

Медицински Университет – Плевен

Факултет „Медицина“

Катедра „Хирургически болести“

Ръководител Катедра: Проф. д-р Димитър Живков Стойков, д.м.н.

**ЦЕРЕБРАЛНА ПРОТЕКЦИЯ ПРИ ХИРУРГИЯ
НА АОРТНИ ДИСЕКАЦИИ ТИП А**

Д-р Георги Георгиев Манчев

Автореферат

на дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“;
професионално направление 7.1. „Медицина“;
докторска програма „Обща хирургия“

Научен ръководител:

Доц. д-р Васил Гегусков, д.м.

Официални рецензенти:

Доц. д-р Владимир Корновски, д.м.

Доц. д-р Васил Велчев, д.м.

Плевен, 2023 година

Дисертантът работи в Клиниката по Сърдечна хирургия на Университетска многопрофилна болница за активно лечение „Света Анна“ София.

Докторантът е зачислен като задочен към катедра по Хирургически болести на Медицински факултет при Медицински университет – Плевен със Заповед на Ректора на МУ- Плевен №-2947 /27.11.2018 г.

Докторантът е отчислен с право на защита със Заповед на Ректора на МУ-Плевен №1566 /05.06.2023 г.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет на Катедрата по Хирургически болести, Медицински Факултет на Медицински Университет – Плевен, на основание чл. 24, ал. 6 и чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ и чл. 39, ал. 1 от Правилника за развитието на академичния състав в Медицинския университет – Плевен , във връзка с решение на Академичния съвет (Протокол № 2/06.07.2023 г.).

Дисертационният труд съдържа 228 стандартни машинописни страници и е онагледен с 41 фигури и 22 таблици. Библиографската справка съдържа 526 литературни източника на латиница.

*Публичната защита на дисертационния труд ще се състои 26 октомври 2023 г. **14:00 ч.** в зала „Амброаз Паре“, ТЕЛЕЦ при Медицинския университет – Плевен въз основа на Заповед № 2106/25.07.2023г. на проф. д-р Добромир Димитров Димитров, д. м., Ректор на МУ-Плевен, пред научно жури в състав:*

Председател:

Доц. д-р Пенчо Тончев, д.м.

Външни членове:

Проф. д-р Росен Евгениев Маджов, д.м.н. (МУ-Варна)

Доц. д-р Владимир Борисов Корновски, д.м. (Университет „Проф. д-р Асен Златаров, гр. Бургас)

Доц. Васил Димитров Велчев, д.м. (МУ-София)

Резервен външен член:

Проф. д-р Георги Тодоров Байчев, д.м, (ВМА-София)

Вътрешни членове:

Проф. д-р Снежанка Томова Тишева-Господинова, д.м.н.

Доц. д-р Пенчо Тончев Тончев, д.м.

Резервен вътрешен член:

Проф. д-р Сергей Димитров Илиев, д.м.

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Наука“ на Медицинския Факултет към Медицински Университет – Плевен, както и на интернет страницата на Медицински Университет – Плевен: <http://mu-pleven.bg>

Съдържание

Съдържание	4
Списък на използваните съкращения	7
I. УВОД	9
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	10
1. Цел	10
2. Задачи	10
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	11
1. Дизайн на проучването	11
2. Критерии за включване в проучването	11
3. Демографска и клинична характеристика	12
4. Оперативна техника	16
4.1. Хирургична цел и техника	16
4.2. Канюлация за КПБ	16
4.3. Кардиопулмонален байпас и хипотермия	18
4.4. Циркулаторен арест и селективна мозъчна перфузия	19
4.5. Реперфузионни условия	22
5. Крайни резултати	23
5.1. Оперативна (болнична) смъртност и 24-часова смъртност. Дългосрочна преживяемост	23
5.2. Перманентен неврологичен дефицит (ПНД)/инсулт	23
5.3. Временен неврологичен дефицит (ВНД)	23
5.4. Вторични показатели	24
6. Оценка на постоперативната неврологична дисфункция	25
7. Статистически анализ	25
7.1. Описателни методи	25
7.2. Аналитични методи	26
IV. РЕЗУЛТАТИ	27
1. Обобщение на интраоперативните и ранните постоперативни резултати и сравнителен анализ между група А и група Б	28
1.1. Данни от ХЦА/САМП (група А)	28

1.2. Сравнение на интраоперативните резултати.	32
1.3. Обобщени резултати на първичните постоперативни показатели.	34
1.4. Сравнение на постоперативните резултати.....	35
2. Анализ на рискови фактори за постоперативно неврологично увреждане.	37
2.1. Сравнителен анализ между пациентите с и без постоперативно неврологично увреждане.	37
2.2. Определяне на предикторите за постоперативно неврологично увреждане.	40
3. Анализ на рискови фактори за оперативна смърт.	40
3.1. Сравнителен анализ между преживелите и починалите пациенти.....	40
3.2. Определяне на предикторите за оперативна смърт.	43
4. Оценка на ефекта на ХЦА/САМП върху неврологичната морбидност и оперативната смъртност.....	43
4.1. Кръстосани таблици.	43
4.2. Регресионен метод.	44
4.3. Сравнителен анализ на основните физиологични параметри на ХЦА/САМП по отношение на крайния изход.	45
5. Дългосрочна преживяемост.	48
5.1. Дългосрочна преживяемост на цялата група.	48
5.2. Сравнителен анализ на дългосрочната преживяемост на групи пациенти.	49
5.3. Предикторна стойност на ХЦА/САМП и неврологичното увреждане върху дългосрочната преживяемост.	51
V. ОБСЪЖДАНЕ.	51
1. Средногодишна честота на ОДА-А за периода на изследването.....	52
2. Анализ на демографските и предоперативните данни.....	52
2.1. Обобщителен анализ и съпоставяне с друга група.....	52
2.2. Сравнителен анализ между група А и група Б.....	54
3. Анализ на интраоперативните данни.....	54
3.1. Обобщителен анализ и съпоставяне с друга група.....	54
3.2. Сравнителен анализ на интраоперативните резултати между група А и група Б.	57
4. Анализ на постоперативните резултати.	58
4.1. Обобщителен анализ на постоперативните резултати и съпоставяне с друга група.	58
4.2. Сравнителен анализ на ранните постоперативни резултати между двете групи. .	59
5. Оценка на рисковите фактори за неблагоприятен изход.	60

5.1. Рискови фактори за постоперативно неврологично увреждане.....	60
5.2. Рискови фактори за оперативна смърт.	62
6. Приложение на селективна антеградна мозъчна перфузия – влияние върху неврологичната морбидност и оперативната смърт.....	63
6.1. Със или без САМП?.....	63
6.2. Влияние на параметрите на ХЦА/САМП върху крайния изход (неврологично увреждане и смърт).....	64
7. Дългосрочна преживяемост след операция за ОДА-А.....	66
VI. ИЗВОДИ.	67
VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	69
VIII. ПРИНОСИ.	69
IX. Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд.....	70

Списък на използваните съкращения

- АКР – алкално-киселинно равновесие
- АКБ – аортокоронарен байпас
- БЗТ – бъбречно-заместителна терапия
- ВНД – временна неврологична дисфункция
- ЕКК – екстракорпорално кръвообращение
- ИАБП – интрааортна балонна помпа
- ИБС – исхемична болест на сърцето
- икр – интерквартилен размах
- ИТМ – индекс на телесна маса
- КЗ – кръвна захар
- КПБ – кардиопулмонален байпас
- КПР – кардиопулмонална ресусцитация
- МСБ – мозъчно-съдова болест
- НФ – назофарингеална температура
- ОБУ – остро бъбречно увреждане
- ОДА – остра аортна дисекация
- ОДА-А – остра аортна дисекация тип А
- ОИЛ – отделение за интензивно лечение
- ПЗП – прясно-замразена плазма
- ПНД – перманентна неврологична дисфункция
- РМП – ретроградна мозъчна перфузия
- САМП – селективна антеградна мозъчна перфузия
- бСАМП – билатерална САМП
- уСАМП – унилатерална САМП
- ТЕЕ – трансезофагеална ехокардиография
- ТИА – транзиторна исхемична атака
- ТКД – транскраниален доплер

TTE – трансторакална ехокардиография

ХЦА – хипотермичен циркулаторен арест

ARDS – acute respiratory distress syndrome

GERAADA – German Registry of Acute Aortic Dissection Type A

IRAD – International Registry of Acute Aortic Dissection

OR – odds ratio

SIRS – systemic inflammatory response syndrome

STS – Society of Thoracic Surgeons

TRALI – transfusion-related acute lung injury

I. УВОД.

Сърдечната хирургия се отличава с висока степен на инвазия в целостта и физиологичните процеси на тялото. Почти всички сърдечни операции се извършват чрез помощта на екстракорпорална циркулация, която дава възможността да се интервенира върху деликатните сърдечни структури. Манипулирането на сърдечните структури на фона на нефизиологично кръвообращение е свързано с различни странични ефекти, които могат да достигнат степен на клинично значими усложнения. Неврологичните усложнения са чести след отворена сърдечна хирургия. Пациентите с неврологично усложнение имат удължен болничен престой и увеличена смъртност. Оцелелите пациенти с неврологично усложнение имат значително влошено качество на живот и по-ниска дългосрочна преживяемост. Всичко това увеличава финансовия товар върху системата на здравеопазване и социалната система.

Острата дисекация на аортата (ОДА) е едно от най-критичните състояния в медицината, често изискващо спешна хирургична намеса. Честотата на ОДА не намалява, а дори се увеличава през последните две десетилетия поради повишено внимание върху това заболяване и по-бързи и прецизни технологии за диагностика. Оперативното лечение на ОДА представлява агресивно вмешателство в човешкото тяло, което наред с корекция на проблема може да нанесе и сериозна вреда на пациента. Често корекцията на дисециралата аорта налага прекъсване на телесното кръвообращение за период от време (циркулаторен арест). Честотата на неврологично увреждане след операциите за ОДА е дори по-висока от средната в сърдечната хирургия като цяло. Това изисква полагане на максимални усилия за тяхната превенция. В историята на кардиохирургията методите за неврологична протекция търпят плавно развитие. Охлаждането на тялото и мозъка е първият използван способ, който е запазил значението си и до днес. През годините са разработени различни техники за перфузия на мозъка през периода на циркулаторен арест. Те се различават по механизма на перфузия – ретрограден или антеграден, техниката на канюлация за извършване на системна/мозъчна перфузия, перфузията само на едната или на двете мозъчни хемисфери. Въпреки множеството клинични и експериментални проучвания върху техниките за церебрална протекция все още няма категоричен отговор коя от тях е най-ефективна и безопасна.

В клиниката по кардиохирургия на УМБАЛ „Св. Анна“ при хирургия на остра дисекция на аортата тип А (ОДА-А) при необходимост в съответните оперативни случаи се прилага хипотермичен циркулаторен арест (ХЦА), допълнен с билатерална селективна антеградна мозъчна перфузия (бСАМП). През последните години се наблюдава тенденция към прилагане на техниката върху всеки един пациент, тъй като тя позволява по-сигурно и ефективно извършване на оперативната корекция.

Тази научна разработка се състои от данни, получени изцяло от клиниката по кардиохирургия на УМБАЛ „Св. Анна“ и дава яснота върху ефективността на ХЦА/бСАМП в настоящата кохорта пациенти.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.

1. Цел

Целта на дисертационния труд е да оцени ефективността и безопасността на селективната антеградна мозъчна перфузия в условията на хипотермичен циркулаторен арест като метод за протекция на главния мозък за извършване на отворена дистална анастомоза при оперативно лечение на остра аортна дисекция тип А.

2. Задачи

А. Анализ на предоперативни клинични, демографски и лабораторни характеристики пациентите с остра дисекция на аортата тип А.

Б. Анализ на използваните методи за церебрална протекция в настоящата кохорта пациенти.

В. Описание на оперативните техники, използвани при настоящата кохорта от пациенти.

Г. Анализ на ранните постоперативни резултати по отношение на продължителност на апаратна вентилация, реанимационен престой и болничен престой, и усложнения, свързани с оперативното лечение.

Д. Анализ на неврологичната морбидност след хирургично лечение на аортна дисекция тип А, ролята на методите за церебрална протекция, изследване на причините за възникването ѝ и нейното влияние върху крайните резултати.

Е. Анализ на ранната и късната следоперативна смъртност и отношението на неврологичните усложнения към нея.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.

1. Дизайн на проучването.

Настоящото изследване представлява ретроспективно обсервационно лонгитудинално проучване, анализиращо влиянието на селективната антеградна мозъчна перфузия в условията на хипотермичен циркулаторен арест върху ранните и по-отдалечени резултати при оперативно лечение на остра аортна дисекация тип А. Обособени са две групи пациенти – с приложение на ХЦА/САМП (терапевтична група, група А) и без приложение на ХЦА/САМП (контролна група, група Б), и е извършен сравнителен анализ между тях. При пациентите с ХЦА/САМП дисталната анастомоза е извършена на „отворена/деклампирана“ аорта, докато при пациентите без ХЦА/САМП тя е извършена на „затворена/клампирана“ аорта. Отворената анастомоза осигурява технически предимства в условията на ОДА-А. Тъй като ХЦА е рисков фактор за различни усложнения, постигането на сходни резултати между двете групи се смята за положителен резултат (noninferiority) и доказва, че САМП неутрализира негативните ефекти на ХЦА. По такъв начин сравнението на двете групи може да насърчи или ограничи избора на отворена дистална анастомоза с ХЦА/САМП. Информацията за пациентите е извлечена от базата данни на Клиниката по Кардиохирургия, УМБАЛ „Св. Анна“, гр. София за период от 13 години (2010 – 2022 г. включително). Поради ретроспективния характер на проучването не е търсено съгласие от пациентите, като се смята за достатъчно разрешението на етичната комисия на лечебното заведение. Проследяването на статуса (жив/починал) на изписаните пациенти се извършва през национална база данни, като се осъществява телефонен контакт с близките на починалите пациенти за изясняване на момента на смъртта.

2. Критерии за включване в проучването.

Проучването включва последователна серия пациенти, оперирани по повод остра аортна дисекация тип А, независимо от съпътстващи заболявания и състояние при постъпването. Четирима пациенти с диагноза ОДА-А са обсъдени за консервативно лечение поради

коматозно състояние (липсващи рефлексии и спонтанно дишане) с неясен неврологичен изход и не попадат в изследването.

3. Демографска и клинична характеристика.

Както при всяко спешно състояние и пациентите от настоящата група имат известно географско региониране. Преобладаващата част от пациентите идват от западната част на страната и най-вече област София-град и Софийска област. Няма пациенти от крайна източна и от южна България (фиг. 1). Един пациент е чужденец от гр. Скопие.



Фиг. 1. Разпределение на произхода на пациентите по области.

Проучването обхваща 120 пациенти, оперирани в спешен порядък по повод ОДА-А в периода 2010-2022 година. От тях 87 (72.5%) са мъже, а 33 (27.5%) са жени. Средната възраст е 59 ± 12 години. Средният индекс на телесна маса е 28.2 ± 5.3 кг.м⁻² (медиана 27.2, икр 24.6-32.0). Средният предоперативен хемоглобин е 130.1 ± 19.5 г/л. 93 (77.5%) пациенти презентират с тип I дисекция по ДеБейки, 24 (20.0%) с дисекция тип II, двама пациенти (1.7%) с дисекция тип III с ретроградно обхващане на аортната дъга и един пациент (0.8%)

с дисекирала хронична калцирана аневризма на възходящата аорта и аортната дъга. 111 пациенти (92.5%) имат анамнестични данни за артериална хипертония или прием на антихипертензивни медикаменти. 9 пациенти (7.5%) имат потвърден захарен диабет. 29 пациенти (24.2%) имат наследствена аортопатия, като от тях 17 (14.2%) са с бикуспидна аортна клапа, а 12 (10%) са с фамилен аортен синдром. 4 (3.3%) пациенти страдат от синдром на Марфан. 4 (3.3%) пациенти имат известна ИБС, 3 (2.5%) имат данни за преживян миокарден инфаркт, а 8 (6.7%) постъпват с остра миокардна исхемия (електрокардиографски и ензимни данни) в резултат на дисекацията. 7 пациенти (5.8%) имат анамнестични данни за преживян исхемичен мозъчен инсулт в миналото.

При първоначалното неврологично изследване, извършено от приемащия хирург и анестезиолог-реаниматор, 104 от пациентите (86.7%) са без неврологичен дефицит. 4 пациенти (3.3%) демонстрират моторен дефицит (хемипареза). 4 (3.3%) пациенти постъпват в ступор, 5 (4.2%) съобщават за синкоп, 3 (2.5%) са с хиперактивен делир.

58 (48.3%) пациенти са с артериална хипертензия (систолично артериално налягане >140 mmHg или нужда от вазодилататори) в хода на диагностичното уточняване. 24 пациенти (20.0%) са с хипотензия (систолично артериално налягане <120 mmHg). 8 пациенти (6.7%) са в шоково състояние (систолично артериално налягане <90 mmHg или нужда от вазопресори). 1 пациент е трансфериран в операционен блок с кардиопулмонална ресусцитация.

9 пациенти (7.5%) постъпват с предсърно мъждене при началното електрокардиографско изследване.

75 пациенти (62.5%) имат нормална бъбречна функция при първоначалния преглед, 26 пациенти (21.7%) се презентират с неолигурична бъбречна недостатъчност, 15 пациенти (12.5%) с олигурична бъбречна недостатъчност (урина <10 мл/ч) и 4 пациенти (3.3%) са с хронично бъбречно заболяване.

При 35 пациенти (29.2%) се открива нарушение на периферния пулс на поне един крайник.

12 пациенти (10.0%) имат симптоми на мезентериална исхемия – палпаторна болка в корема, гадене и повръщане, липсваща перисталтика.

По ехографски или компютър-томографски данни 50 пациенти (41.7%) имат съпътстващ перикарден излив, като при 9 от тях (7.5%) се развива сърдечна тампонада. При 55 пациенти (45.8%) се регистрира аортна регургитация II степен или по-висока. Средната фракция на изтласкване е $57\pm 7\%$.

Кохортата е разпределена в две групи, чрез които се извършва оценка на ефективността на САМП при хирургия на ОДА-А. Група А включва 81 пациенти (67.5%), оперирани на „отворена аорта“ чрез ХЦА и САМП. Група Б е контролна група, включваща 39 пациенти (32.5%), оперирани на клампирана аорта без ХЦА и САМП. На табл. 1 и табл. 2 е показана сравнителна оценка на предоперативните характеристики на двете групи пациенти.

Параметър	Група А (ХЦА/САМП)	Група Б (без ХЦА/САМП)	<i>p</i>
Възраст	60.3±11.3	57.0±13.6	0.166
Пол (мъже)	59 (72.8%)	28 (71.8%)	0.904
ИТМ	28.2±5.5	28.1±5.1	0.886
Хемоглобин	135.1±17.4	127.6±20.1	0.049
Морфология (Де Бейки)			
<i>Тип I</i>	72 (88.9%)	21 (53.8%)	0.000
<i>Тип II</i>	7 (8.6%)	18 (46.2%)	
<i>Тип III</i>	2 (2.5%)	0 (0%)	
Артериална хипертензия	77 (95.1%)	34 (87.2%)	0.148
Захарен диабет	5 (6.2%)	4 (10.3%)	0.47
Бикуспидна аортна клапа	8 (9.9%)	9 (23.1%)	0.052
Аортопатия			
<i>Несиндромна аортопатия</i>	13 (16.0%)	16 (41.0%)	0.004
<i>Синдром на Марфан</i>	2 (2.5%)	2 (5.1%)	

Табл. 1. Сравнителен анализ между клинично-демографските данни на двете групи.

Параметър	Група А (ХЦА/САМП)	Група Б (без ХЦА/САМП)	<i>p</i>
ИБС			
<i>Стабилна стенокардия</i>	2 (2.5%)	2 (5.1%)	0.348
<i>Преживян миокарден инфаркт</i>	3 (3.7%)	0 (0%)	
<i>Остра миокардна исхемия</i>	7 (8.6%)	1 (2.6%)	
Преживян инсулт	6 (7.4%)	1 (2.6%)	0.425
Неврологичен симптом			
<i>Моторен дефицит</i>	2 (2.5%)	2 (5.1%)	0.207
<i>Ступор</i>	3 (3.7%)	1 (2.6%)	
<i>Синкоп</i>	5 (6.2%)	0 (0%)	
<i>Делир</i>	3 (3.7%)	0 (0%)	
Хемодинамика			
<i>Артериална хипертензия</i>	40 (49.4%)	18 (46.2%)	0.238
<i>Артериална хипотензия</i>	19 (23.5%)	5 (12.8%)	
<i>Шок</i>	6 (7.4%)	2 (5.1%)	
<i>КПР</i>	1 (1.2%)	0 (0%)	
Нестабилна хемодинамика	26 (32.1%)	7 (17.9%)	0.104
Бъбречна недостатъчност			
<i>Хронична БН</i>	4 (4.9%)	0 (0%)	0.062
<i>Остра неолигурична БН</i>	22 (27.2%)	4 (10.3%)	
<i>Остра олигурична БН</i>	10 (12.3%)	5 (12.8%)	
Остро бъбречно увреждане	32 (41.6%)	9 (23.1%)	0.049
Исхемия на крайник	25 (30.9%)	10 (25.6%)	0.555
Мезентериална исхемия	8 (9.9%)	4 (10.3%)	1.0
Перикарден излив	32 (39.5%)	18 (46.2%)	0.489
Тампонада	8 (9.9%)	1 (2.6%)	0.268
Аортна регургитация \geq II ст.	36 (44.4%)	19 (48.7%)	0.660
Фракция на изтлаксване	57.4 \pm 5.9	57.7 \pm 7.6	0.821

Табл. 2. Сравнителен анализ на клиничното представяне на двете групи.

4. Оперативна техника.

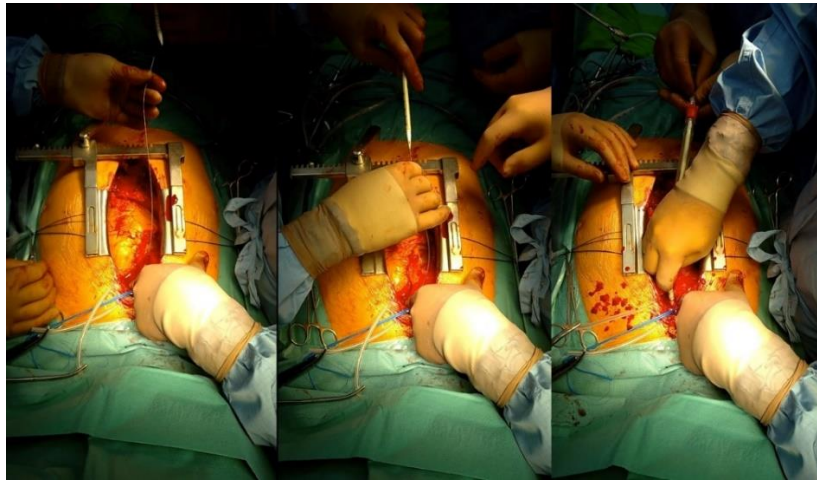
4.1. Хирургична цел и техника.

Целта при операцията за ОДА-А е резекция на дисецирания участък от аортата, който включва интималното разкъсване и замяната му с подходяща по калибър съдова протеза. Резецираната аорта се изпраща за хистологично изследване, за да се потвърди или отхвърли наличието на дегенеративен процес на аортната стена. Обемът на операцията винаги включва аорта асценденс, а в някои случаи част или цялата аортна дъга. Операцията се извършва задължително с КПБ и често с период на прекъсване на телесното кръвообращение – т.нар. циркулаторен арест. В групата ХЦА/САМП дисталната анастомоза на съдовата протеза се извършва към „отворена“ и екссагвинирана аорта, докато в групата без ХЦА/САМП дисталната анастомоза се извършва към оформения ръб под клампата на „затворената“ аорта. Дисталната анастомоза се извършва чрез продължителен шев с монофиламентен нерезорбируем конец от полипропилен с дебелина 3/0 с филцова подплата. Проксималната анастомоза се извършва по същата техника. Анастомозите се импрегнират с фибриново лепило. В случаите на операция на Бентал или аортно клапно протезиране клапата се имплантира чрез единични полифиламентни конци Етибонд 2/0 с филцова подплата по неевертираща техника.

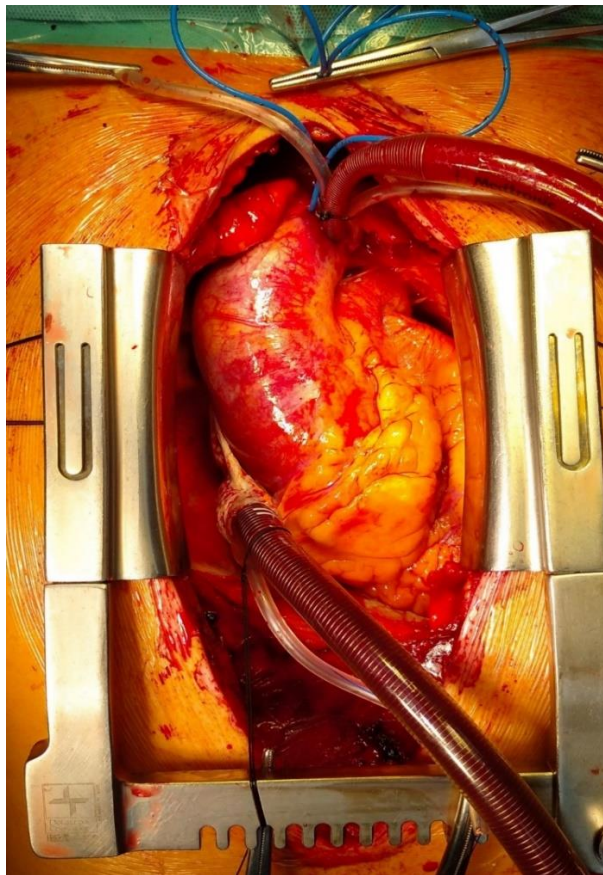
4.2. Канюлация за КПБ.

Операцията за ОДА-А се извършва чрез срединна стернотомия. При всички пациенти от кохортата артериалната канюлация за КПБ се извършва през дисециралата възходяща аорта, т.нар. централно канюлиране. Използва се периферна артериална канюла ЕОРА™ (Elongated One-Piece Arterial), която се въвежда по техниката на Селдингер (фиг. 2 и фиг. 3). Разположението на канюлата е задължително в истинския лумен, което се проверява чрез ТЕЕ по време и след канюлирането (фиг. 4). Венозната канюлация се извършва стандартно чрез two-stage канюла в дясно предсърдие-долна празна вена. Венозното оттичане се осъществява чрез гравитационен дренаж. Поставя се левокамерен вент през дясна горна пулмонална вена, който служи за обезвъздушаване и декомпресия на левите сърдечни кухини в края на оперативната интервенция. Преди деклампаж на аортата се поставя и аортен вент през съдовата протеза, чрез който се евакуира въздухът в протезата. След деклампаж се извършва мануална компресия на каротидните артерии в продължение на 10

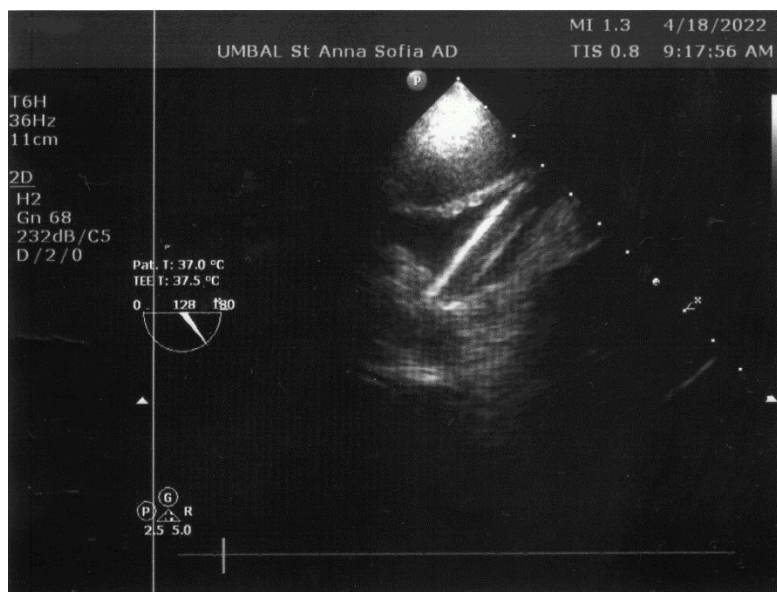
секунди. Използва се стандартен байпас кръг включващ мембранен оксигенатор с интегриран 40 μm артериален филтър, ролкова помпа и нехепаринизирана повърхност.



Фиг. 2. Канюлация на аорта асценденс в истинския лумен по техниката на Селдингер.



Фиг. 3. Финален изглед на канюлацията за кардиопулмонален байпас при операция за ОДА-А в настоящата група пациенти.



Фиг. 4. Интраоперативна трансезофагеална ехокардиография, потвърждаваща разположението на артериалната канюла в истинския лумен на дисециралата аорта.

4.3. Кардиопулмонален байпас и хипотермия.

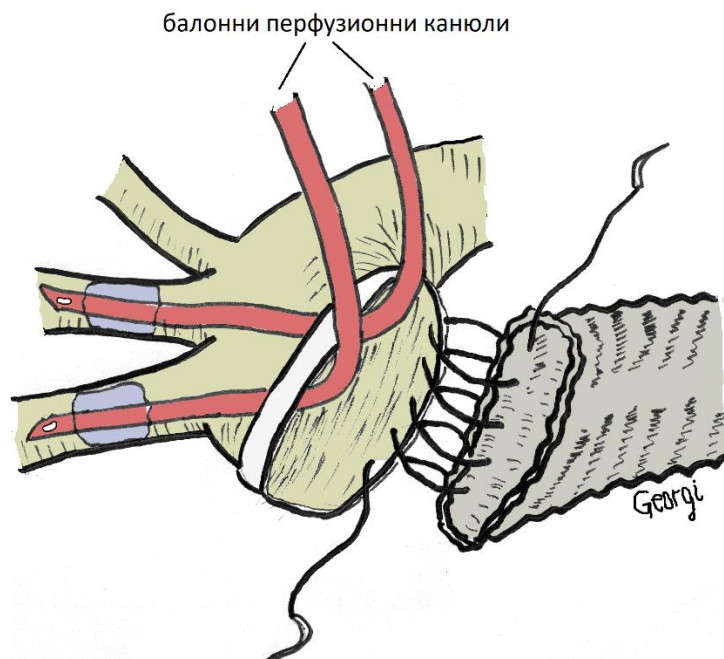
КПБ се извършва с дебит $2.2-2.4 \text{ л.мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$. Миокарданата протекция се осъществява чрез леден кристалоиден кардиоплегичен разтвор, подаван антеградно чрез специални канюли в коронарните остии. След стартиране на КПБ започва охлаждане на пациента до $24-32^{\circ}\text{C}$ според хемодинамичното състояние и очаквания обем на операцията. Теплообменникът в системата на КПБ охлажда венозната кръв на пациента преди тя да премине през оксигенатора. Създава се температурен градиент между артериализираната кръв, постъпваща в пациента и тъканите. КПБ позволява прецизно и контролирано постигане на таргетна температура на тялото и мозъка. При охлаждането температурният градиент между перфузата и ректалната температура не надвишава 10°C . Контролът на АКР при напредване на охлаждането се базира на *алфа-стат стратегията*, при която настъпва прогресивна алкалоза и хипокапния с намаляване на телесната температура. Аортата се клампира до 5 минути след стартиране на КПБ. При клампиране на аортата се следи за промени в наляганията на двете радиални артерии и феморалната артерия, които могат да се дължат на промени в перфузията на истинския лумен с опасност от органна исхемия. На клампирана аорта се извършва нужните корекции на проксималната аорта и аортния корен.

Клампажът на аортата по време на телесното охлаждане вероятно не повлиява ранните постоперативни резултати, но подходът трябва да е индивидуален за всеки случай [505].

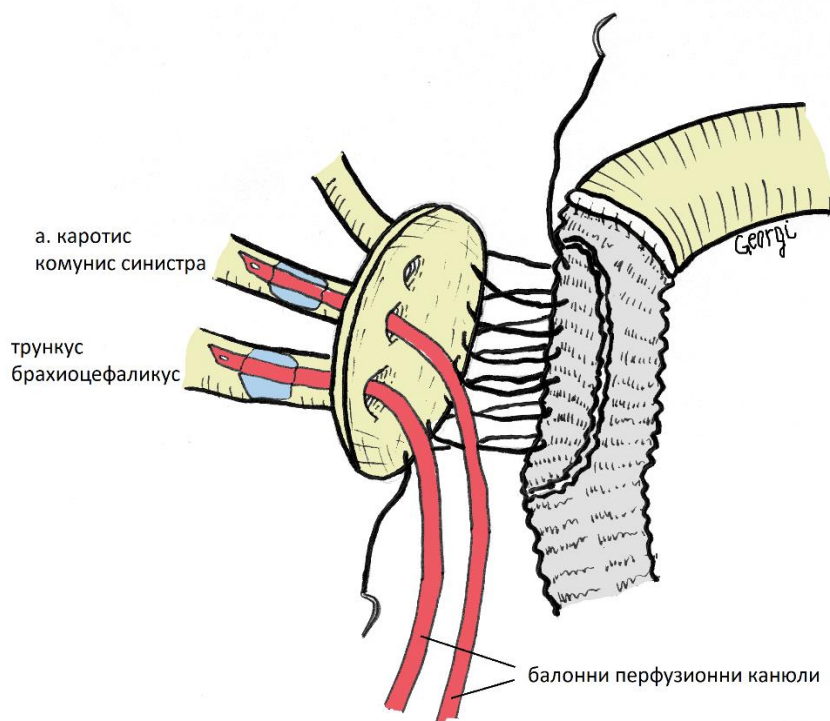
По време на КПБ контролът на *кръвната захар* се извършва чрез продължителна инфузия с инсулин, като таргетната стойност на КЗ е под 10 ммол. л⁻¹. Преференциалният *хематокрит* по време на хипотеричен КПБ е от 20 до 25%.

4.4. Циркулаторен арест и селективна мозъчна перфузия.

Дисталната анастомоза е извършена на „отворена“ аорта при 81 пациенти и на клампирана аорта при 39 пациенти. Отворената анастомоза се извършва при циркулаторен арест и тотална телесна хипотермия. Хипотермията се постига чрез контролирано охлаждане от перфузата на машината за ЕКК, както и понижаване на околната температура в операционната зала до 18 градуса. Извършва се двучков мониторинг на температурата с ректален и назофарингеален сензор. Ректалната температура отразява сърцевинната температура на тялото, докато назофарингеалният сензор отразява температурата на главата и мозъка. Мозъкът винаги „изпреварва“ тялото при охлаждане и затопляне поради по-добре развитата си съдова мрежа. При планиране на ХЦА със САМП паралелно с машинното охлаждане се извършва и топикално охлаждане на главата с ледени блокове по механизма провеждане. Този метод предпазва главата от спонтанно затопляне от околната среда и поддържа мозъчната хипотермия. Преди прекъсване на телесното кръвообращение назофарингеалната температура се поддържа в границите 25-28°C за около 5 мин, което осигурява хомогенно охлаждане на главния мозък. Циркулаторният арест се инициира след фармакологично претретиране с манитол 1 г.кг⁻¹ в прайма на машината за ЕКК и метилпреднизолон 10 мг.кг⁻¹ или дексаметазон 80 мг 30 мин преди ареста. Като допълнение към фармакологичната протекция може да се приложи натриев тиопентал на продължителна инфузия 3 мг.кг⁻¹ телесно тегло. Хипотермичният циркулаторен арест винаги е съпроводен от селективна перфузия на тункус брахиоцефаликус и артерия каротис комунис синистра със студена артериализирана кръв от артериалната линия на машината за ЕКК (виж фиг. 5 и фиг. 6). Перфузията на тези две артерии се извършва чрез балонни канюли за ретрокардна кардиоплегия (фиг. 7 и фиг. 8). Балонната канюла разполага с порт на върха, чрез който се следи артериалното налягане в мозъка по време на САМП.



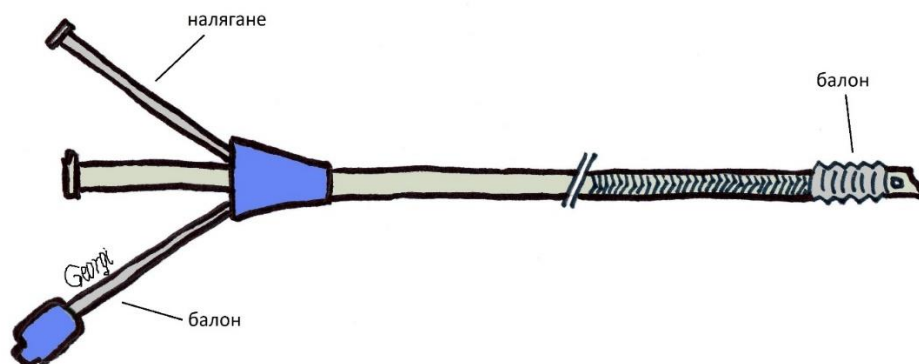
Фиг. 5. Трансостииално канюлиране на трупкус брахиоцефаликус и артерия каротис комунис синистра през отворената аорта за осъществяване на САМП.



Фиг. 6. Трансостииално канюлиране на аркусните артерии за осъществяване на САМП при протезиране на цялата аортна дъга по техниката Carrel patch.



Фиг. 7. Балонна канюла за ретроградна кардиоплегия, прилагана и за селективна антеградна мозъчна перфузия.



Фиг. 8. Схема на балонна канюла.

Технически ХЦА със САМП се извършва с пациента, поставен в позиция Тренделенбург 15-20°. Процедурата започва със спиране на системната перфузия, деклампаж и ексангвинация на аортата. Следва идентификация на трункус брахиоцефаликус и артерия каротис комунис синистра. Съдовете се канюлират трансостиално последователно,

перфузията през балонните канюли се стартира и след обезвъздушаване на аркусните клонове (поява на ретрограден кръвоток около канюлите) се раздуват оклудиращите балони – средно с 10 и 8 мл физиологичен серум, съответно. Процедурата е свързана с церебрален циркулаторен арест, който отнема около половин минута. Перфузията се извършва с дебит между 500 и 800 мл/мин ($6-10 \text{ мл. кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) при $24-28^{\circ}\text{C}$ температура на перфузата и таргетни налягания в трункус брахиоцефаликус $60-80 \text{ mmHg}$. Корелацията между дебит и налягане е различна при всеки пациент, като дебитът се адаптира до постигане на таргетното налягане. Наличието на ретрограден кръвоток през артерия субклавия синистра е белег на добра колатерализация към задното мозъчно кръвообращение през Вилизиевия кръг. При значително колатерално връщане от артерия субклавия синистра последната се оклудира с Фогарти катетър, за да се избегне steal-феномен и да се подобри оперативната видимост.

4.5. Реперфузионни условия.

След извършване на дисталната корекция на аортата се прекратява САМП, изваждат се последователно балонните канюли и се възстановява системното кръвообращение чрез канюлиране и клампиране на аортната протеза. Пациентът е в позиция Тренделенбург $15-20^{\circ}$, като анестезиологът осъществява внимателна външна копресия на общите каротидни артерии към страничните израстъци на шийните прешлени за 10 секунди. По такъв начин се превентира навлизане на остатъчен въздух от аортата в аркусните съдове. Процедурата е свързана с церебрален циркулаторен арест, който отнема около половин минута. Реперфузията на тялото се извършва с дебит $2.2-2.4 \text{ л.мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ при температура на перфузата $24-28^{\circ}\text{C}$ за 5 минути (или еквивалентна на назофарингеалната температура). Следва затопляне на пациента, като температурният градиент между перфузата и ректалната температура не надвишава 6°C . Максималната температура на перфузата е 37°C , с което се предпазват деликатните компоненти на кръвта от увреждане. Затоплянето се преустановява при назофарингеална температура около 36.5°C , с което се предпазва мозъкът от хипертермия. Тялото се реперфузира 15 минути при крайната таргетна температура преди преустановяване на ЕКК. Това позволява хомогенно затопляне на мозъка и достигане на сърцевинната температура до таргетни стойности от 36°C . Реперфузията се извършва също при *алфа-стат контрол* на АКР. Хематокритът по време

на реперфузия се поддържа при възможност в границите 25-30%. Таргетните стойности на кръвната захар са до 10 ммол. л⁻¹.

5. Крайни резултати.

Ефективността на билатералната САМП като метод за церебрална протекция е оценена чрез сравнителен анализ между двете групи пациенти в настоящата кохорта – групата с „отворена аорта“ и ХЦА/САМП, и групата с „клампирана аорта“ без ХЦА/САМП. Оценката е извършена чрез обобщение и сравнение на следните крайни параметри:

5.1. Оперативна (болнична) смъртност и 24-часова смъртност. Дългосрочна преживяемост.

Оперативната смъртност се определя като смърт от всяка една причина след оперативното лечение в рамките на болничния престой или в 30-дневен период след операцията. 24-часовата смъртност е смърт настъпила до края на първото денонощие (свръхострата фаза след операцията) е изведена отделно, тъй като тя се дължи изцяло на интраоперативни събития. Дългосрочната преживяемост показва вероятността пациента да остане жив за определен период от време след операцията.

5.2. Перманентен неврологичен дефицит (ПНД)/инсулт.

Остър епизод (продължителност >24ч с остатъчни симптоми при изписване на пациента) на фокален или глобален неврологичен дефицит, който включва: хемипареза/ -плегия, загуба на сетивност от едната страна на тялото, дисфазия/афазия, хемианопсия със съответна находка на исхемия или хеморагия на мозъка при образно изследване. Също така неврологичен дефицит, довел до смъртта на пациента. Пациентите с кома са описани отделно като частен случай на ПНД.

5.3. Временен неврологичен дефицит (ВНД).

Качествени или количествени промени в съзнанието, напълно обратими до изписването на пациента. Дефинира се още като остра психоза или делир. Също така включва транзиторната исхемична атака с фокален моторен и/или сензорен дефицит, продължителност <24 ч от появата си и с пълна резолюция на симптомите. Късното събуждане на пациента от анестезия без обяснима причина е вид ВНД и е описана като частен случай на ВНД. За късно събуждане се приема пациент, който не възстановява

контакт и спонтанни дихателни движения до 24 час след операцията без прилагане на седация.

5.4. Вторични показатели.

5.4.1. Остра сърдечна недостатъчност.

Постоперативна сърдечна недостатъчност, изискваща продължителна употреба на инотропи (>24ч) или имплантация на механично устройство за подпомагане на циркулацията (ИАБП) за преодоляване на органна дисфункция. При добър неврологичен развой острата сърдечна недостатъчност може да увеличи риска от болнична смъртност и да замъгли ефекта на неврологичната дисфункция върху същия показател.

5.4.2 Продължителност на реанимационен и болничен престой. Продължителност на механична вентилация. Развитие на белодрено увреждане.

Продължителността на реанимационния престой се определя от извеждането на пациента от операционната зала до превеждането му в болничния стационар без нужда от механична вентилация и мониторинг контрол на виталните параметри. Анализират се междугруповите разлики на тези фактори, тъй като те влияят на крайния показател оперативна смъртност.

5.4.3. Следоперативна кръвозагуба, трансфузия на кръвни продукти и реоперация за кървене.

Реоперацията за кървене е повторно отваряне на гръдния кош в операционна зала или реанимация поради прекомерно кървене. Ревизията за кървене и завишената употреба на кръвни продукти увеличават болничната смъртност и могат да замъглят ефекта на неврологичната дисфункция върху същия показател.

5.4.4. Оценка на ключови постоперативни клинично-лабораторни показатели.

Такива показатели са хемоглобин, креатинин и лактат, имащи отношение към хемодинамичното състояние на пациента, тъканния метаболизъм и към следователно към крайния показатели – оперативна смъртност и неврологична морбидност.

5.4.5. Развитие на системни възпалителни усложнения.

Системните възпалителни усложнения представляват генерализиран възпалителен процес, активиран от системата на комплемента, кинин-каликреиновата система и коагулационната каскада. Те се делят на инфекциозен системен възпалителен отговор (сепсис) и неинфекциозен системен възпалителен отговор (SIRS). Сепсисът и SIRS-ът увеличават смъртността и неврологичната морбидност.

6. Оценка на постоперативната неврологична дисфункция.

Първичната оценка на постоперативната неврологична дисфункция се извършва от хирурга, след като пациентът излезе от анестезия или веднага след екстубация. При отклонения от стандартното постоперативно развитие се извършва оценка от невролог. Отклоненията включват късно възстановяване на съзнание, качествени и количествени нарушения в съзнанието, моторен дефицит. При клинично съмнение за инсулт се извършва контрастно усилена компютърна томография на главния мозък след 24 час от проява на симптомите.

7. Статистически анализ.

Статистическата обработка на данните от дисертационния труд е извършена със софтуерен пакет SPSS v. 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Използвани са стандартни статистически методи:

7.1. Описателни методи.

Количествените (непрекъснати и прекъснати) променливи са обобщени като средна стойност със стандартно отклонение или медиана с интерквартилен размах. Величините с нормално или близко до нормалното разпределение са представени като средна със стандартно отклонение. При количествените променливи е изчислен коефициентът на асиметрия. В случай, че *коефициентът на асиметрия* е по-голям от 1 или по-малък от -1, количествените променливи са обобщени като медиана с интерквартилен размах, минимална и максимална стойност. Качествените (категориални) променливи са обобщени с абсолютна и относителна честота (проценти). Всички екстремни стойности (аутлайери) на количествените променливи се идентифицират и се изключват от по-нататъшен анализ

поради значителен ефект върху асиметрията на разпределението. Като екстремна се дефинира всяка стойност, чийто Z-скор е по-голям от абсолютна стойност 3.0.

Като графични изображения са създадени хистограми, боксплотове и стълбчести графики. Хистограмите спомагат за оценка на асиметрията на разпределението.

7.2. Аналитични методи.

Аналитичните методи се основават на създаването на нулева статистическа хипотеза (H_0), която се отхвърля при стойност на $p < 0.05$. При стойност на $p > 0.05$ вероятността за тип 1 грешка (отхвърляне на H_0 , когато тя е вярна) се приема за голяма и следователно H_0 се приема. Това показва, че не съществува статистически значима разлика между двете променливи в популацията, която е представена от извадката.

Параметрични методи. Параметричните методи са използвани при количествени променливи с нормално или близко до нормалното разпределение. Чрез t-теста на Стюдънт се сравняват разликите в средните стойности на променливата между две независими извадки. Дисперсионният анализ One-way ANOVA е използван при сравнение на разпределенията на променливата между повече от две независими групи.

Непараметрични методи. Количествените променливи се проверяват за нормалност на разпределението с теста на Колмогоров-Смирнов и теста на Шапиро-Уилк. Тестът на Ман-Уитни е използван за сравнение на медианите между две независими групи с разпределение на стойностите на променливата, различно от нормалното. Качествените променливи се въвеждат в кръстосани таблици (cross-tabulations) и зависимостите между тях се анализират чрез хи-квадрат тест и точния тест на Фишер, когато е необходимо.

Корелационен анализ. Използван е за проверка на силата и посоката на връзката между две количествени променливи. Коефициентът на Пиърсън (r) измерва линейната асоциация на две непрекъснати количествени променливи, които са нормално разпределени.

Регресия. Бинарен логистичен регресионен анализ е използван за определяне на независими предиктори на изследваните неблагоприятни събития. Изчислява се отношението на вероятностите (odds ratio) с 95% доверителен интервал. Първоначално всеки предполагаем предиктор е регресиран индивидуално и в следствие е включен в мултивариабилен логистичен модел по метода на право постъпково елиминиране. По такъв начин се оценява

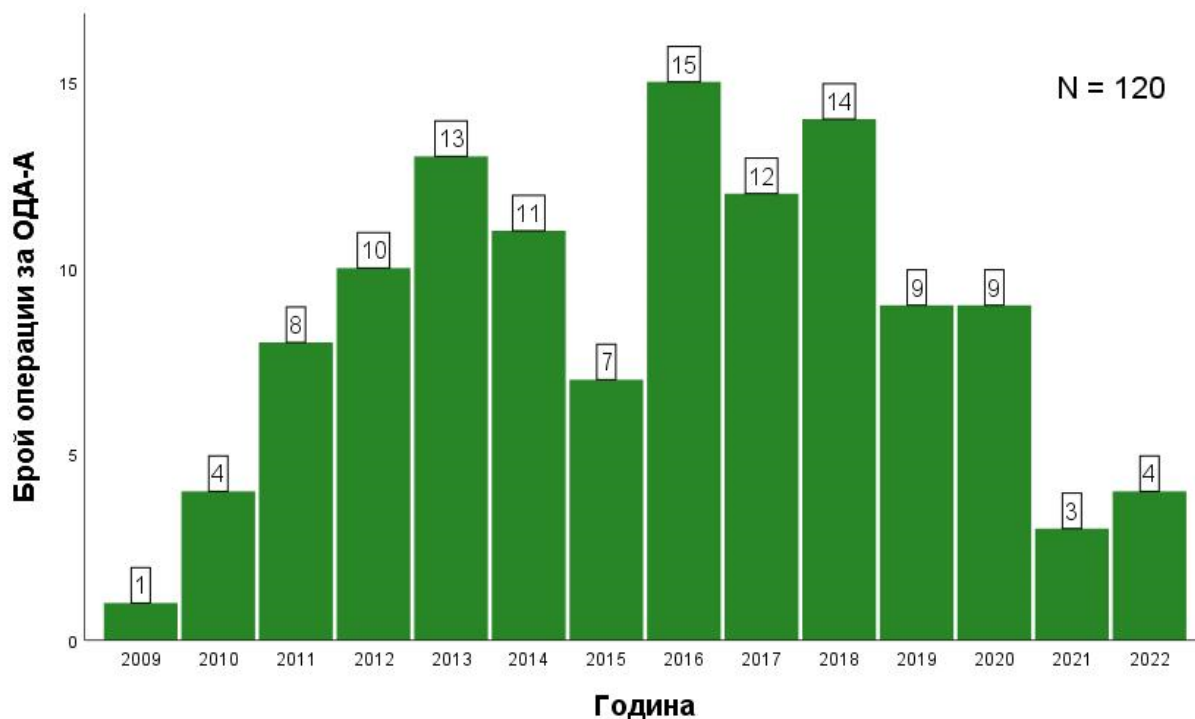
едновременното влияние на всички предполагаеми предиктори и се избягва замъгляващ ефект на някои променливи. Изчислява се и коефициентът на определение R^2 .

Влиянието на основния предиктор (интервенцията) върху крайния параметър (неблагоприятен изход) се контролира чрез пропензити скората (propensity score adjustment), изчислен чрез подбрани променливи, влияещи върху предиктора. Пропензити скората показва вероятността за принадлежност на един пациент към една от двете терапевтични групи.

Преживяемост. Преживяемостта на групата от пациенти се оценява чрез непараметричния метод на Каплан-Майер. Методът изчислява вероятността пациентът да бъде жив определен период от време след изписване от лечебното заведение. Чрез логранк тест (Мантел-Кокс) се търси статистически значима разлика във функцията на преживяемост на две групи. Чрез Кокс-регресия се търси предикторната стойност на САМП и постоперативното неврологично увреждане върху дългосрочната преживяемост. Изготвени са стъпаловидни криви на преживяемост.

IV. РЕЗУЛТАТИ.

Представената *времева графика* отразява ежегодната честота на ОДА-А в клиниката по кардиохирургия за периода на проучването. Средно за периода 2010-2022 година се извършват по 9.2 операции за ОДА-А годишно (фиг. 9).

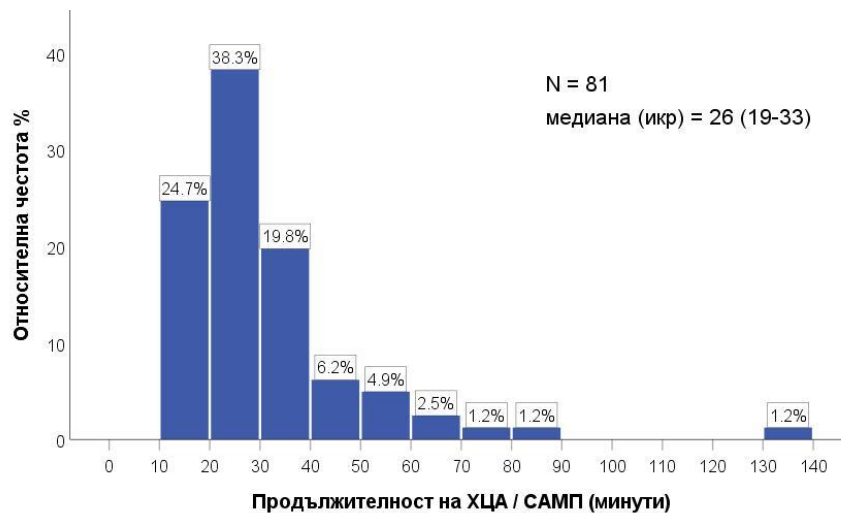


Фиг. 9. Ежегодна честота на операциите за ОДА-А в периода на проучването.

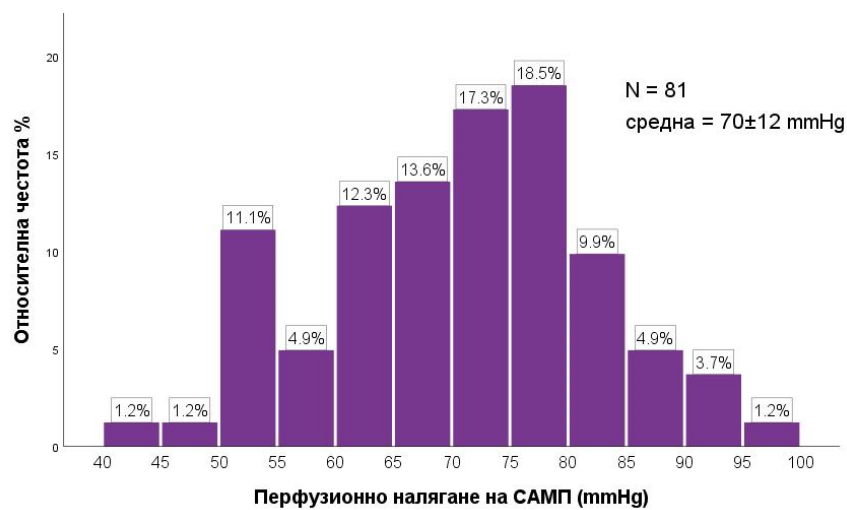
1. Обобщение на интраоперативните и ранните постоперативни резултати и сравнителен анализ между група А и група Б.

1.1. Данни от ХЦА/САМП (група А).

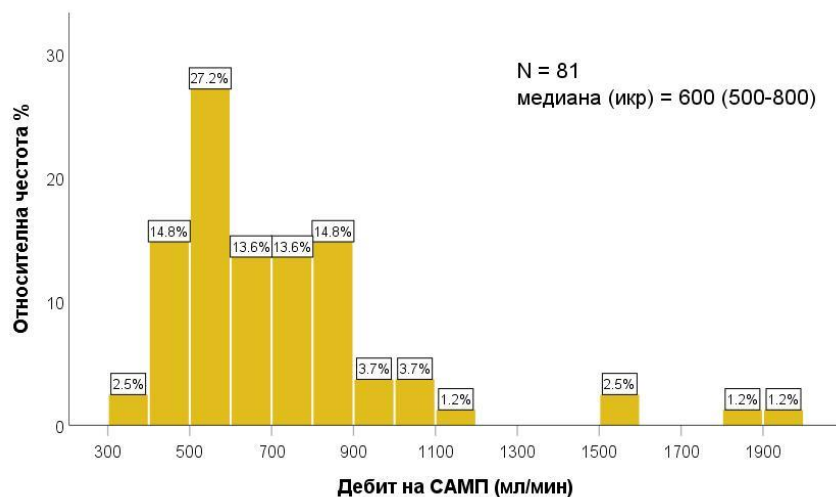
При 81 пациенти (67.5%) е осъществен хипотермичен циркулаторен арест със селективна антеградна мозъчна перфузия и анастомоза на „отворена аорта“. 39 са пациентите (32.5%), при които не е осъществен ХЦА/САМП и дисталната анастомоза е извършена при клампирана аорта и тотална телесна перфузия. На фиг. 10 до фиг. 17 са представени разпределенията на резултатите на основните параметри на ХЦА/САМП (група А).



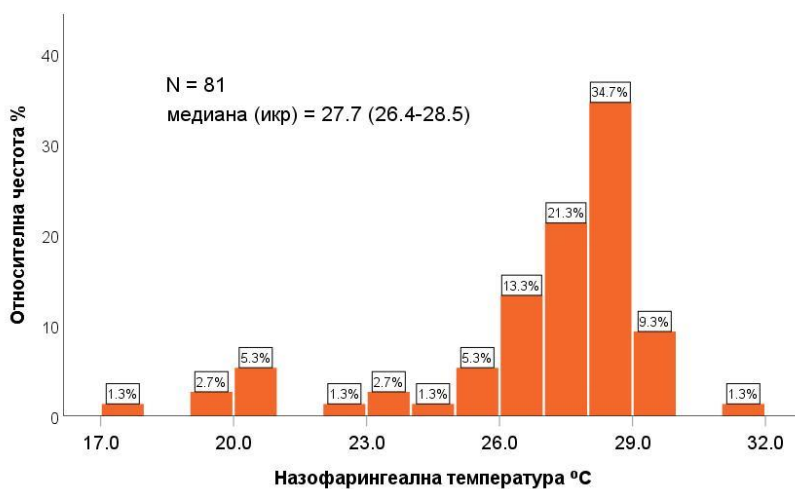
Фиг. 10. Разпределение на времетраенето на ХЦА/СМП в група А.



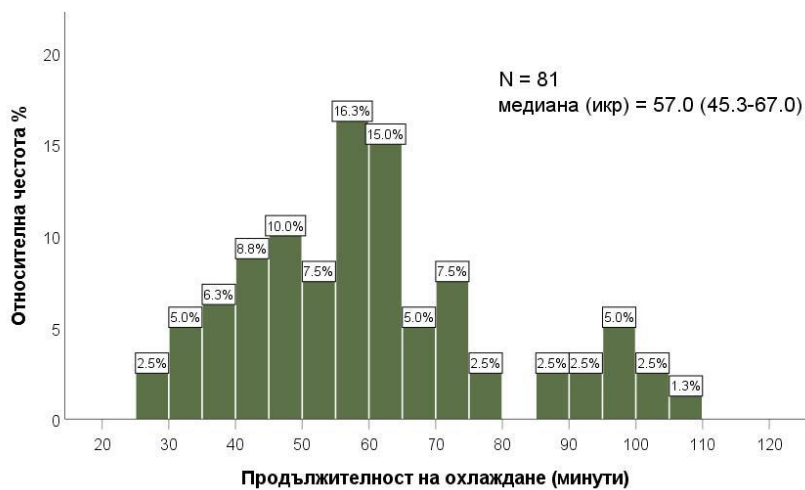
Фиг. 11. Разпределение на перфузионното налягане на СМП в група А.



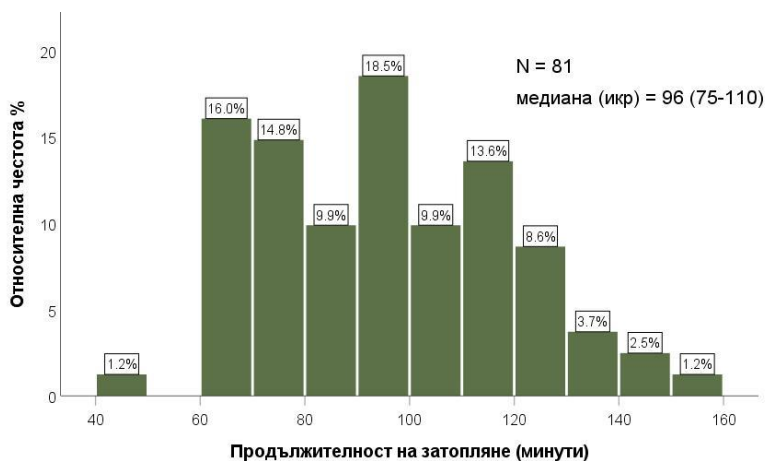
Фиг. 12. Разпределение на перфузионния дебит на САМП в група А.



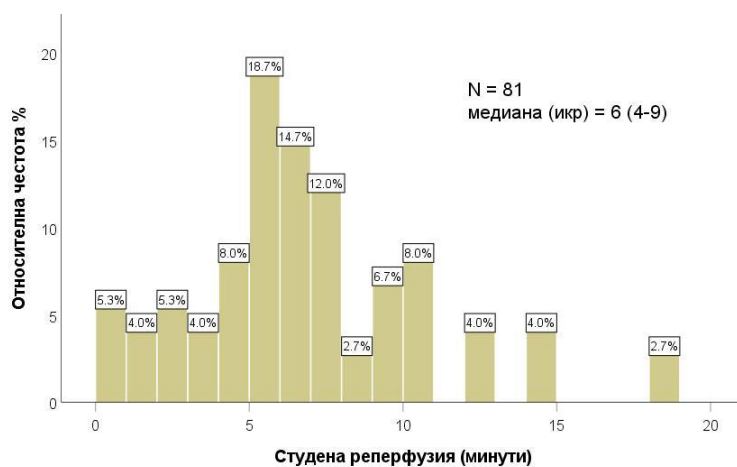
Фиг. 13. Разпределение на назофарингеалната температура по време на САМП в група А.



Фиг. 14. Разпределение на продължителността на охлаждане преди ХЦА в група А.



Фиг. 15. Разпределение на продължителността на затопляне след ХЦА в група А.

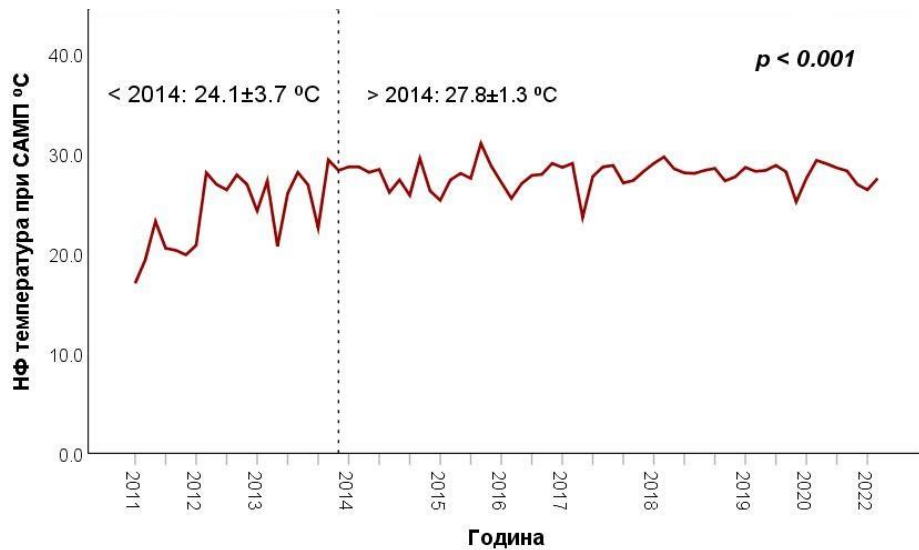


Фиг. 16. Разпределение на продължителността на судената реперфузия след ХЦА в група А.

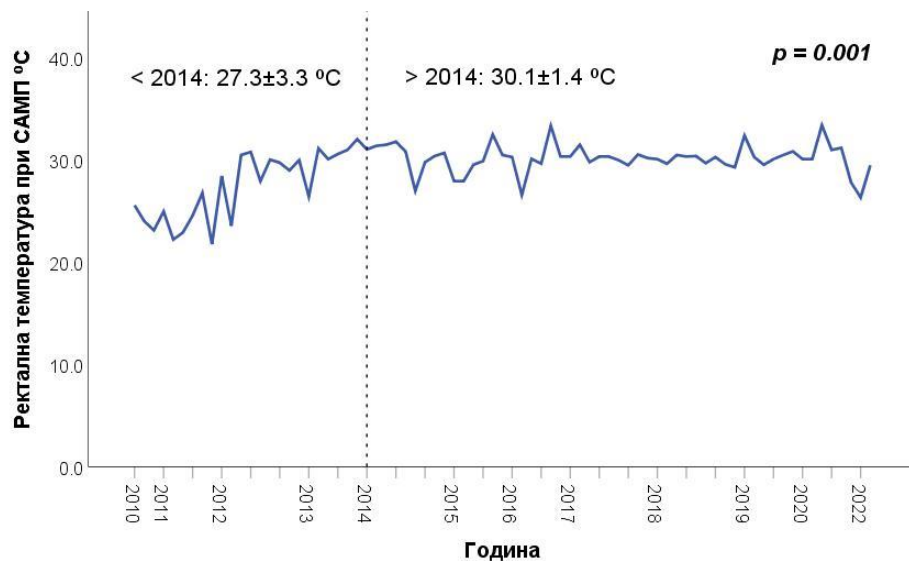


Фиг. 17. Разпределение на крайната назофарингеална температура след пресутановяване на ЕКК в група А.

Забелязва се тенденция към използване на по-високи температури на корпоралния арест в по-късните години на проучването. Така средната НФ температура преди 2014 година е била 24.1°C , докато от 2014 нататък тя е 27.8°C ($p < 0.001$) (фиг. 18). Средната ректална температура преди 2014 година е била 27.3°C , докато от 2014 нататък тя е 30.1°C ($p = 0.001$) (фиг. 19).



Фиг. 18. Линейна графика, показваща използваната НФ температура през годините.



Фиг. 19. Линейна графика, показваща използваната ректална температура през годините.

1.2. Сравнение на интраоперативните резултати.

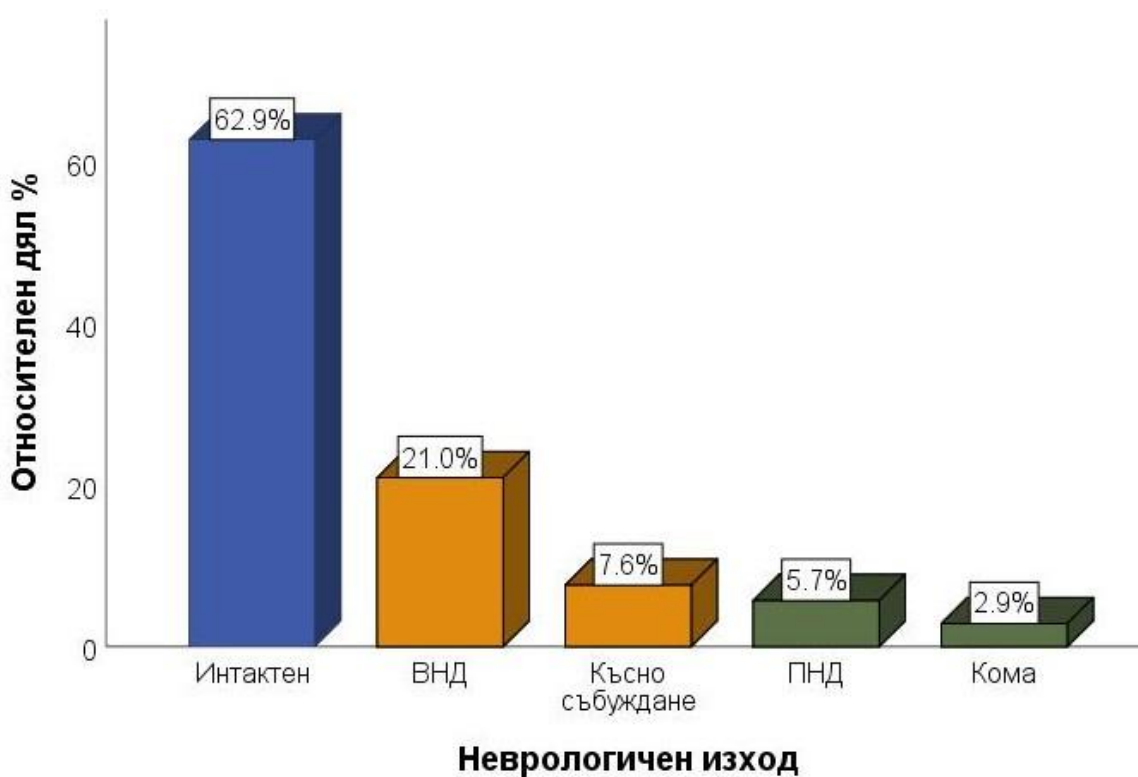
Сравнителната оценка на интраоперативните данни на двете групи е представена в табл. 3.

Интраоперативен фактор	ХЦА/САМП n=81	Без ХЦА/САМП n=39	p
Тип операция			
<i>Възходяща аорта</i>	55 (67.9%)	20 (51.3%)	0.004
<i>Цяла дъга</i>	12 (14.8%)	0 (0%)	
<i>Бентал</i>	10 (12.3%)	14 (35.9%)	
<i>Уийт</i>	4 (4.9%)	5 (12.8%)	
Допълнителна процедура			
<i>Да</i>	5 (6.1%)	4 (10.3%)	0.47
<i>АКБ</i>	4 (4.9%)	3 (7.7%)	1.0
<i>Митрална клапа</i>	1 (1.2%)	1 (2.6%)	
Реооперация	1 (1.2%)	3 (7.7%)	0.10
Фармакологична протекция			
<i>Стероиди</i>	63 (77.8%)	34 (87.2%)	0.29
<i>Тиопентал</i>	3 (3.7%)	2 (5.1%)	
<i>Комбинация</i>	15 (18.5%)	3 (7.7%)	
Отворен стернум	6 (7.4%)	1 (2.6%)	0.271
Ревизия	8 (9.9%)	3 (7.7%)	0.493
ЕКК (минути)	161 (137-199)*	138 (107-170)	0.013
Клампаж (минути)	103±28	86±39	0.02
Перфузионно налягане ЕКК (mmHg)	63±5	65±6	0.196
Среден хематокрит (%)	23.8±3.3	24.8±4.4	0.192
Най-нисък хематокрит (%)	20.2±3.6	21.8±5.0	0.074
Кръвна захар (mmol/L)	12.9±2.7	10.7±3.1	0.022
Лактат (mmol/L)	5.1±2.3	2.8±1.5	0.001
НФ температура (°C)	26.8±2.7	31.4±2.4	0.000
Ректална температура (°C)	29.2±2.5	32.7±2.7	0.000
Крайна температура (°C)	36.6±0.6	36.6±0.4	0.757

Табл. 3. Сравнителен анализ на интраоперативните данни между двете групи. *медiana, в скоби – интерквартилен размах.

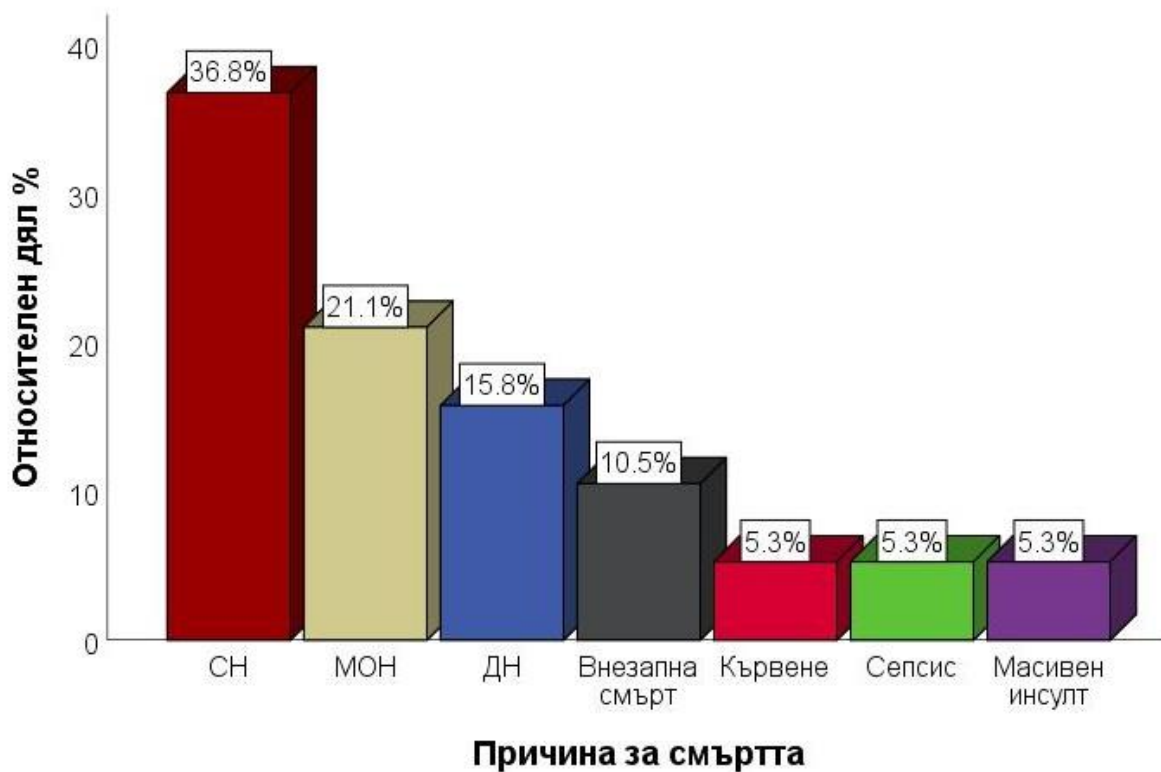
1.3. Обобщени резултати на първичните постоперативни показатели.

66 от пациентите (62.9%) имат интактна постоперативна неврологична функция, при 6 (5.7%) се наблюдава ПНД (инсулт), при 22 (21%) – ВНД, проявена като остра психоза (делир) или ТИА, при 8 пациенти (7.6%) – късно събуждане, а 3 (2.9%) остават трайно в кома (фиг. 20). Неврологичният статус не е описан при 15 пациенти - 8, които са починали през първото денонощие или интраоперативно, и 7 пациенти, за които не са открити сигурни данни.



Фиг. 20. Графика с разпределението на неврологичния резултат при пациенти с оценен постоперативен неврологичен статус (n=105).

Общата смъртност е 19 пациенти (15.8%). 8 от пациентите (6.7%) са починали до 24 час от операцията (4 интраоперативно и 4 в ранния реанимационен период). На фиг. 21 са изнесени установените причини за смъртта на пациентите.



Фиг. 21. На графиката е показана честотата на отделните основни причини за оперативна смърт (СН – сърдечна недостатъчност, ДН – дихателна недостатъчност, МОН – мултиорганна недостатъчност).

1.4. Сравнение на постоперативните резултати.

Сравнителната оценка на вторичните и първичните постоперативните резултати е представена в табл. 4 и табл. 5, съответно.

Вторични показатели	ХЦА/САМП n=81	Без ХЦА/САМП n=39	<i>p</i>
Кръвозагуба			
24 час	450 (360-810)*	420 (280-1100)	0.792
Кръвни продукти (общо единици)	10 (7-14)	6.5 (6-10)	0.004
Еритроцитен концентрат	5 (4-7)	3 (3-6)	0.025
ПЗП	5 (3-8)	3 (3-5)	0.023
Механична вентилация (дни)	4 (1.5-7.0)	1 (0.8-5.4)	0.010
Престой в интензивно отделение	6.5 (4-11)	5 (3.1-7.4)	0.038
Престой в болница (дни)	11 (9-17)	11 (9-13)	0.827
Белодробно увреждане			
Да	12 (14.8%)	6 (15.4%)	0.935
ARDS	9 (11.1%)	2 (5.1%)	0.266
TRALI	3 (3.7%)	4 (10.3%)	
Катехоламини			
>24 часа	41 (50.6%)	19 (48.7%)	0.845
ИАБП	8 (9.9%)	2 (5.1%)	0.496
Постоперативен хемоглобин (г/л)	100.8±11.3	106.5±13.4	0.022
Пиков лактат (ммол/л)	7.2 (4.4-12.4)	4.7 (3.1-8.1)	0.021
Пиков креатинин (μмол/л)	199 (135-366)	151 (118-223)	0.036
Бъбречно-заместваща терапия	14 (20.9%)	8 (22.2%)	0.876
SIRS	5 (7.5%)	3 (8.3%)	0.875
Сепсис	6 (9%)	0 (0%)	0.089

Табл. 4. Сравнителен анализ на вторични постоперативни показатели между двете групи.

*медиана, в скоби – интерквартилен размах.

Първични показатели	ХЦА/САМП n=81	Без ХЦА/САМП n=39	<i>p</i>
Неврологичен изход			
<i>интактен</i>	41 (59.4%)	25 (69.4%)	
<i>инсулт</i>	4 (5.8%)	2 (5.6%)	
<i>делир/ТИА</i>	16 (23.2%)	6 (16.7%)	0.915
<i>късно събудване</i>	6 (8.7%)	2 (5.6%)	
<i>кома</i>	2 (2.9%)	1 (2.8%)	
ПНД	6 (8.7%)	3 (8.3%)	1.0
ВНД	22 (31.9%)	8 (22.2%)	0.298
Оперативна смъртност (общо)	14 (17.3%)	5 (12.8%)	0.53
<i>24 часа</i>	7 (8.6%)	1 (2.6%)	0.158

Табл. 5. Сравнителен анализ на първичните постоперативни показатели между двете групи.

2. Анализ на рискови фактори за постоперативно неврологично увреждане.

2.1. Сравнителен анализ между пациентите с и без постоперативно неврологично увреждане.

Пациентите с постоперативно неврологично увреждане са клинично разпределени в две основни категории – ПНД и ВНД, и две подкатегории – късно възвръщане на съзнание след анестезия (вид ВНД) и кома (най-тежката форма на ПНД).

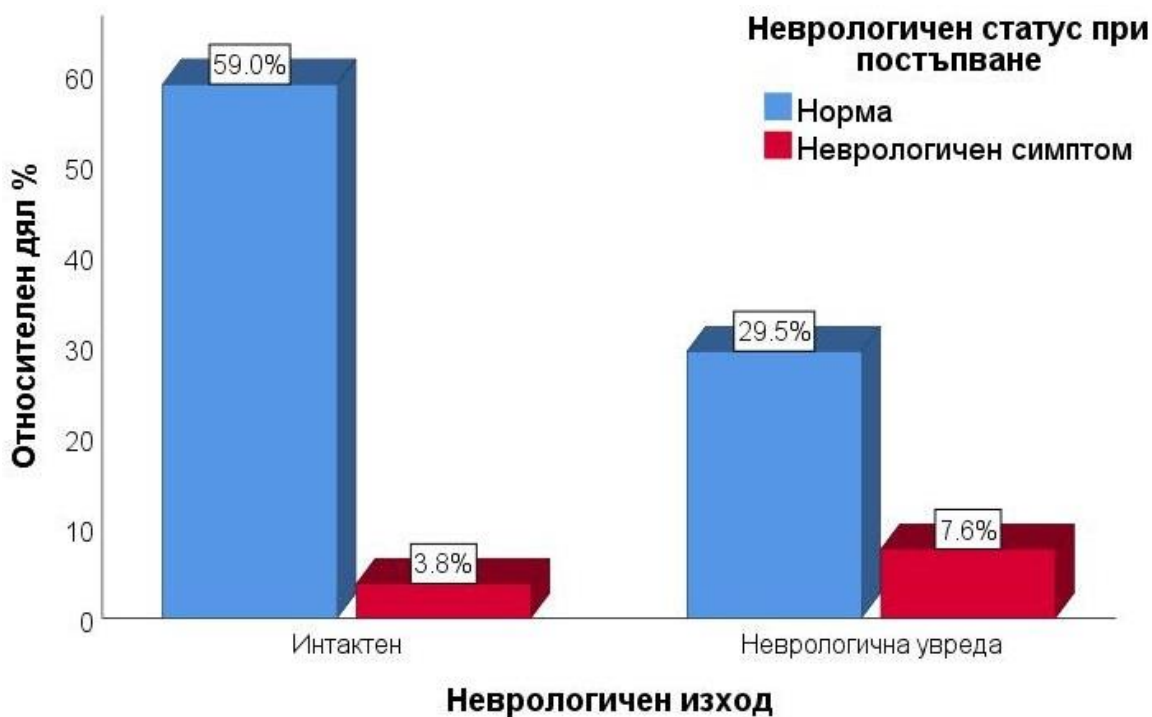
При сравнителния анализ и статистическото определяне на предикторите на неврологичния изход пациентите са обобщени в две групи – с интактен постоперативен неврологичен статус ($n = 66$) и с проява на нови неврологични симптоми - ПНД и ТНД ($n = 39$).

Ключов предоперативен параметър е неврологичното състояние на пациентите при поставянето на диагнозата ОДА-А. В табл. 6 пациентите са разпределени в четири групи според пред- и следоперативното им неврологично състояние.

Предоперативен статус	Постоперативен резултат		Общо
	Интактен	Симптоматичен	
Интактен	62 (66.7%)*	31 (33.3%)	93 (100%)
Симптоматичен	4 (33.3%)	8 (66.7%)	12 (100%)
Общо	66 (100%)	39 (100%)	105

Табл. 6. Взаимносвързаност между предоперативния неврологичен статус и постоперативния неврологичен резултат. * Процентът е дял в подгрупата Предоперативен статус.

Тестът на Фишер за взаимносвързаност между двете величини е сигнификантен ($p=0.028$). Това показва, че неврологичният изход и предоперативното неврологично състояние са зависими една от друга величини. На фиг. 22 нагледно се представя, че пациентите с постоперативна неврологична увреда имат значително по-често предоперативни неврологични симптоми.



Фиг. 22. Стълбчеста графика на неврологичния изход според предоперативния неврологичен статус на пациентите.

В сравнителния анализ са включени предоперативни и интраоперативни променливи, тъй като неврологичният резултат зависи от състоянието преди операцията и от събитията по време на оперативното лечение (табл. 7).

Показател	Интактен статус (n=66)	Неврологична увреда (n=39)	<i>p</i>
Пол (мъже/жени)	74.2%/25.8%	71.8%/28.2%	0.784
Възраст	57.7±12.0	60.5±11.9	0.252
Хемоглобин			
<i>Предоперативен</i> (г/л)	135.0±17.0	121.7±20.1	<0.001
Де Бейки тип 1	47 (71.2%)	32 (82.1%)	0.214
Артериална хипертония	61 (92.4%)	36 (92.3%)	1.0
Захарен диабет	4 (6.1%)	3 (7.7%)	0.709
ИТМ (кг.м ⁻²)	28.9±5.9	27.5±4.2	0.156
МСБ	1 (1.5%)	4 (10.3%)	0.062
Предсърно мъждене	2 (3.0%)	4 (10.3%)	0.192
Нестабилна хемодинамика	14 (21.2%)	9 (23.1%)	0.823
ОБУ	16 (24.2%)	21 (58.3%)	0.002
Малперфузия на крайник	14 (21.2%)	13 (33.3%)	0.170
Мезентериална малперфузия	2 (3.0%)	4 (10.3%)	0.192
Тампонада	2 (3.0%)	6 (15.4%)	0.050
Тип операция*	22 (33.3%)	14 (35.9%)	0.789
Стероид + барбитурат	6 (9.1%)	8 (20.5%)	0.096
ЕКК (минути)	158.5 (127.5-193.3)**	146.5 (125.0-168.5)	0.424
Перфузионно налягане (mmHg)	64.6±4.7	62.9±4.6	0.090
Среден хематокрит (%)	25.1±3.7	22.7±3.1	0.001
Средна кръвна захар (ммол/л)	12.5±3.1	11.1±2.2	0.091

Табл. 7. Сравнителен анализ на характеристиките между пациентите без и с постоперативно неврологично увреждане. *Операция, различна от изолирано протезиране на възходящата аорта; **медиана, в скоби – интерквартилен размах.

2.2. Определяне на предикторите за постоперативно неврологично увреждане.

В първоначалния регресионен модел са включени предоперативни и интраоперативни променливи, които имат вероятно отношение към постоперативния неврологичен резултат.

След извършване на регресия по метода на право елиминиране (forward elimination) се достига до два независими предиктора за неврологично увреждане. Това са предоперативното *остро бъбречно увреждане* (OR: 4.3, 95% CI: 1.7 - 11.0, $p = 0.003$) и средно поддържаната стойност на *интраоперативния хематокрит* (OR: 0.79, 95% CI: 0.69 – 0.91, $p = 0.001$).

По отношение на развитието на ПНД (инсулт, кома) се откриват три независими предиктора. Това са *женски пол* (OR: 11.1, 95% CI: 1.4– 87.7, $p = 0.023$), *исхемична болест на сърцето* (OR: 22, 95% CI: 2 – 238, $p = 0.011$), предоперативна *мезентериална малперфузия* (OR: 24, 95% CI: 2 – 248, $p = 0.008$). Предоперативното остро бъбречно увреждане почти достига статистическа значимост с $p=0.064$.

По отношение на развитието на ВНД се открива един независим предиктор - средно поддържаната стойност на *интраоперативния хематокрит* (OR: 0.78, 95% CI: 0.66 – 0.91, $p = 0.002$).

3. Анализ на рискови фактори за оперативна смърт.

3.1. Сравнителен анализ между преживелите и починалите пациенти.

В сравнителния анализ са включени предоперативни, интраоперативни и следоперативни променливи, тъй като оперативната смъртност зависи от състоянието на пациента преди процедурата, от събитията по време на процедурата и от възстановяването в отделението за интензивно лечение (табл. 8, 9 и 10).

Показатели	Оцелели	Починали	<i>P</i>
<i>Предоперативни</i>	n=101	n=19	
Пол (Мъже)	74.3% (75)	63.2% (12)	0.385
Възраст	57.3±12.5	62.3±11.0	0.026
Де Бейки тип 1	74.3% (75)	94.7% (18)	0.013
Хемоглобин			
<i>Предоперативен</i> (г/Л)	130.2±17.5	130.0±22.5	0.971
Аортопатия	30.7% (31)	10.5% (2)	0.039
Артериална хипертония	92.1% (93)	94.7% (18)	1.0
Захарен диабет	5.9% (6)	15.8% (3)	0.152
ИТМ (кг.м ⁻²)	27.6±4.9	29.1±5.8	0.146
Фракция на изтласкване (%)	57.8±6.6	57.1±6.4	0.603
МСБ <i>Инсулт</i>	5.0% (5)	10.5% (2)	0.109
Неврологичен симптом	10.9% (11)	26.3% (5)	0.040
Предсърно мъждене	6.9% (7)	10.5% (2)	0.311
ИБС	5.0% (5)	10.5% (2)	0.430
Остра миокардна исхемия	5.0% (5)	15.8% (3)	0.055
Нестабилна хемодинамика	20.8% (21)	63.2% (12)	0.001
ОБУ	29.7% (30)	57.9% (11)	0.014
Малперфузия на крайник	28.7% (29)	31.6% (6)	0.595
Мезентериална малперфузия	5.9% (6)	31.6% (6)	0.011
Тампонада	5.9% (6)	15.8% (3)	0.152

Табл. 8. Сравнителен анализ на предоперативни характеристики между починалите и преживелите операцията пациенти.

Показатели	Оцелели	Починали	<i>P</i>
<i>Интраоперативни</i>	n=101	n=19	
Тип операция*	37.6% (38)	36.7% (7)	0.885
Реоперация	3.0% (3)	5.3% (1)	0.298
Отворен стернум/ревизия	14.9% (15)	15.8% (3)	0.855
ЕКК (минути)	148 (119-169)**	170 (143-205)	0.002
Клампаж (минути)	93.9±36.3	103.3±29.8	0.145
Перфузионно налягане (mmHg)	64.3±4.7	62.9±6.1	0.170
Среден хематокрит (%)	24.4±3.7	23.6±3.7	0.243
Средна кръвна захар (ммол/Л)	11.4±2.7	13.5±2.9	0.010
Среден лактат (ммол/Л)	3.9±2.2	5.3±2.4	0.037

Табл. 9. Сравнителен анализ на интраоперативни характеристики между починалите и преживелите операцията пациенти. . *Операция, различна от изолирано протезиране на възходящата аорта. **Медиана, в скоби – интерквартилен размах.

Показатели	Оцелели	Починали	<i>P</i>
<i>Постоперативни</i>	n=101	n=19	
Кръвозагуба 24 час (мл)	430 (280-760)*	490 (370-1090)	0.154
Кръвни продукти (единици)	8 (6-10)*	12.5 (8-15.5)	0.003
Механична вентилация (дни)	1.5 (0.8-4)	7.5 (4.4-16.3)	<0.0001
Катехоламини	44.6% (45)	89.5% (15)	<0.0001
ИАБП	5.0% (5)	26.3% (5)	0.013
Белодробно увреждане			
<i>ARDS, TRALI</i>	8.9% (9)	47.4% (9)	<0.001
Хемоглобин <i>среден</i> (г/Л)	105.5±10.5	97.2±13.8	0.001
БЗТ	9.9% (10)	68.4% (13)	<0.0001
Сепсис/SIRS	6.9% (7)	36.8% (7)	0.001

Табл. 10. Сравнителен анализ на следоперативни характеристики между починалите и преживелите операцията пациенти. * Медиана, в скоби – интерквартилен размах.

3.2. Определяне на предикторите за оперативна смърт.

В първоначалния регресионен модел са включени предоперативни, интраоперативни и постоперативни променливи с вероятно отношение към оперативната смъртност.

След извършване на регресия по метода на право елиминиране (forward elimination) се достига до четири независими предиктора за оперативна смърт. Това са *възрастта* на пациента (OR: 1.06, 95% CI: 1.01 – 1.11, $p = 0.015$), дисекация *тип I по Де Бейки* (OR: 7.0, 95% CI: 1.3 - 38.0, $p = 0.024$), развитие на *постоперативно белодробно увреждане* (OR: 8.5, 95% CI: 1.7 –42.4, $p = 0.009$) и необходимостта от *бъбречно-заместителна терапия* (OR: 13.0, 95% CI: 3.2 – 53.2.0, $p < 0.001$).

След анализ на пропензити скората на променливите от таблицата по-горе се установява чрез логистична регресия, че неврологичния изход (ПНД и ВНД) не е самостоятелен предиктор на оперативна смърт (OR: 0.84, 95% CI: 0.24 – 3.01, $p = 0.789$). Чрез същия метод се разкрива, че ПНД също не е предиктор на оперативната смърт, макар и резултатът да се доближава до статистическата значимост (OR: 3.4, 95% CI: 0.85 – 13.9, $p = 0.083$). ВНД не е самостоятелен предиктор на оперативната смъртност (OR: 1.5, 95% CI: 0.43 – 5.2, $p = 0.535$).

4. Оценка на ефекта на ХЦА/САМП върху неврологичната морбидност и оперативната смъртност.

4.1. Кръстосани таблици.

Първо се провежда χ^2 -тест, който дава яснота върху взаимната зависимост на двете променливи – приложение на метода ХЦА/САМП от една страна и крайният резултат – неврологична морбидност или оперативна смъртност, от друга страна (табл. 11 и 12).

ХЦА/САМП	Неврологичен резултат		Общо
	Интактен	Симптоматичен	
Да (група А)	41 (62.1%)*	28 (71.8%)	69
Не (група Б)	25 (37.9%)	11 (28.2%)	36
Общо	66 (100%)	39 (100%)	105

Табл. 11. Кръстосана таблица, показваща съвместното честотно разпределение на пациентите от двете групи според постоперативния неврологичен резултат, $p=0.313$. * процентите са дял от подгрупата неврологичен резултат.

ХЦА/САМП	Оперативна смъртност		Общо
	Оцелели	Починали	
Да (група А)	67 (66.3%)*	14 (73.7%)	81
Не (група Б)	34 (33.7%)	5 (26.3%)	39
Общо	101 (100%)	19 (100%)	120

Табл. 12. Кръстосана таблица, показваща съвместното честотно разпределение на пациентите от двете групи според оперативната смъртност, $p=0.530$. * процентите са дял от подгрупата оперативна смъртност.

4.2. Регресионен метод.

Първоначално се извършва анализ на пропензити сора по общоприета методика чрез логистична регресия. На табл. 13 са показани величините, които са въведени в модела за изчисление на пропензити сора.

Предоперативни	Интраоперативни	Постоперативни
Пол	Тип операция*	Кръвозагуба 24 час
Възраст	Реоперация	Кръвни продукти (единици)
Де Бейки <i>Тип I</i>	Ревизия/отворен стернум	Механична вентилация (дни)
Хемоглобин (г/л)	ЕКК (минути)	Катехоламини
Захарен диабет	Клампаж (минути)	ИАБП
Артериална хипертония	Перфузионно налягане (mmHg)	Белодробно увреждане (<i>ARDS, TRALI</i>)
ИТМ (кг.м ²)	Хематокрит <i>осреднен</i> (%)	Хемоглобин <i>осреднен</i> (%)
МСБ		БЗТ
Неврологичен симптом		Сепсис/SIRS
ИБС		
Остра исхемия		
Хемодинамика <i>Нестабилна</i>		
ОБУ		
Малперфузия <i>Крайник</i>		
Малперфузия <i>Мезентериална</i>		

Табл. 13. Величини, използвани в анализа на пропензити скората.

След регулиране чрез пропензити скората (propensity score adjustment) се установява, че приложението на ХЦА/САМП не е предиктор за *постоперативно неврологично увреждане* (OR = 1.14, 95% CI = 0.33 – 3.9, $p = 0.833$).

След регулиране чрез пропензити скората (propensity score adjustment) се установява, че приложението на ХЦА/САМП не е предиктор за *оперативна смърт* (OR = 1.05, 95% CI = 0.32 – 3.5, $p = 0.936$).

4.3. Сравнителен анализ на основните физиологични параметри на ХЦА/САМП по отношение на крайния изход.

Извършен е унивариабилен сравнителен анализ на осем основни величини, характеризиращи провеждането на ХЦА/САМП (табл. 14 и 15).

Параметър	Интактен неврологичен статус (n=41)	Неврологично увреждане (n=28)	<i>p</i>
САМП продължителност (минути)	27 (19-33)	26 (21-40)	0.599
САМП налягане (mmHg)	71.2±12.6	69.0±11.4	0.461
САМП дебит (мл/мин)	600 (500-800)	625 (500-800)	0.907
НФ температура (°C)	28.2 (26.2-28.6)	27.9 (26.9-28.7)	0.430
Охлаждане (минути)	60 (49-81)	55 (39-62)	0.017
Затопяне (минути)	97±23	86±22	0.046
Студена реперфузия (минути)	6 (5-9)	5 (3-8)	0.109
Крайна температура (°C)	36.7 (36.4-36.9)	36.8 (36.3-37.0)	0.315

Табл. 14. Сравнителен анализ на параметрите на САМП между пациентите без и тези с постоперативно неврологично увреждане.

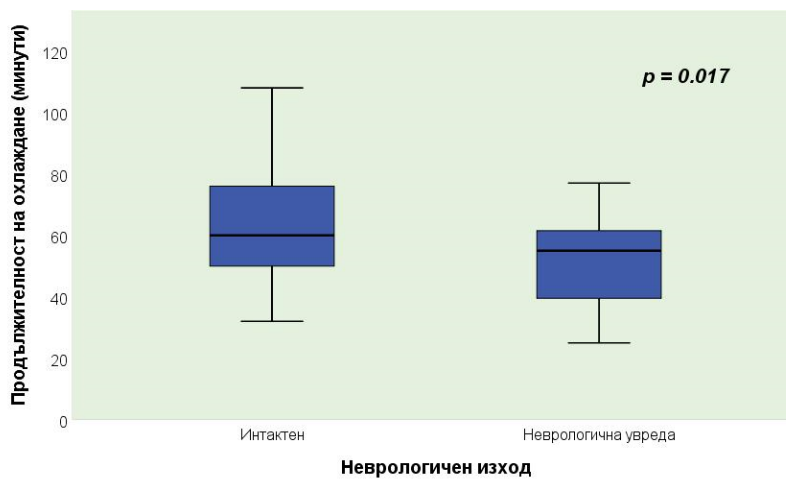
Параметър	Оцелели n=67	Починали n=14	<i>p</i>
САМП продължителност (минути)	27 (20-36)	25 (19-31)	0.416
САМП налягане (mmHg)	72.6±12.3	67.0±10.2	0.029
САМП дебит (мл/мин)	600 (500-800)	600 (500-780)	0.661
НФ температура (°C)	28.0 (25.9-28.5)	27.7 (26.9-28.6)	0.750
Охлаждане (минути)	54 (43-69)	60 (53-67)	0.098
Затопяне (минути)	90±23	100±23	0.055
Студена реперфузия (минути)	6 (5-9)	5 (2-9)	0.139
Крайна температура (°C)	36.7 (36.5-36.9)	36.6 (36.3-36.9)	0.434

Табл. 15. Сравнителен анализ на параметрите на САМП между преживелите и починалите пациенти.

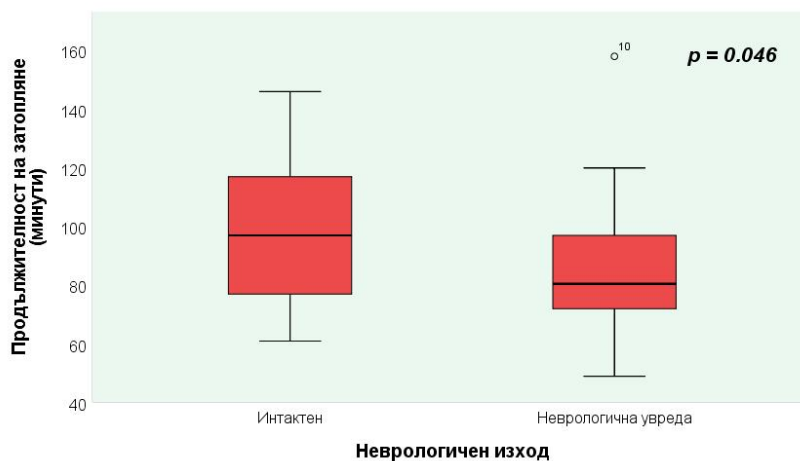
След унивариабилна бинарна логистична регресия се открива, че продължителността на охлаждане сигнификантно повлиява риска от неврологично увреждане (OR = 0.956, 95% CI

= 0.926 – 0.988, $p = 0.007$). След преобразуване на резултата се изчислява, е за всеки 10 минути скъсяване на охлаждането рискът от неврологично увреждане нараства 1.6 пъти. По същия начин продължителността на затопляне сигнификантно повлиява риска от неврологично увреждане (OR = 0.977, 95% CI = 0.957 – 0.996, $p = 0.049$). След преобразуване на резултата се изчислява, е за всеки 10 минути скъсяване на затоплянето рискът от неврологично увреждане нараства 1.3 пъти.

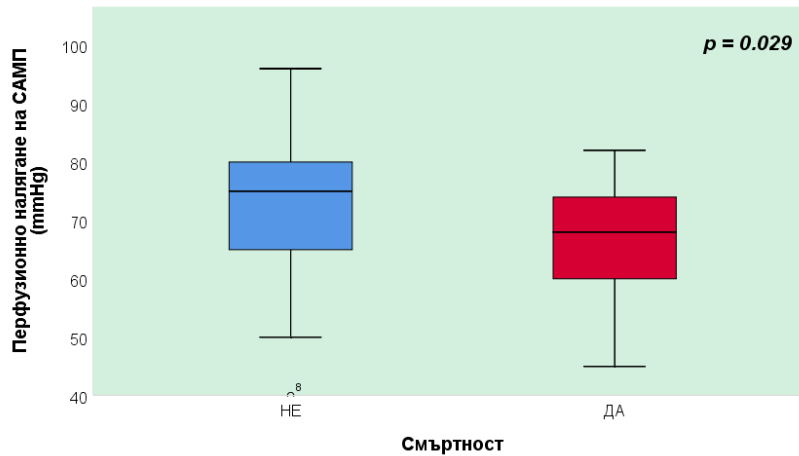
Чрез бокс-плотове са представени нагледно величините, които се различават сигнификантно (фигури 23, 24 и 25).



Фиг. 23. Сравнение на продължителността на охлаждане между пациентите без и тези с постоперативно неврологично увреждане, $p=0.017$.



Фиг. 24. Сравнение на продължителността на затопляне между пациентите без и тези с постоперативно неврологично увреждане, $p=0.046$.

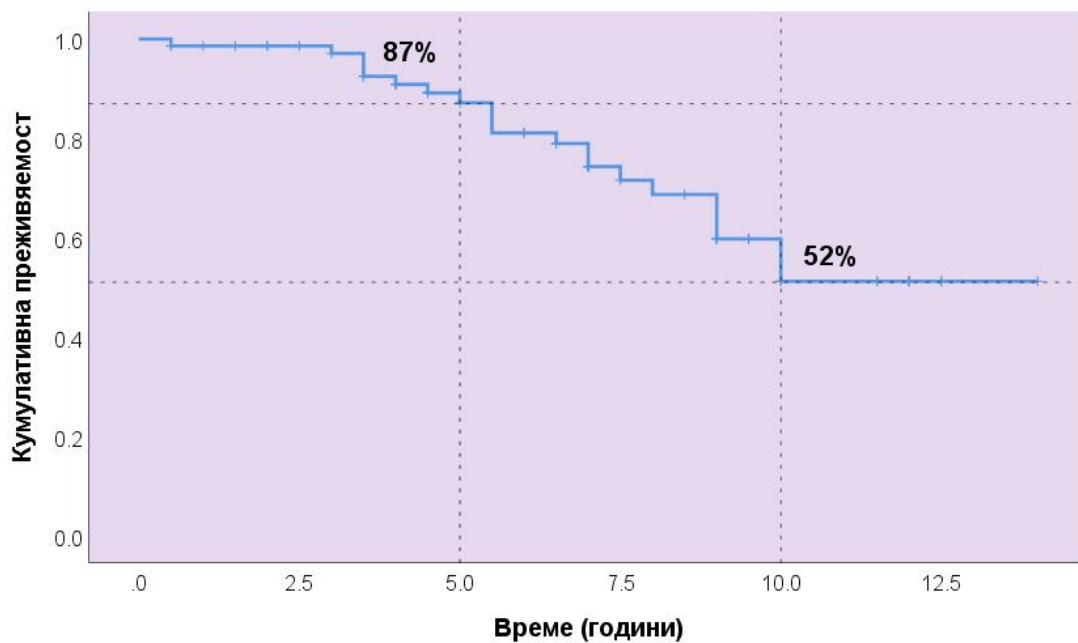


Фиг. 25. Сравнение на мозъчното перфузионно налягане между оцелелите и починалите пациенти, $p=0.029$.

5. Дългосрочна преживяемост.

5.1. Дългосрочна преживяемост на цялата група.

Средната постоперативна преживяемост на пациентите е 10.5 години (S.E. = 06, 95% CI – 9.4 – 11.7 години). Прогнозираната 5-годишна преживяемост е 87%, докато 10-годишната преживяемост е 52% (фиг. 26).

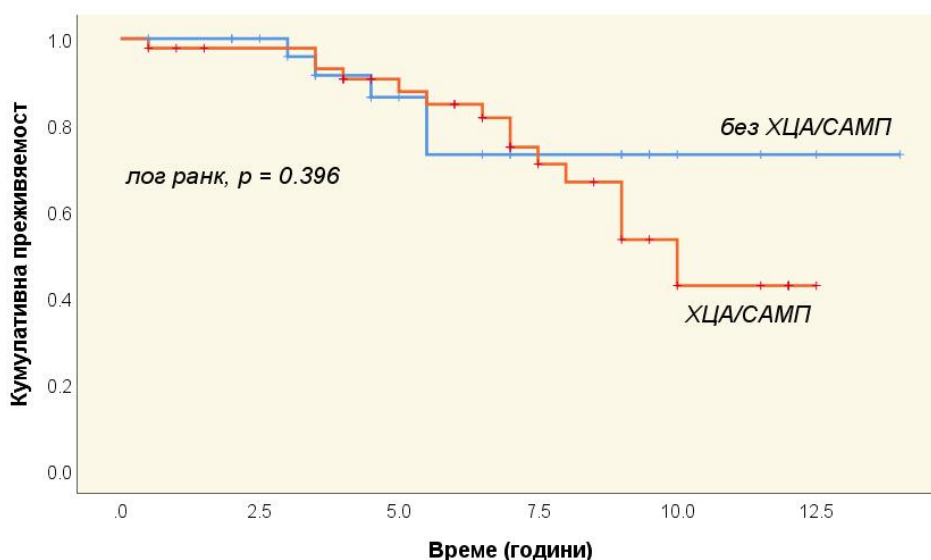


Фиг. 26. Крива на преживяемост за цялата група.

5.2. Сравнителен анализ на дългосрочната преживяемост на групи пациенти.

5.2.1. Според приложението на ХЦА/САМП (групи А и Б).

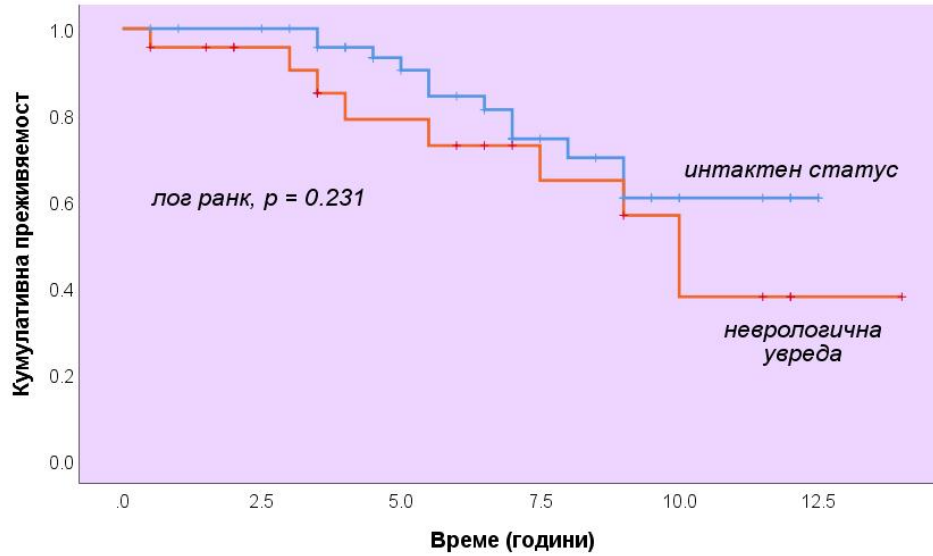
Тестът на Мантел-Кокс (лог ранк тест) за разликата в дългосрочната преживяемостта на двете групи (приложението на ХЦА/САМП) е несигнификантен ($p = 0.396$). Средната постоперативна преживяемост на пациентите от група А е 9.5 години (S.E. = 0.6, 95% CI – 8.4–10.6 години). Средната постоперативна преживяемост на пациентите от група Б е 11.5 години (S.E. = 1.0, 95% CI – 9.5–13.4 години) (фиг. 27).



Фиг. 27. Криви на преживяемост на група А и група Б.

5.2.2. Според развитието на постоперативно неврологично увреждане.

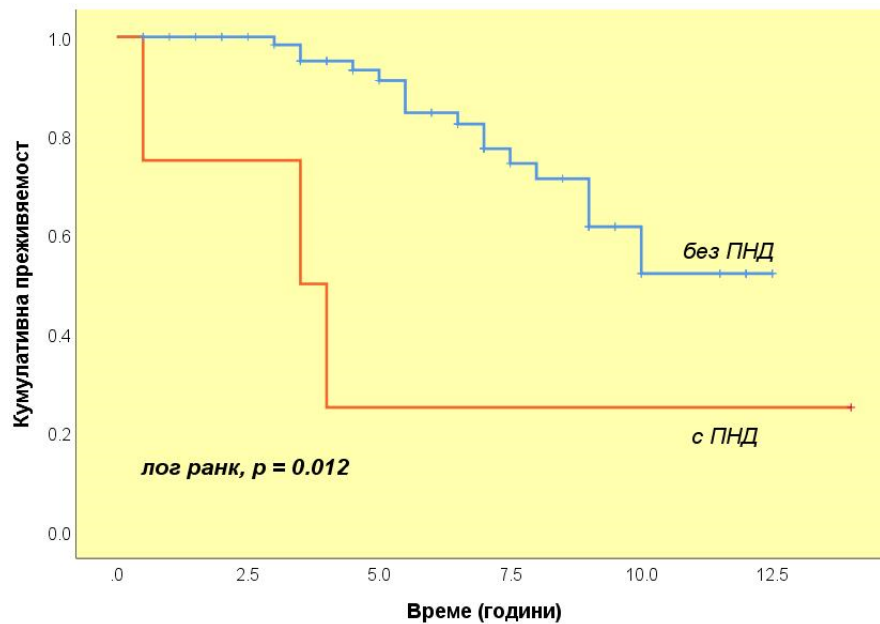
Чрез лог ранк тест се изчислява разликата във функцията на преживяемост на пациентите с и без постоперативно неврологично увреждане, и в частност – ПНД и ВНД (фиг. 28).



Фиг. 28. Преживяемост на пациентите с и без постоперативно неврологично увреждане ($p=0.231$).

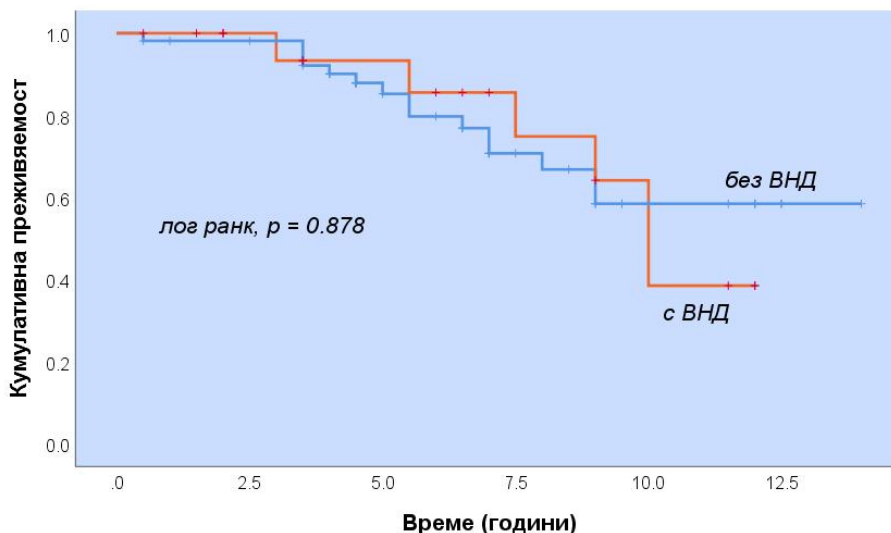
От кривата се вижда тенденция към по-ниска дългосрочна преживяемост на пациентите с постоперативно неврологично увреждане, макар и да не се достига статистическа значимост.

Преживяемостта на пациентите, развили постоперативна ПНД, е значително по-ниска (фиг. 29).



Фиг. 29. Преживяемост на пациентите с и без постоперативна перманентна неврологична дисфункция (ПНД) ($p=0.012$).

Не съществува разлика в дългосрочната преживяемост на пациентите с и без постоперативна ВНД (фиг. 30).



Фиг. 30. Преживяемост на пациентите с и без постоперативна ВНД ($p=0.878$).

5.3. Предикторна стойност на ХЦА/САМП и неврологичното увреждане върху дългосрочната преживяемост.

Чрез Кокс-регресия след регулиране чрез пропензити скората на предоперативни, интраоперативни и постоперативни фактори се установява, че ХЦА/САМП няма предикторен ефект върху дългосрочната преживяемост (OR: 1.05, 95% CI: 0.24 – 4.7, $p = 0.949$). Развитието на ПНД има сигнификантен негативен ефект върху дългосрочната преживяемост (OR: 4.1, 95% CI: 1.2 – 14.2, $p = 0.026$). Развитието на ВНД не е предиктор на дългосрочната преживяемост (OR: 1.1, 95% CI: 0.25 – 4.8, $p = 0.897$).

V. ОБСЪЖДАНЕ.

Настоящото проучване изследва постоперативните резултати на хирургичното лечение на ОДА-А, като се акцентира върху неврологичната морбидност и смъртността. Сравнени са резултатите на две групи пациенти – **група А** – отворена анастомоза с ХЦА/САМП и **група Б** – затворена анастомоза без ХЦА/САМП. Хипотермичният циркулаторен арест е свързан

с редица постоперативни усложнения, включително неврологични, както и с повишена смъртност, [441], [442], [450], [452]. От друга страна добавянето на селективна мозъчна перфузия позволява циркулаторен арест при лека и умерена хипотермия [423] и подобрява постоперативните резултати в сравнение с изолирания ХЦА [408]. Сравнявайки двете групи пациенти, проучването цели да докаже или отхвърли безопасността на ХЦА/САМП като метод, позволяващ извършване на отворена дистална анастомоза.

1. Средногодишна честота на ОДА-А за периода на изследването.

Средногодишният брой на операциите по повод ОДА-А в клиниката по кардиохирургия за периода 2010-2022 е 9.2. Прави впечатление значително по-ниският брой на ОДА-А през последните две години от периода. Това вероятно се дължи на пандемията от Covid-19 и свързаното с това преразпределение на здравните услуги. През първата фаза на Covid-пандемията в спешните отделения в Англия се наблюдава около 35% спад в посещенията на пациенти с предполагаемо сърдечно заболяване и с 18% увеличение на сърдечната смъртност [508]. Средногодишният брой на операциите за ОДА-А определя нивото на експертиза на сърдечния център. Центровете с голям обем и експертиза извършват поне 11 операции за ОДА-А годишно, докато центровете с малък обем извършват 3 или по-малко операции годишно [509]. Центровете с голям обем на хирургия на ОДА-А имат по-ниска смъртност и по-ниска честота на неврологични усложнения [44][510]. Според тези критерии клиниката по кардиохирургия в болница Св. Анна е център със среден към голям обем по отношение на ОДА-А. В тази връзка оперативната смъртност от 15.8%, честотата на неврологични усложнения от 32.5% и в частност на ПНД от 7.5% съответстват добре на данните от литературата [509], [510].

2. Анализ на демографските и предоперативните данни.

2.1. Обобщителен анализ и съпоставяне с друга група.

Проучването включва последователна серия от пациенти от една и съща географска област – територията на република България. Това осигурява консистентност на извадката от изследваната популация. Демографските характеристики и честотата на специфичните за болестта симптоми и клинични прояви са сравнени с други кохорти от пациенти с ОДА-А.

Сравнението не открива съществени различия по отношение на повечето параметри (табл. 16) [9].

Параметър	Настояща група	Група от IRAD
Възраст	59±12	61.5±14.6
Мъже	72.5%	67%
Артериална хипертония	92.5%	74.4%
Захарен диабет	7.5%	7.7%
Синдром на Марфан	3.3%	4.5%
Реоперация	3.3%	14.2%
Хемодинамика		
<i>Хипертензия</i>	48.3%	36%
<i>Хипотензия</i>	20.0%	25%
<i>Шок</i>	6.7%	15%
Перикардна тампонада	7.5%	18%
Бъбречна недостатъчност		
<i>Неолигурична</i>	21.7%	18%
<i>Олигурична</i>	12.5%	
Мезентериална малперфузия	10%	3.7%
Малперфузия на крайник	29.2%	9.7% (исхемия)
Мозъчно увреждане		
<i>Хемипареза</i>	3.3%	9.1%
<i>Ступор</i>	3.3%	
<i>Делир</i>	2.5%	
<i>Синкоп</i>	4.2%	

Табл. 16. Сравнение между предоперативните данни в настоящата група и групата на IRAD. С удебелен шрифт са показани вероятните значими различия между двете групи.

Настоящата група пациенти се презентира с повече малперфузионни симптоми – бъбречна недостатъчност, висцерална исхемия и малперфузия на крайник. Причината за този феномен вероятно се дължи на хистологични особености на аортната стена в изучаваната

популация, определящи тежестта на разкъсване по хода на аортата, водещо до по-честа компресия на страничните клонове.

2.2. Сравнителен анализ между група А и група Б.

Сравнителният анализ между група А и група Б показва несъществени различия между тях по отношение на предоперативните характеристики. Наблюдава се разлика в предоперативния хемоглобин (128 срещу 135 г/Л), която макар и неголяма, е статистически значима ($p=0.049$). В група А пациентите с ОДА тип I са значително повече, докато в група Б преобладават пациентите с ОДА тип II. Това определя хирургичното поведение, като при тип I дисекация по-често се налага отворена анастомоза с ХЦА/САМП. В група Б има сигнификантно повече пациенти с несиндромна аортопатия и със синдром на Марфан. В група А се наблюдава по-голям дял на пациенти с остро бъбречно увреждане, което се асоциира и с по-високата честота на тип I дисекация със засягане на коремната аорта. В останалите предоперативни характеристики не се наблюдават сигнификантни различия.

3. Анализ на интраоперативните данни.

3.1. Обобщителен анализ и съпоставяне с друга група.

Интраоперативните данни на настоящата група са сравнени с група от пациенти, оперирани по повод ОДА-А, изведени от регистъра на STS (Society of Thoracic Surgeons), период юли 2011 – септември 2012 (табл. 17) [44].

Параметър	Настояща група	Група от STS
Процедура		
<i>Протеза аорта + ресуспензия комисури</i>	73.3%	54%
<i>David/Yacoub</i>	0%	2.3%/0.3%
<i>Bentall-de Bono</i>	19.2%	24.6%
<i>Wheat</i>	7.5%	13.1%
Байпас графт	5.8%	14.3%
Интервенция митрална клапа	1.7%	1.4%
Артериално канюлиране		
<i>Аорта</i>	98.3%	29.1%
<i>Феморална артерия</i>	1.7%	45.9%
<i>Артерия субклавия</i>	0%	31.0%
ЕКК		
Перфузионно време	161±50	195±80
Клампаж	96±33	113±58
Най-ниска Т°С на ХЦА	29.2±2.7	21.4±5.4
Най-нисък хематокрит	20.7±4.2	23.0±4.8
ХЦА		
<i>Без ХЦА</i>	32.5%	21.3%
ХЦА без мозъчна перфузия	0%	31.3%
САМП	67.5%	23.8%
РМП	0%	19.7%
САМП+РМП	0%	3.0%
САМП продължителност	28±13 мин (медиана 26, икр 19.0-33.0)	34±21 мин

Табл. 17. Сравнение между интраоперативните резултати в настоящата група и групата на STS. С удебелен шрифт са показани вероятните значими различия между двете групи.

Продължителността на ЕКК и миокардната исхемия са сравними с данните, изнесени за групата на STS. Перфузионното налягане по време на ЕКК (64±5 mmHg) и нивата на

поддържания хематокрит (24.1 ± 3.7 процента) съответстват на препоръките за кардиопулмонален байпас [511]. Средната най-ниска ректална температура е $30.6 \pm 2.6^\circ\text{C}$, която съответства на умерена към лека хипотермия според приетия консенсус [335]. Наблюдаваната хипергликемия (средни нива на кръвната захар 12.3 ± 3.0 ммол/Л) се дължи на периферната инсулинова резистентност, която се развива от хипотермията и хирургичния стрес и трудно се поддава на контрол дори с високи дози инсулин [512]. Оперативната смъртност нараства трикратно при пикови стойности на кръвната захар по време на ЕКК над 20 ммол/Л [512]. В настоящата група общо има 14 пациенти с пикова кръвна захар по време на ЕКК над 20 ммол/Л, като смъртността при тях е изключително висока – 71.4% или над 4 пъти повече от средната смъртност. Освен доказаните ефекти върху неутрофилната функция, ендотела и кръвно-мозъчната бариера, хипергликемията може да бъде сурогатен маркер за тежестта на хирургичния стрес, който е свързан със смъртността [512]. Интраоперативната хипергликемия при недиабетици влошава постоперативните неврокогнитивни резултати [513].

Продължителността на САМП добре съответства на публикуваните данни за други големи групи пациенти с ОДА-А (28 ± 13 мин. срещу 34 ± 21 мин. за STS). Продължителността на САМП в настоящата група е на практика същата като тази на ХЦА – медиана 26 срещу 27 минути. Малката разлика се дължи на необходимостта от половин до една минута след спиране на системната перфузия за канюлиране на брахиоцефалните съдове и стартиране на ефективна билатерална мозъчна перфузия. Въпреки хипотермията и понижения мозъчен метаболизъм средното перфузионно налягане по време на САМП се поддържа във физиологични граници от 70 ± 12 mmHg. Тези стойности съответстват на горния диапазон на препоръките за перфузионното налягане [160], [420]. В повечето случаи това налягане се постига с дебит на перфузата от 8-10 мл/кг/мин. По такъв начин медианният дебит на САМП за група А е 600 мл/мин. Перфузионният дебит от 8-10 мл/кг/мин е оптимален, тъй като по-високи стойности увеличават интракраниалното налягане и влошават неврологичния резултат [200], [401].

Студена (изотермична) реперфузия след ХЦА/САМП е задължителен компонент. Тя представлява реперфузия на тялото с температура на перфузата, равна на температурата на циркулаторния арест. Този подход намалява оксидативния стрес в началните етапи на

реперфузията, спомага за очистването на токсичните метаболити, намалява интракраниалното налягане и подобрява мозъчния кръвоток [338]. Студена реперфузия с продължителност 10 минути подобрява неврологичните резултати след ХЦА с или без мозъчна перфузия [339]. Медианната продължителност на студената реперфузия е 6 минути (икр от 4 до 9 минути), което съответства на ефективния интервал от 5-10 минути.

Охлаждането на пациента е толкова по-дълго, колкото е по-ниска таргетната температура на циркулаторния арест ($r = -0.225$, $p = 0.016$). Стремещът към по-висока температура на ХЦА скъсява периода на телесно охлаждане и по такъв начин и продължителността на ЕКК. НФ температура тясно корелира с ректалната температура през периода на охлаждане ($r = 0.877$, $p = 0.000$). Това доказва, че методът на централно канюлиране на аортата при ОДА-А постига ефективно охлаждане както на главата, така и на тялото без значителен риск от малперфузия. Продължителността на затоплянето на пациента (средно 90.8 ± 24.2 минути) е по-голяма от продължителността на охлаждане (средно 55.8 ± 20.6 минути); разликата е 35.0 ± 2.4 минути ($p < 0.0001$). Това се дължи на по-ниския температурен градиент между перфузата и тялото при затопляне (до 6°C) в сравнение с градиента при охлаждане (до 10°C). По този начин се предотвратява формиране на газови микромехури в интерстициалното и интрацелуларното пространство [221]. Скорошна експериментална постановка на Linardi и сътр. потвърждава благоприятния неврологичен ефект на бавното затопляне след ХЦА (90 минути при ХЦА на 19°C). Бавното затопляне намалява възпалителния отговор в мозъка, оксидативния стрес и апоптозата, увеличава мозъчния кръвоток и намалява мозъчния оток [514].

3.2. Сравнителен анализ на интраоперативните резултати между група А и група Б.

Разпределението на видовете операции показва сигнификантно различие между двете групи ($p = 0.004$). Протезиране на аортната дъга е извършено единствено в група А в условията на ХЦА/САМП – 14.8% срещу 0%. Протезиране на аортната клапа (изолирано или като композитен графт) е извършено по-често в група Б. Вероятна причина е увеличеният обем на операцията, който принуждава хирурга да избегне допълнителния стрес на ХЦА/САМП и да извърши дисталната анастомоза на „затворена аорта“. В група А хирургичният и физиологичният стрес за тялото са по-изразени от група Б. Продължителността на ЕКК е по-голяма в група А (161 срещу 138 минути, $p=0.013$).

Вероятна причина е по-ниската таргетна температура в група А, изискваща по-дълго време за охлаждане и затопяне след ареста. Разликата в клампажните времена, макар и статистически значима, не е голяма като абсолютна стойност (103 срещу 86 минути, $p = 0.02$). Причина за тази разлика е по-комплексната корекция на аортата с ХЦА/САМП, включваща в някои случаи и протезиране на дъгата. НФ и ректалната температура се различават значително в двете групи ($p < 0.001$). Това е естествено заключение, тъй като по-ниската температура осигурява органична протекция в условията на циркулаторен арест. По-високите интраоперативни стойности на кръвната захар в група А (12.9 срещу 10.7 ммол/Л, $p = 0.022$) се дължат на по-ниската телесна температура, която причинява инсулинова резистентност [515]. Въпреки хипотермията метаболизмът в тъканите продължава с ниски темпове и през времетраенето на циркулаторния арест се натрупва тъканен лактат. Ето защо в група А средният интраоперативен лактат е по-висок от този в група Б (5.1 срещу 2.8 ммол/Л, $p = 0.001$). Най-ниската стойност на хематокрита е по-ниска в група А, като разликата доближава статистическа значимост (20.2% срещу 21.8%, $p=0.074$). При ниски температури кръвният вискозитет нараства, което се коригира с хемодилуция [189]. Проучвания обаче показват, че значителната хемодилуция води до недостатъчна тъканна оксигенация и влошаване на неврологичния резултат [191], [192]. При останалите параметри не съществуват значителни различия между двете групи.

4. Анализ на постоперативните резултати.

4.1. Обобщителен анализ на постоперативните резултати и съпоставяне с друга група.

На табл. 18 е представено съпоставяне с резултатите на референтна група. Сравнявайки изследваната група пациенти с резултатите от базата данни на STS, не се откриват съществени различия в основните постоперативни параметри и най-вече неврологичното увреждане и оперативната смъртност.

Параметър	Настояща група	Група от STS
Кръвни продукти		
<i>Еритроцитна маса/ПЗП</i>	5/4	5/4
Ревизия за кръвене	9.2% (11)	8.7%
Продължителна механична вентилация (>72 ч)	45% (50)	53%
Престой ОИЛ (дни)	6	4.7
Престой Болница (дни)	11	9
Сепсис	5% (6)	4%
SIRS	6.7% (8)	-
БЗТ	19.2% (23)	8.4%
Неврологично увреждане		
<i>ПНД + кома</i>	8.6% (9)	12.8%
Оперативна смъртност	15.8% (19)	17.4%

Табл. 18. Сравнение между постоперативните резултати в настоящата група и групата на STS. С удебелен шрифт са показани вероятните значими различия между двете групи.

4.2. Сравнителен анализ на ранните постоперативни резултати между двете групи.

Група А и група Б са сравнени по основни постоперативни параметри, като се разкриват някои важни различия. Въпреки че кръвозагубата през първите 24 часа не се различава (450 мл срещу 420 мл, $p=0.792$), пациентите от група А получават повече единици кръвни продукти – еритроцитна маса/ПЗП: 5/5 срещу 3/3, $p=0.004$. Въпреки че предоперативният хемоглобин е по-висок в група А, вероятната причина за разликата в употребата на кръвни продукти е по-голямата интраоперативна кръвозагуба (нерегистрирана в настоящето проучване). По-ниските оперативни температури при ХЦА/САМП водят до влошаване на хемостазните реакции. Също така ХЦА/САМП се прилага при пациенти в фражилна аортна стена и по-тежки интимални дефекти, което увеличава риска от анастомотично кръвене. Еквивалентната постоперативна кръвозагуба показва, че независимо от приложението на ХЦА/САМП се постига добра дефинитивна хемостаза в края на операцията. Все пак постоперативният хемоглобин е по-нисък в група А (100.8 срещу 106.5 г/Л, $p=0.022$).

Друг показател, по който се различават двете групи е продължителността на механичната вентилация в отделението за интензивно лечение. Тя е по-дълга в група А (медиана: 4 срещу 1 дни, $p=0.01$). В своя експериментален модел Соорег и сътр. доказават, че ХЦА предизвиква ендотелна дисфункция в тъканите и органите, най-изразена в бъбрека и белия дроб [442]. Водната задръжка, свързана с дисфункцията на микросъдовете, нарушава газообмена в белия дроб и изисква по-продължителна механична вентилация. В група А пиковите постоперативни стойности на креатинина са по-високи (199 срещу 151 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.032$). Това се дължи на ендотелната дисфункция и бъбречното увреждане, предизвикани от ХЦА [442]. За пълното възстановяване на хомеостазните нарушения в групата с ХЦА/САМП се налага по-дълъг реанимационен престой (медиана: 6.5 срещу 5 дни, $p=0.038$). Пиковият лактат в група А е по-висок (7.2 срещу 4.7 mmol/L , $p=0.021$). Анаеробната гликолиза, която настъпва по време на липсваща телесна перфузия, натрупва лактат в клетките и тъканите. Освен това екстракорпоралното кръвообращение причинява регионална малперфузия на някои тъкани поради метаболитна дисрегулация или микроемболия, както и натрупване на тъканна вода (оток), който допълнително нарушава газообмена и оксигенацията [443]. В група А продължителността на ЕКК е по-голяма, което допринася за тези промени и повишение на постоперативния лактат. Честотата на неврологичните усложнения, както и оперативната смъртност не се различават между група А и група Б. Malvindi и сътр. също не откриват разлика между аналогични групи пациенти по отношение на тези два крайни параметъра [506].

5. Оценка на рисковите фактори за неблагоприятен изход.

5.1. Рискови фактори за постоперативно неврологично увреждане.

Близо две трети от пациентите имат интактен неврологичен статус след операцията. Делът на пациентите с ПНД (инсулт и кома) е приемлив (8.6%) и сравним с резултатите на други автори. Делир и късно събуждане от анестезия се наблюдават при близо 30% от случаите, което е значителен дял, но съответства на естеството на заболяването и тежестта на операцията.

Пациентите с предоперативен неврологичен дефицит по-често развиват нови постоперативни неврологични симптоми [518], [519]. В настоящата кохорта пациенти също

се открива такава връзка между пред- и постоперативния неврологичен статус ($p=0.028$). Това е очаквано предвид факта, че неврологичните симптоми при ОДА-А възниква вследствие на мозъчна хипоперфузия, която в някои случаи е достатъчно тежка и продължителна, за да има остатъчни явления и след операцията. Графиките за разпределението на неврологичния резултат при пациенти с и без предоперативни неврологични симптоми отчетливо показват разликата между тези две групи (фиг. 22).

Унивариабилният анализ сравнява пациентите с и без постоперативно неврологично увреждане по определени характеристики, независимо една от друга. Той цели да даде насока за ключови различия. Двете групи се различават статистически значимо по четири параметъра – предоперативен хемоглобин, остро бъбречно увреждане, сърдечна тампонада и нивата на поддържащия хематокрит по време на ЕКК. Преживян инсулт в миналото имат по-често пациентите с постоперативно неврологично увреждане, като разликата почти достига статистическа значимост. Пациентите, които развиват постоперативно неврологично увреждане имат по-нисък хемоглобин при постъпване, по-често страдат от предоперативно ОБУ и сърдечна тампонада, имат по-нисък интраоперативен хематокрит и вероятно по-висока честота на преживян инсулт.

След като се използва методиката на регресионния анализ се откриват онези фактори, които независимо от всички останали фактори, предсказват вероятността на постоперативно неврологично увреждане. Такива са предоперативното ОБУ и интраоперативният хематокрит. ОБУ вероятно директно уврежда мозъка чрез натрупване в тялото на токсични метаболити, създава предпоставки за инсулт или предсказва по-тежка форма на разкъсване на аортната стена с мозъчна хипоперфузия. Нивата на хемоглобина очевидно имат важна роля за оксигенацията на мозъка в условията на компрометирана хемодинамика при ОДА-А. Интраоперативният хематокрит е модифицируем фактор, който трябва да се следи и поддържа в подходящи граници за подобряване на оперативните резултати.

Рисковите фактори само за ПНД са женският пол, исхемичната болест на сърцето и мезентериалната малперфузия, като ОБУ почти достига статистическа значимост. Рисков фактор за ВНД е интраоперативният хематокрит. С изключение на хематокрита останалите са немодифицируеми фактори, които основно повлияват нашата прогноза за конкретния пациент.

5.2. Рискови фактори за оперативна смърт.

Предикторите на оперативната смъртност дават прогноза за конкретния болен и възможност за намеса с цел намаляване на смъртността. Ключови рискови фактори за оперативна смърт при оперативно лечение за ОДА-А са предоперативно неврологично увреждане [43], [72], малперфузия на органи, особено мезентериална малперфузия [62], [74], ОБУ като частен случай на малперфузия, предоперативна тампонада и шок, както и напредналата възраст [44].

Оперативната смъртност в настоящата група е 15.8%, която съответства на резултатите в сегашния етап от развитие на сърдечната хирургия. Повече от една трета от пациентите са починали от сърдечна слабост. Сърдечната слабост е и най-честата причина за интраоперативна смърт. Продължителният клампаж на аортата, предоперативната миокардна исхемия и остра аортна регургитация са фактори за развитие на сърдечна слабост. Втора по значение (една пета от пациентите) е мултиорганната недостатъчност, която се развива постепенно в хода на интензивното лечение, въпреки възстановената хемодинамика и води до кончината на пациента. На трето място е тежката белодробна увреда в рефрактерна хипоксемия. Двама пациенти са починали внезапно след нормално възстановяване, като причината вероятно е остра масивна хеморагия от аортата. Според литературните данни острата сърдечна слабост, кървенето, мозъчното увреждане и различните малперфузионни синдроми са основните преки причини за ранна смърт [520].

Унивариабилният анализ показва сигнификантна разлика по голям брой параметри между оцелелите и починалите пациенти. Починалите пациенти са по-възрастни (62 срещу 57 години), по-често са с тип I дисекация и по-рядко с аортопатия. Починалите пациенти по-често постъпват с неврологична симптоматика, нестабилна хемодинамика, ОБУ и мезентериална малперфузия. По-дълга продължителност на ЕКК, по-висока интраоперативна кръвна захар и лактат се наблюдават при починалите пациенти. Съществени са и различията в изследваните показатели на постоперативното интензивно лечение. Починалите пациенти получават значително повече единици кръвни продукти, имат по-нисък постоперативен хемоглобин, имат по-продължителна механична вентилация, по-честа употреба на катехоламини и ИАБП, по-често развиват белодробно увреждане и сепсис/SIRS, и имат по-честа нужда от БЗТ. Между някои от тези фактори

фактори съществуват физиологични взаимодействия. Мултивариабилният регресионен анализ отразява тези взаимодействия. В настоящата група се откриват четири независими предиктори за оперативна смърт. Възрастта на пациента е познат рисков фактор и в други проучвания. Постоперативното белодробно увреждане увеличава шанса за смъртен изход заради рефрактерната хипоксемия, която уврежда всички органи. Пациентите, нуждаещи се от бъбречно-заместителна терапия имат тежка форма на бъбречно увреждане с развитие на вторични усложнения и смърт. В нашата група и тип I дисекация по Де Бейки се оказва рисков фактор за смърт в сравнение с тип II. Това се дължи на значително по-високия риск от органна малперфузия при първи тип. В други изследвания на резултатите от лечението на ОДА-А постоперативното неврологично увреждане е самостоятелен предиктор за смърт [36]. В нашето изследване ПНД се доближава до статистическа значимост като предиктор за смъртен изход ($p=0.083$), докато ВНД не е предиктор за смърт.

6. Приложение на селективна антеградна мозъчна перфузия – влияние върху неврологичната морбидност и оперативната смърт.

6.1. Със или без ХЦА/САМП?

Понастоящем съществува консенсус, че извършването на отворена дистална анастомоза при протезиране на възходящата аорта, е за предпочитане [507]. Отворената дистална анастомоза изисква прилагане на методи за мозъчна протекция [506]. Селективната антеградна мозъчна перфузия в условията на лек или умерен хипотермичен циркулаторен арест е ефективен метод за церебрална протекция с ниска честота на неврологични усложнения и оперативна смърт [61], [157]. Настоящото проучване сравнява две групи пациенти с ОДА-А. Група А включва пациенти, оперирани с лек или умерен ХЦА и САМП (отворена анастомоза). Група Б включва пациенти, оперирани при лека системна хипотермия без ХЦА/САМП (затворена анастомоза). Сравняването на двете групи позволява да се оцени влиянието на ХЦА/САМП върху постоперативната неврологична морбидност и оперативната смъртност.

Чрез анализ на пропензити скората се вземат предвид всички потенциални различия между пациентите от група А и група Б по отношение на други клинични показатели, които биха повлияли на прецизната оценка. Извършената логистична регресия, включваща пропензити

скора, разкрива, че приложението на ХЦА/САМП *не е предиктор* на постоперативно неврологично увреждане и на оперативна смърт.

6.2. Влияние на параметрите на ХЦА/САМП върху крайния изход (неврологично увреждане и смърт).

Извършването на ХЦА/САМП става при определени перфузионни условия. Правилното контролиране на параметрите чрез машината за ЕКК може да окаже въздействие върху неврологичния изход и оперативната смъртност. В изследваната група пациенти параметрите на ХЦА/САМП се поддържат в стойности, даващи най-добри резултати, базирано на доказателствата, натрупани през последните 30 години.

Въвеждането на САМП удължава значително безопасната продължителност на ХЦА. Продължителността на ХЦА/САМП в настоящата група пациенти е приемлива и съответства на други групи пациенти [422]. Тя е значително по-ниска от стойностите, свързани с увеличен риск от неврологично увреждане [61]. Съответно неблагоприятният изход при някои пациенти не се дължи на продължителността на ХЦА/САМП. Перфузионното налягане не се различава между пациентите с и без неврологично увреждане. Това се дължи на константния диапазон 60-80 mmHg, който се препоръчва [401]. При починалите пациенти перфузионното налягане е по-ниско от преживелите (72.6 срещу 67.0, $p=0.029$), макар и абсолютната разлика да не е голяма. В случая е възможна намеса на неотчетени фактори върху смъртността. Не съществува разлика в перфузионния дебит между пациентите с благоприятен и тези с неблагоприятен неврологичен изход. Перфузионният дебит се поддържа в тесни граници, които независимо от теглото на пациента, винаги съответстват на препоръчаните 6-10 мл/кг/мин. Освен това при мозъчната перфузия индексването на дебита става към идеалното телесното тегло, тъй като мозъчната маса се променя незначително с теглото. Също така разликата при мъжете и жените е по-малко от 10% [522]. С напредване на възрастта мозъчната маса намалява, но в степен, която не оправдава вземането на фактора възраст предвид [522]. САМП се извършва при НФ температура около 28°C при повечето пациенти. Тази температура е възприета като оптимална и водеща до добри постоперативни резултати [61], [440]. Ето защо НФ температура не е фактор, който повлиява резултатите в настоящата група. Въпреки че охлаждането и затоплянето на пациента след ХЦА се извършват с подбран температурен

градиент между перфузата и тялото, при всеки пациент отнема различно време за постигане на желаната температура. Продължителността на охлаждане трябва да е не по-малка от 30 минути [337]. Бавното охлаждане намалява образуването на газови емболи в кръвта и подобрява неврологичния резултат[221]. Бавното затопляне след ХЦА е за предпочитане пред бързото затопляне. Експерименталният модел на Linardi показва, че бавното затопляне (90 мин) от температура 19°C е свързано с по-ниска активация на възпалителните клетки в мозъка, по-добър мозъчен кръвоток и редуция на мозъчния едем в сравнение с бързото затопляне (45 мин). Според актуалните препоръки затоплянето на пациента трябва да става със скорост 0.25-0.5°C/мин [221]. В настоящата група затоплянето стартира от около 28°C и продължителността на затопляне малко над 90 минути влиза в рубриката „бавно затопляне“. Връщайки се към сравнителния анализ в настоящата група се вижда, че пациентите с постоперативно неврологично увреждане имат сигнификантно по-кратък период на охлаждане и затопляне. Регресионният анализ показва, че десетминутно скъсяване на охлаждането увеличава риска от неврологично увреждане 1.6 пъти, а десетминутното скъсяване на затоплянето увеличава този риск 1.3 пъти. Стратегията, използвана при нашите пациенти, а именно максимален температурен градиент при охлаждане 10°C и максимален температурен градиент при затопляне 6°C, е успешна и препоръчителна, имайки предвид добрите неврологични резултати. Трябва да се отбележи, че максималната температура на перфузата при затопляне е 37.0°C [221]. Следователно с напредване на затоплянето градиентът между перфузата и пациента намалява и съответно скоростта на топлене. Това удължава и кардиопулмоналния байпас. Но съществуват две ползи – избягва се термично увреждане на формените елементи и риска от мозъчна хипертермия. Студена реперфузия на тялото за 10 минути след ХЦА с или без мозъчна перфузия подобрява неврологичния резултат [339]. В нашата група продължителността на студената реперфузия след ХЦА/САМП е 5-6 минути и няма разлика между пациентите с благоприятен и тези с неблагоприятен изход. Следователно студена реперфузия в границите 5-10 минути е достатъчна за подобряване на неврологичния резултат. Крайната НФ температура на затопляне се поддържа в тесни граници малко над 36.5°C, но винаги под 37.0°C, за да се избегне мозъчна хипертермия. Ето защо не се открива разлика в крайната температура между пациентите с благоприятен и тези с неблагоприятен изход.

7. Дългосрочна преживяемост след операция за ОДА-А.

Един пациент след операция за ОДА-А се очаква да живее средно 10.5 години. Погледнато по друг начин, 5-годишната преживяемост е 87% , която съответства добре на данните на други автори [76], [77]. 10-годишната преживяемост е 52% и е по-ниска от докладваната в други проучвания около и над 70% [77]. Трудно могат да се изяснят точните причини за този рязък спад в преживяемостта след петата година. Влияние може да оказва липсата на утвърдена национална система за проследяване и вторична профилактика след оперативно лечение на ОДА-А. Късното проследяване след оперативно лечение за ОДА-А трябва да се състои в периодична КТ-аортография, ехокардиография, както и оценка на рисковите фактори за сърдечно-съдови заболявания. Неоткритото аневризмалното разширение на дисециралата аорта, развитието на сърдечна недостатъчност и нелекуваната артериалната хипертония допринасят за късната смъртност. В нашата група очакваната продължителност на живота след операцията е средно 11.4 години за мъжете и 7.4 за жените. Имайки предвид средната възраст от 56.3 години за мъжете и 67.0 години за жените в групата, може да се заключи, че очакваната средна продължителност на предстоящия живот е около 68 години за мъжете и 74 години за жените. По данни на Националния Статистически Институт очакваната продължителност на живота за периода 2010 - 2020 година е сравнително стабилна и е 71.1 години за мъжете и 78.2 години за жените. Следователно в настоящата група продължителността на живота е с около 3 години по-ниска от очакваната при мъжете и с около 4 години по-ниска при жените.

Сравнителният анализ на функцията на постоперативната преживяемост на група А (отворена анастомоза с ХЦА/САМП) и група Б (затворена анастомоза без ХЦА/САМП) не показва сигнификантна разлика ($p=0.396$). Други проучвания също не откриват разлика между аналогични групи пациенти [505], [506], [523]. Някои проучвания дори показват по-добра дългосрочна преживяемост с приложение на ХЦА/САМП [524]. Според Olsson отворената дистална анастомоза е независим предиктор за намаление на дългосрочния риск от смърт [76]. Nguyen и сътр. проследяват две групи пациенти – с отворена и затворена аортна анастомоза. След пет години в групата със затворена анастомоза има значително по-честа перфузия на фалшивия лумен и флеп в аортната дъга [525]. Персистиращият фалшив лумен е отговорен за прогресивна дилатация на торакалната аорта и е независим рисков

фактор за късна смърт [526]. Техниката на отворена анастомоза с ХЦА/САМП позволява по-широка резекция на дисециралата аорта, включително зоната на клампаж по време на охлаждането и зоната на централното канюлиране. Това заедно с по-прецизното техническо изпълнение на анастомозата е причина за по-високата честота на тромбоза на фалшивия лумен.

Дългосрочната преживяемост на пациентите с постоперативно неврологично увреждане не се различава от преживяемостта на пациентите без неврологични усложнения ($p=0.231$). По-голямата част от пациентите в групата с неврологично увреждане имат ВНД, която е обратима и освен, че удължава болничния престой, не оказва влияние върху дългосрочната преживяемост. Ако се разгледа изолирано групата ПНД, ясно личи, че дългосрочната преживяемост на пациентите с постоперативна ПНД е сигнификантно по-ниска ($p=0.012$). Пациентите с постоперативен инсулт се нуждаят от продължителна рехабилитация, страдат от обездвижване с риск от инфекциозни усложнения, загуба на социални контакти и работно място. Това са вероятни причини за по-скорошната им смърт.

За да се отчете влиянието на други пациентски фактори върху дългосрочната преживяемост се използва пропензити скоря, включен в Кокс-регресионен анализ. Приложението на ХЦА/САМП не е самостоятелен предиктор на дългосрочната преживяемост, т.е. няма нито позитивен, нито негативен ефект ($p=0.949$). Вариациите в преживяемостта на пациентите се дължат на други фактори. Постоперативната ПНД е самостоятелен предиктор на постоперативната преживяемост, който води средно до 4.1 пъти по-висок риск от смърт в дългосрочен план ($p=0.026$). ПНД е увеличава риска от късна смърт [77]. Съответно ВНД не е самостоятелен рисков фактор за смърт в дългосрочен план.

VI. ИЗВОДИ.

1. Средногодишният брой на операциите за ОДА-А в кардиохирургичния център, от който произлизат пациентите в настоящето проучване, от 9.2 за периода 2010-2022 съответства на среден към голям обем активност по отношение на този тип операции. Следователно интерпретацията на резултатите може да се смята за достоверна за българската популация.

2. Извадката от пациенти е сходна по повечето демографски и клинични показатели с други групи от между народни бази данни, като настоящата група се презентира с по-честа остра бъбречна недостатъчност и малперфузия на органи.
3. Оформените групи пациенти (група А и група Б) са почти еквивалентни по демографски и клинични характеристики, което допринася за надеждността на получените резултати. В група А се наблюдават по-често някои характеристики, свързани с увеличен риск.
4. Оперативната стратегия в настоящата група се различава в известна степен от подхода, възприет от големи международни сърдечно-съдови институции. Основни разлики са артериално канюлиране през дисециралата аорта при всички болни, задължително прилагане на САМП към ХЦА, неприложение на РМП и поддържане на по-високи температури по време ареста.
5. Провеждането на ЕКК и ХЦА/САМП се осъществява по утвърдени от множество проучвания препоръки.
6. В група А продължителността на ЕКК и миокардната исхемия са по-големи, което се дължи на по-комплексните корекции и по-дългото време на охлаждане/затопляне.
7. Постоперативните резултати по основни клинични параметри не се различават от тези на големи международни бази данни.
8. Наблюдават се съществени разлики по някои важни постоперативни показатели с предимство за група Б. Въпреки това приложението на ХЦА/САМП в група А не увеличава риска от развитието на неблагоприятен изход – неврологично увреждане и оперативна смърт.
9. Самостоятелни рискови фактори за постоперативно неврологично увреждане са предоперативното *остро бъбречно увреждане* и *ниският интраоперативен хематокрит*. Рискови фактори за перманентна неврологична дисфункция са *женски пол*, *мезентериална малперфузия* и *исхемична болест на сърцето*.
10. Самостоятелни рискови фактори за оперативна смърт са *напреднала възраст*, *тип I дисекация*, *постоперативно белодробно увреждане* и необходимостта от *бъбречно-*

заместителна терапия. ПНД не е самостоятелен предиктор за оперативна смърт, въпреки че резултатът е близък до сигнификантен ($p=0.083$).

11. Бързото охлаждане и затопляне на пациента влошават неврологичния резултат. Температурният градиент на охлаждане е не по-висок от 10 градуса, а на затопляне – 6 градуса.

12. Приложението на ХЦА/САМП по установения в клиниката по кардиохирургия протокол *не е рисков фактор* за постоперативно неврологично увреждане, в частност ПНД, и за оперативна смърт.

13. Дългосрочната преживяемост на настоящата група е сравнима с повечето доклади, макар и да има по-чувствителен спад след петата година.

14. Приложението на ХЦА/САМП не е рисков фактор за късна смърт. Развитието на ПНД след операцията влошава дългосрочната преживяемост.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Острата дисекция на аортата тип А е животозатрашаващо заболяване, което изисква спешна хирургична намеса. Оперативната интервенция често изисква радикален подход, включващ хипотермичен циркулаторен арест с мозъчна перфузия. Методиката на леко или умерено хипотермичен циркулаторен арест и селективна билатерална мозъчна перфузия осигурява много добри резултати по отношение на неврологичните усложнения, оперативна смърт и дългосрочна преживяемост. Ето защо този метод се препоръчва за извърване на отворена анастомоза при всички пациенти с остра дисекция на аортата тип А.

VIII. ПРИНОСИ.

1. Доколкото е известно на автора, това е първото проучване, засягащо темата за мозъчна протекция при хирургия на аортни дисекции тип А в българската популация.

2. Конкретно е изследвано приложението на селективната антеградна мозъчна перфузия в условията на умерено или леко хипотермичен циркулаторен арест. Описани са оптималните

перфузионни условия за изпълнение на метода, които по наши и по литературни данни водят до най-добри резултати.

3. Анализирани са независимите предиктори за неблагоприятен изход – постоперативно неврологично увреждане, в частност перманентна и временна неврологична дисфункция, и оперативна (30-дневна) смърт.

4. Анализирано е влиянието на използваната методика за церебрална протекция върху неблагоприятни ранни постоперативни събития – неврологично увреждане и смърт.

5. Анализирана е дългосрочната преживяемост на пациентите след хирургия за ОДА-А.

6. Анализирано е влиянието на използваната методика за церебрална протекция върху дългосрочната преживяемост.

7. Потвърждават се добрите и дори по-добрите резултати с използвания метод за мозъчна протекция в сравнение с другите по-стари методи, които все още са разпространени в клиничната практика.

8. Резултатите от настоящото проучване могат да послужат като препоръка за изпълнение на отворената анастомоза при хипотермичен циркулаторен арест с билатерална селективна мозъчна перфузия и умерена/лека хипотермия при всеки пациент с остра дисекция на аортата тип А.

IX. Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд.

1. Gegouskov, V., **Manchev, G.**, Danov, V., Stoitsev, G., Iliev, S. *Direct cannulation of ascending aorta versus standard femoral artery cannulation in acute aortic dissection type a*. Heart Surgery Forum, 21(3), pp. E139–E144; ISSN: 1098-3511; (Web of Science, Scopus)

2. **G. Manchev**, B. Markov, S. Petrov, V. Gegouskov. *Repeated Recurrence of a Left Atrial Mухота: a Case Report*. International Journal of Scientific Research, 2015, 4(2): 277-278; ISSN: 2277-8179

3. Данов В., **Манчев Г.**, Стоицев Г., Гегусков В. *Реоперативен случай на пациент със синдром на Марфан.*, Списание МД, 2015, бр. 3 (87): 91-93; ISSN: 1312-4471

4. **Г. Манчев**, В. Горановска, Х. Николов, В. Гегусков. *Инфекции на срединната стернотомия – насоки за превенция и лечение.* [ОСЕМНАДЕСЕТИ] XVIII Национален

Конгрес по хирургия с международно участие 06-08.10.2022 г. гр. Плевен, стр. 33-54; ISBN: 978-954-756-299-8.