, както и от технически фактори, като позициониране на електродите и артефакти от електрокардиографски сигнали. Това може да доведе до минимални отклонения между отчетените и реалните нива на анестетична дълбочина, особено по време на ЕКК, когато електрическите смущения са чести.

4. Диагностика и оценка на постоперативния делир

Оценката на ПОД е извършвана посредством валидирания метод CAM-ICU, при пациенти, оценявани на всеки шест часа след излизане от операционната зала, всеки път при необходимост и до петия ден след изписване от интензивно отделение. Въпреки стриктния протокол, диагностицирането на делир носи елемент на субективност и може да бъде повлияно от състоянието на пациента (седация, болка, умора). Освен това делирът има флукуиращ характер и е възможно някои епизоди да не бъдат регистрирани между интервалите на наблюдение.

5. Ограничения, свързани с оценката на седация

Оценката на нивото на съзнание е постигнато чрез RASS скала, което осигурява добра клинична обективност. Все пак, субективният характер на оценката и влиянието

на седацията върху когнитивното състояние могат да окажат влияние върху точното разграничаване между седация, делир и други състояния на нарушено съзнание.

6. Липса на дългосрочно проследяване

Оценката е ограничена до ранния постоперативен период (до пет дни след извеждането от ICU). Не са налични данни относно продължителността на делира, неговото въздействие върху когнитивното възстановяване или дългосрочните неврокогнитивни последици. Това възпрепятства извеждането на изводи за потенциалната връзка между BIS стойностите и персистиращите когнитивни нарушения.

7. ПРИНОСИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Настоящият дисертационен труд представлява първото по рода си научно-клинично изследване в България, посветено на връзката между дълбочината на анестезията, измерена чрез BIS мониторинг, и развитието на ПОД при пациенти над 65-годишна възраст, подложени на сърдечна хирургия с ЕКК. Проучването въвежда за първи път у нас модел за идентификация, превенция и контрол на ПОД, който комбинира анестезиологични и реанимационни подходи. Резултатите от изследването допринасят както за задълбочаване на научните познания в областта на кардиохирургичната анестезиология, така и за практическото усъвършенстване на грижите за възрастни пациенти в периоперативния период в анестезиологичната практика като цяло.

I. Научно-практически приноси

1. За първи път в България е проведено системно изследване на връзката между дълбочината на анестезията (BIS индекс) и постоперативния делир при пациенти, подложени на сърдечна хирургия под ЕКК.
2. Разработена и апробирана е клинична концепция за превенция на постоперативен делир, която обединява предоперативен скрининг, интраоперативен BIS мониторинг и постоперативен когнитивен контрол чрез SAM-ICU метод.
3. Въведен е структуриран триетапен модел за превенция на ПОД – предоперативен, интраоперативен и постоперативен, с ясно дефинирани диагностично-терапевтични действия.
4. За първи път в националната практика са определени оптимални „протективни“ стойности на BIS индекса (50–51), които минимизират риска от развитие на ПОД и оптимизират следоперативното когнитивно възстановяване.
5. Установена е статистически значима зависимост между дълбочината на анестезията и фенотипа на делира – по-дълбоката анестезия ($BIS \approx 40$) се асоциира с хиперактивен делир, докато по-повърхностната ($BIS \approx 60$) – с хипоактивен делир.
6. Идентифицирани са предоперативни, интраоперативни и постоперативни РФ, които корелират с честотата и фенотипа на ПОД.

II. Приноси с оригинален характер

1. Разработен е алгоритъм за клинично действие, включващ четири последователни стъпки: предоперативен скрининг и оптимизация на пациента; интраоперативен BIS мониторинг с таргетни стойности 50–51; постоперативен CAM-ICU мониторинг; активно търсене и лечение при първи признаци на делир.
2. Разработената схема „Превенция на постоперативен делир“ визуализира нов модел на непрекъснат мониторинг и обратна връзка между трите етапа на хирургичното лечение.
3. Практическото внедряване на разработената концепция води до: намаляване честотата на ПОД, скъсяване на престоя в ОАИЛ и болницата, очаквана редукция на следоперативната смъртност, по-добро дългосрочно когнитивно възстановяване и подобро качество на живот.
4. Разработената клинична концепция и алгоритъм представляват иновативен, доказано приложим модел, който може да се внедри в рутинната практика и да послужи като основа за създаване на национален протокол за превенция на постоперативен делир при пациенти, подложени на сърдечна хирургия под ЕКК, както и в рутинната анестезиологична практика.

Дисертационният труд има значим научен и практико-приложен принос за българската кардиохирургична анестезиология. За първи път е демонстрирана ефективността на BIS мониторинга като инструмент за индивидуализиране на дълбочината на анестезията с цел превенция на постоперативен делир

8. ИЗВОДИ

По задача 1: Да се анализират предоперативните, интраоперативните и постоперативните показатели за появата на постоперативен делир.

Сред изследваните предоперативни фактори като предразполагащи РФ с най-голяма тежест за развитие на ПОД се отличиха: демографският показател – възраст (над 70 годишна възраст), мъжки пол, триклонова коронарна болест (ангажирането на повече коронарни артерии, увеличава риска от ПОД), от клапните пороци водещи РФ за хиперактивен делир – високостепенна митрална регургитация, следвана от високостепенна аортна стеноза, на трето място се нарежда – комбиниран вициум – високостепенна митрална регургитация и високостепенна аортна стеноза. От придружаващите заболявания като предразполагащи РФ се открояват също ДЛП и по-висока степен на АХ (АХ III ст.). По-висока оценка по ASA (III и IV) е предразполагащ РФ за ПОД.

Като РФ не се откриха BMI, ППМ, ЗД, както и стойностите на CVP и ФИ, както и оценката EUROSCORE II. Не се установиха статистически значими разлики в изходните стойности на Hgb, Hct, WBC, Albumin, CRP, Creatinine.

След анализ на интраоперативни фактори се доказва, че коронарната хирургия представлява РФ за развитие на хипоактивен делир, докато клапната и комбинираната хирургия – на хиперактивен фенотип делир. Като РФ се открояват: изменението на АН на входния етап в операционната, употребата на кристалоидна кардиоплегия, засилената

интраоперативна кръвозагуба, дълбочината на анестезията.

Не се доказаха статистически значими разлики в стойностите на продължителността на анестезията и продължителността на ЕКК, продължителността на клампажното време на аортата, стойностите на минималната температура, измерена в ЕКК при пациентите с и без клиника на ПОД.

От постоперативните фактори като рискови за ПОД се откриха стойностите на SpO₂, pO₂, серумен албумин, изследвани на втори СОД. Постоперативната кръвозагуба над 1000мл. за първите 24 часа след операцията и продължителната АВ са преципитиращи РФ за ПОД.

Не се доказаха статистически значими разлики в стойностите на pCO₂, CRP, CRP/Albumin Ratio, Creatinine, изследвани на втори СОД между пациентите с и без клиника на ПОД.

По задача 2: Да се установи дали различното ниво на анестезия (мониторирано чрез стойностите на BIS index) води до различна степен на проявление на постоперативен делир.

Доказа се, че между BIS и появата на делир съществува взаимовръзка, т.е. между нивото на дълбочината на анестезия и развитие на ПОД съществува взаимовръзка и между етапите на приложение на BIS метод за мониторинг на анестезия и прицелните стойности на дълбочина на анестезия и пациентите с делир съществува зависимост. Статистически се доказва, че между групите с таргетен BIS индекс 40 и BIS индекс 60 и степените на проявление на ПОД съществува взаимовръзка, т.е. пациентите от двете групи с таргетен BIS индекс 40 и BIS индекс 60 развиват делир с различна степен на проявление.

По задача 3: Да се определи дали поддържането на по-ниски прицелни стойности на BIS индекс е преципитиращ РФ за развитие на постоперативен делир.

По-дълбокото ниво на анестезия (поддържане на BIS индекс около 40) е преципитиращ РФ за развитието на ПОД, а поддържането на по-повърхностно ниво на анестезия или стойности на BIS индекс около 60 намалява риска от ПОД – т.е. има протективен ефект върху развитието на ПОД. Пациентите с по-дълбоко ниво на анестезия – таргетен BIS индекс 40 развиват по-често хиперактивен делир, докато пациентите с по-повърхностно ниво на анестезия с таргетен BIS индекс 60 развиват по-често хипоактивен делир.

Налице е статистически значима разлика между средните стойности на АВ за двете групи пациенти BIS 40 и BIS 60. Пациентите от групата с BIS 40 са с по-продължителна АВ над 12 часа в сравнение с пациентите от групата BIS 60. Задълбоченото ниво на анестезия BIS 40 и удължената в следствие на това продължителност на постоперативната АВ са преципитиращи РФ за развитие на ПОД.

По задача 4: Да се установят протективни стойности на BIS индекс по отношение на развитие на ПОД при пациенти на и над 65 годишна възраст, подложени на сърдечна операция.

Разликите между средните стойности на BIS в групите пациенти без делир и с хипоактивен делир, без делир и с хиперактивен делир са статистически значими. Разликите между средните стойности на BIS с хипоактивен делир и хиперактивен делир не са статистически значими.

Следователно тези резултати показват, че е необходимо в хирургичната практика да се въведат нови референтни стойности на BIS, които да гарантират отсъствието на ПОД. Такива стойности за BIS могат да бъдат апробирани в интервала (50-51) относно деветте етапа на хирургична интервенция, включващи: увод в анестезия, стернотомия, канюлация на аортата, начало на ЕКК, клампаж на аортана, на всеки 10 минути по време на ЕКК, деклампаж на аортата, край на ЕКК и излизане от операционна зала.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПОД представлява едно от най-значимите периоперативни неврокогнитивни усложнения при възрастни пациенти, подложени на сърдечна хирургия с ЕКК. Развитието му е резултат от комплексно взаимодействие между предразполагащи и преципитиращи РФ, което налага ранното идентифициране на пациентите с повишен риск и прилагането на целенасочени профилактични стратегии.

Настоящото проучване е първото в България, което системно изследва връзката между дълбочината на анестезията, мониторирана чрез биспектрален индекс (BIS), и развитието на ПОД при пациенти над 65-годишна възраст, подложени на сърдечна хирургия с ЕКК.

Получените резултати показват, че ДА е важен модифицируем интраоперативен РФ за развитие на ПОД. Поддържането на BIS около 50-51 се асоциира с по-ниска честота на делир в сравнение с по-дълбока анестезия, което подкрепя приложението на индивидуализирано BIS-насочено титриране на анестетиците при възрастни кардиохирургични пациенти.

На базата на установените предоперативни, интраоперативни и постоперативни РФ беше разработена интегрирана клинична концепция за превенция на ПОД, включваща предоперативна стратификация на риска, BIS-насочено управление на анестезията и системно постоперативно проследяване чрез SAM-ICU метод. Предложеният алгоритъм осигурява практически приложим мултидисциплинарен модел за ранно разпознаване и профилактика на ПОД.

Внедряването на този подход в клиничната практика има потенциал да намали честотата на ПОД, да съкрати продължителността на механичната вентилация, престоя в интензивно отделение и болничния престой, както и да подобри ранното когнитивно възстановяване на пациентите. Настоящото изследване допринася за оптимизиране на периоперативните грижи и разширява съвременните възможности за превенция на ПОД при възрастни кардиохирургични пациенти.

10. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

1. Mihalkova B., L. Bakalivanov, M. Atanassova, "Heparin-Induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery", International Journal of Science and Research, Volume 9 Issue 1, January 2020, DOI: 10.21275/ART20204482
2. Mihalkova B., L. Bakalivanov, "Postoperative Delirium in Open Cardiac Surgery Patients", Volume 9 Issue 12, December 2020, International Journal of Science and Research (IJSR), Pages: 1177-1185, <https://www.ijsr.net/getabstract.php?paperid=SR201218184340>, DOI: <https://dx.doi.org/10.21275/SR201218184340>
3. Михалкова Б. Лечебно хранене при пациенти обект на сърдечна хирургия, списание Анестезиология и интензивно лечение, бр.2/2022
4. Митрев Б., Мартинова Б., Бакаливанов Л. XV Научна конференция на БССА „Съвременни акценти в сърдечната и съдовата патология – фокус върху медицина на доказателствата и съвременните препоръки“ гр.София, 06/2024 Презентация на тема: „Делир в интензивно отделение – диагноза и лечение“
5. Мартинова Б., Патофизиология на постоперативен делир в кардиохирургията, списание Анестезиология и интензивно лечение, бр. 3/2025, LII, стр. 13