

ПРЕДИКТОРЫ СТОЙКОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Трубникова О. А.¹, Мамонтова А. С.¹, Малева О. В.¹, Тарасова И. В.¹, Кухарева И. Н.¹, Кузьмина А. А.¹, Каган Е. С.², Барбараш О. Л.¹

Цель. Изучение предикторов стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, перенесших коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы. В исследование включено 54 пациента-мужчины с СД 2-го типа, перенесших плановое КШ в условиях ИК, в возрасте от 45 до 69 лет. Всем пациентам помимо стандартного клинического обследования, проводилось нейрофизиологическое тестирование за 3-5 дней до операции, на 7-14-е сутки и через год после КШ. В качестве факторов, предположительно значимых в развитии стойкой ПОКД, были отобраны: интегральный показатель приверженности пациента к лечению, наличие до операции умеренных когнитивных расстройств (УКР), развитие ранней ПОКД, а также фракция выброса левого желудочка, уровень личностной тревожности (ЛТ) и прогрессирование стенозов сонных артерий (СА), оцененные через 1 год после операции.

Результаты. У пациентов с СД 2-го типа через год после КШ, выполненного в условиях ИК были идентифицированы следующие наиболее значимые факторы развития стойкой ПОКД — прогрессирования стенозов СА, высокой ЛТ и низкого интегрального показателя приверженности к лечению, что позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие стойкой ПОКД через год после КШ.

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали значимость таких факторов как прогрессирование стенозов СА, высокая ЛТ и низкая приверженность к лечению в развитии стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа после КШ в условиях ИК.

Российский кардиологический журнал 2016, 2 (130): 12–18
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-12-18

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, стойкая послеоперационная когнитивная дисфункция, приверженность к лечению, личностная тревожность, стенозы сонных артерий.

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ФГБОУ ВПО Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия.

Трубникова О. А.* — к.м.н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии, Мамонтова А. С. — лаборант-исследователь лаборатории нейрососудистой патологии, Малева О. В. — к.м.н., н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, Тарасова И. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследований, Кухарева И. Н. — научный сотрудник, Кузьмина А. А. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза, отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Каган Е. С. — к.т.н., доцент кафедры автоматизации исследований и технической кибернетики, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olgale17@mail.ru

ВСА — внутренние сонные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛТ — личностная тревожность, ОХ — общий холестерин, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, СА — сонные артерии, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, УКР — умеренные когнитивные расстройства, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ESC — European Society Cardiology, FAB — Frontal Assessment Battery, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, MMSE — Mini Mental State Examination.

Рукопись получена 23.01.2015
Рецензия получена 06.02.2015
Принята к публикации 13.02.2015

PREDICTORS OF PERSISTANT POST-OPERATION COGNITIVE DYSFUNCTION IN 2 TYPE DIABETES PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS GRAFTING

Trubnikova O. A.¹, Mamontova A. S.¹, Maleva O. V.¹, Tarasova I. V.¹, Kukhareva I. N.¹, Kuzmina A. A.¹, Kagan E. S.², Barbarash O. L.¹

Aim. To study predictors of long-term post-operation cognitive dysfunction (POCD) in patients with diabetes mellitus 2 type (DM), underwent coronary bypass grafting (CBG) under on-pump conditions.

Material and methods. Totally, 54 men included, with DM 2 type, underwent scheduled on-pump CBG, at the age 45-69 y.o. All patients, together with standard clinical assessment, were neurophysiologically tested on the 3-5th day after operation, on 7-14th day and in 1 year after CBG. As factors, suggestively significant for persistent POCD development, were selected: integral parameter of patients adherence to treatment, moderate cognition disorders (MCD) before operation, anxiety level (AL) and progression of carotid arteries (CA) stenoses, measured in 1 year before the operation.

Results. In DM2 patients after on-pump CBG, the following most significant factors were identified as predictors for POCD: CA stenoses progression, high AL, low integral parameter of adherence; this allows for high probability level of prediction of POCD in 1 year after CBG.

Conclusion. The obtained data demonstrated significance of the factors as CA stenoses progression, high LA and low adherence to treatment for development of persistent POCD in DM2 patients after on-pump CBG.

Russ J Cardiol 2016, 2 (130): 12–18
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-12-18

Key words: diabetes mellitus 2 type, coronary bypass graft, on-pump, persistant post-operation cognitive dysfunction, treatment adherence, personal anxiety, carotid arteries stenoses.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

Количество пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа в последние годы неуклонно растет [1]. Эти пациенты относятся к категории повышенной сложности ведения, и консервативные методы лечения для них порой недостаточно эффективны. Коронарное шунтирование (КШ) является важным методом лечения ИБС, улучшающим качество жизни и прогноз, и эта позиция особенно справедлива для пациентов с СД 2-го типа [2]. Однако проведение КШ может осложниться неврологическими нарушениями, среди которых особое значение имеет послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД). Это когнитивное расстройство, развивающееся в раннем и сохраняющееся в позднем послеоперационном периоде, может приводить к развитию деменции, социальной дезадаптации и ранней инвалидизации пациентов. Данная проблема приобретает особое медико-социальное значение у пациентов с СД 2-го типа, так как многие из них еще до операции имеют умеренные когнитивные расстройства (УКР).

В настоящее время показано, что такие факторы, как длительность искусственного кровообращения (ИК) более 120 минут, атероматоз аорты, наличие у пациентов стенозов брахиоцефальных артерий, высокий класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стенокардии [3], использование анестетиков и наркотических анальгетиков [4] способствуют развитию ранней ПОКД. Сведений о факторах, определяющих развитие стойкой ПОКД, на сегодняшний день недостаточно, особенно в отношении пациентов с СД 2 типа.

В связи с вышесказанным, целью настоящего исследования стало изучение предикторов развития стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа, перенесших КШ в условиях ИК.

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом института. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. В исследование включены 54 пациента мужского пола, в возрасте от 45 до 69 лет, госпитализированные в кардиологическое отделение института для подготовки к плановому КШ в период с 2010 по 2012 годы. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие.

Критериями включения были: наличие СД 2-го типа, возраст пациентов от 45 до 69 лет, мужской пол. Не включались пациенты со злокачественными нарушениями ритма и проводимости, с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) II Б стадии и выше, сопутствующими заболеваниями (хроническими обструктивными болезнями легких, онкопато-

логией), заболеваниями центральной нервной системы, любыми эпизодами нарушения мозгового кровообращения и травмами головного мозга. В исследование не включались пациенты с депрессией, выявленной по шкале Бека, (более 8 баллов) и деменцией (сумма баллов по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) менее 24 баллов и Frontal Assessment Battery (FAB) менее 11), а также с наличием лакунарных кист по результатам многосрезовой спиральной компьютерной томографии головного мозга, оцененной в дооперационном периоде.

У всех пациентов проводилось исследование экстракраниальных артерий при помощи цветного дуплексного сканирования линейным датчиком на аппарате "Sonos 2500" ("Hewlett-Packard" США). Для определения степени выраженности стенозов использовалась классификация NASCET и ECST: отсутствие стенозов, малый стеноз — менее 30%, умеренный — 30-49%, выраженный — 50-69%, критический — 70-99% и окклюзия [5, 6]. Степень стеноза сонных артерий (СА) не превышала 50% по результатам дуплексного сканирования на аппаратуре экспертного класса. В большинстве случаев стенозы располагались в приустьевых и устьевых сегментах внутренних сонных артерий (ВСА).

Тяжесть поражения коронарного русла оценивалась с помощью результатов коронарографии и калькулятора шкалы SYNTAX (<http://www.rnoik.ru/files/syntax/index.html>) (табл. 1).

Все пациенты получали базисную и симптоматическую терапию, соответствующую общим принципам лечения больных ИБС, ХСН и артериальной гипертензии (АГ) (Национальные рекомендации, 2008, 2009): ограничение поваренной соли (<5 г/сут.), соблюдение гипохолестериновой диеты, дезагреганты (кардиомагнил), бета-адреноблокаторы (биспролола фумарат 5-10 мг/сут.), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла малеат 5-20 мг/сут.), статины (розувастатин 20 мг/сут.). Все пациенты с СД 2-го типа до госпитализации принимали сахароснижающие препараты: 16 человек (29%) — бигуаниды; 30 (56%) — препараты сульфанилмочевины в комбинации с бигуанидами; 8 (15%) — бигуаниды в комбинации с инсулинотерапией. Все пациенты с СД были консультированы эндокринологом и в рамках предоперационной подготовки были переведены на инсулин (актрапид НМ) в расчете 0,3-0,5 ЕД на 1 кг массы тела больного. Инсулин вводили подкожно 3-5 раз в сутки. Среднесуточная доза инсулина составляла $26,1 \pm 10,0$ ЕД. В случаях декомпенсации углеводного обмена по данным гликемического профиля проводилась коррекция дозы инсулина. Среднесуточные колебания гликемии на фоне инсулинотерапии были от 5,5 до 9,2 ммоль/л. Тяжелых эпизодов гипогликемии у пациентов в анамнезе не было. Анестезиологиче-

Таблица 1

Дооперационные клинико-anamнестические характеристики пациентов с ИБС и СД 2-го типа

Клинико-anamнестические характеристики	Оценка характеристики
	Me [Q25; Q75]
Возраст, лет	58,0 [55,0; 60,0]
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	28,4 [26,7; 30,5]
Фракция выброса левого желудочка, %	59,5 [55,0; 64,5]
Длительность анамнеза артериальной гипертензии (АГ), лет	5,0 [1,0; 10,0]
Личностная тревожность, баллы	38 [34,0; 41,0]
Поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX, баллы	23,5 [19,0; 28,5]
Стенокардии ФК I-II, n (%)	32 (60%)
III, n (%)	22 (40%)
	Число пациентов (%)
ФК по NYHA, II, n (%)	30 (56)
III, n (%)	24 (44)
УКР есть	18 (35)
нет	16 (30)
Образование среднее, n (%)	45 (83)
высшее, n (%)	9 (17)
Стенозы ВСА <50% отсутствуют	36 (68)
односторонние, n (%)	11 (20)
двусторонние, n (%)	7 (12)
	M±σ
Длительность анамнеза ИБС, лет	2,5±3,2

ское пособие проводилось по стандартной методике. ИК осуществляли в условиях нормотермии. Длительность ИК составила 86,2±33,6 минут, время пережатия аорты — 64,9±23,4 минут, количество наложенных шунтов — 2,5±0,6. Во время операции коррекцию гликемии проводили парентеральным введением инсулина. Средние значения гликемии составили 7,85±2,47 ммоль/л, эпизодов гипогликемии не наблюдалось. В раннем послеоперационном периоде коррекцию гликемии проводили парентеральным введением инсулина с учетом показателей гликемического профиля. Средние значения гликемии в послеоперационном периоде составили 7,61±2,32 ммоль/л, средняя доза инсулина короткого действия в послеоперационном периоде — 23,5±10,1 ед./сут. На 3-5-е сутки после КШ пациентам отменяли инсулин короткого действия и, в зависимости от уровня гликемии, назначали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) либо инсулин длительного действия. В динамике контролировали гликемический профиль и корректировали дозу ПССП или инсулина длительного действия. В течение года не было зафиксировано летальных исходов, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения. Все пациенты в течение 1 года наблюдались у эндокринолога по месту жительства 1 раз в 3 месяца, проводилась коррекция

сахароснижающей терапии по уровню гликемии; 44 (81,4%) пациента принимали ПССП (производные сульфонилмочевины-гликлазид 60 мг/сут. — 22,2%, бигуаниды — метформин 1700-2500 мг/сут. — 44,4%, комбинированные препараты — глибенкламид/метформин 5/1000мг/сут. — 14,8%), 4 (7,5%) получали инсулинотерапию — протафан, хумулин NPH (средние дозы составили 20-36 ед./сут.), 6 (11,1%) — инсулинотерапию в комбинации с ПССП (протафан 24-36 ед./сут. + метформин 1700 мг/сут.).

Оценка показателей углеводного обмена. Всем пациентам проводилось исследование уровня глюкозы в сыворотке венозной крови глюкозооксидазным методом набором реактивов “ГЛЮКОЗА ФС “ДДС”. Для определения компенсации СД проводилось измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) быстрым ионообменным методом. СД считался декомпенсированным при уровне HbA_{1c} более 7,5%, согласно рекомендациям European Diabetes Policy Group (2000).

Оценка показателей липидного обмена. Показатели липидного спектра (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) определялись ферментативными колориметрическими методами. Уровень HbA_{1c} и показатели углеводного и липидного обмена оценивались при поступлении в стационар, перед операцией и через год после КШ.

Нейропсихологическое исследование. До операции всем пациентам проводилось скрининговое нейропсихологическое исследование с помощью стандартизованных шкал MMSE и FAB. Синдром умеренных когнитивных расстройств (УКР) диагностировали на основании критериев, разработанных Petersen RC [7]. Уровень личностной тревожности (ЛТ) оценивали по шкале Спилбергера-Ханина. Вторым этапом проводилось тестирование с помощью программного психофизиологического комплекса “Status PF”. Подробно методика нейрофизиологического тестирования описана в наших ранее опубликованных исследованиях. Тестирование проводилось за 3-5 дней до операции, на 7-14-е сутки и через год после КШ. Оценка нейропсихологического статуса до операции проводилась у пациентов после их перевода на инсулин. Выполнялся анализ индивидуальной динамики нейропсихологических показателей. Процент изменений рассчитывался по формуле: (исходное значение — послеоперационное значение показателя)/исходное значение*100%. Наличие ранней ПОКД диагностировалось у пациента при наличии снижения послеоперационных показателей на 20% по сравнению с дооперационными в 20% тестов из всей тестовой батареи на 7-14-е сутки после КШ, стойкой — через год после операции [8].

Таблица 2

Показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с ИБС и СД 2-го типа через год после КШ

Показатели	До операции	Через год после КШ	p
HbA _{1c} , %	7,9 [7,0; 9,1]	9,02 [6,9; 11,4]	0,0009
Глюкоза, ммоль/л	7,3 [6,6; 8,0]	9,6 [9,2; 9,6]	0,000000
ОХ, ммоль/л	4,8 [3,9; 5,7]	4,2 [4,1; 4,3]	0,0002
ТГ, ммоль/л	2,2 [1,74; 2,5]	1,71 [1,6; 1,7]	0,0001
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,08 [0,85; 1,25]	0,85 [0,85; 0,85]	0,00001
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,02 [2,61; 3,7]	2,3 [2,3; 2,3]	0,000000

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистических пакетов “Statistica 6.0” (StatSoft, Tulsa, OK, USA), “SPSS 17” (Statistical Package for the Social Sciences). Количественные клинико-anamnestические показатели были представлены в виде Me [Q25;Q75], интраоперационные показатели и дозы инсулина — в виде $M \pm \sigma$. Для оценки изменений, произошедших в средних уровнях показателей, использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия, выявленные при уровне значимости $p < 0,05$. Для выбора группы факторов, определяющих возможность прогнозировать развитие ПОКД, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Для построения бинарной логистической модели использовался статистический пакет SPSS 17, модуль Binary logistic regression, пошаговый метод Forward LR (метод пошагового включения на основе максимального правдоподобия). Проверка адекватности моделей осуществлялась путем оценки значений специфичности и чувствительности. Повышение прогностической способности модели проводилось с помощью ROC-анализа. Комплексная оценка приверженности пациентов к лечению осуществлялась путем построения интегрального показателя, основанного на расчете евклидова расстояния от данного пациента до эталонного.

Результаты

На первом этапе отбора факторов, потенциально влияющих на состояние нейропсихологического статуса пациентов с СД 2-го типа через год после КШ, был проведен анализ группы показателей, характеризующих приверженность больного к лечению. В данную группу показателей были включены: достижение целевых значений глюкозы, HbA_{1c} крови и показателей липидного обмена (ОХ, холестерин ЛПНП и ЛПВП, ТГ), а также артериального давления (АД) с учетом рекомендаций ВНОК и ESC/EAS Guidelines, 2011.

Как видно из таблицы 2, пациенты с СД 2-го типа через год после КШ продемонстрировали значимо более высокие показатели HbA_{1c} ($p=0,0009$), глюкозы ($p=0,0000$) по сравнению с дооперационными. Вместе с тем через год у пациентов наблюдалось достоверное снижение уровней ОХ ($p=0,0002$), ТГ ($p=0,0001$), холестерина ЛПНП ($p=0,000000$), однако их значения были выше целевых. Аналогичные изменения наблюдались и по показателям холестерина ЛПВП.

Выявлено, что 80,8% ($n=42$) пациентов с СД 2-го типа через год после оперативного вмешательства не достигли целевых значений HbA_{1c} и 88,5% ($n=46$) — тошачковой гликемии. При анализе показателей липидного обмена установлено, что 82,6% ($n=43$) пациентов имели концентрацию ОХ в плазме крови выше целевых значений, 76,9% ($n=40$) — ТГ, 86,5% ($n=45$) — холестерина ЛПВП и 88,8% ($n=46$) — холестерина ЛПНП. Вместе с тем целевых значений АД достигли 83,7% ($n=43$). Пациенты с СД 2-го типа через год после операции в 61,5% ($n=32$) случаев продолжали курить. Лишь 88,4% ($n=46$ пациентов) соблюдали 4-х — компонентную схему лечения. Не снизили массу тела по рекомендациям врача 74% ($n=40$) пациентов.

На следующем этапе исследования была проведена комплексная оценка приверженности пациента к лечению. Приверженность пациента к лечению была представлена в виде интегрального показателя, учитывающего вклад всех, входящих в него, составляющих. Безусловно, у пациентов с СД 2-го типа эти факторы вносят различный вклад в развитие стойкой ПОКД. В связи с этим была проведена оценка вклада каждого из вышеописанных показателей в развитие стойкой ПОКД. На первом этапе значения всех показателей, характеризующих приверженность пациента к лечению (концентрация HbA_{1c}, глюкозы, ОХ, холестерина ЛПВП и ЛПНП, ТГ, а также снижение массы тела, факт курения, уровень АД и соблюдение 4-х — компонентной схемы лечения), были переведены в диапазон от 0 до 1 с помощью метода стандартизации по соответствующим алгоритмам [9]. Данный диапазон отражает близость показателя к целевому

Таблица 3

Основные результаты бинарной логистической регрессии у пациентов с ИБС и СД 2-го типа через год после КШ

Показатель	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)	Exp (B)
Приверженность (X1)	-1,501	0,74	4,114	0,042	0,222
ЛТ (X2)	-0,067	0,032	4,383	0,036	0,935
Прогрессирование стенозов БЦА (X3)	-0,683	0,341	4,01	0,045	0,505
Константа	4,153	2,637	2,481	0,115	63,634

значению. Если уровень исследуемого показателя меньше либо равен целевому, то ему присваивалось значение 1. Чем больше анализируемый показатель отличался от целевого значения, тем ближе он был к 0. После того как значения показателей были преобразованы, производилось сравнение их средних значений в группах пациентов с наличием и отсутствием стойкой ПОКД. Показатель с меньшим уровнем значимости различий p , получал в комплексной оценке больший весовой коэффициент ω_j . Для построения интегрального показателя каждый пациент был представлен в виде точки в k -мерном пространстве. В рассмотрение был введен виртуальный эталонный пациент, т.е. пациент с максимально возможным значением приверженности к лечению, у которого по всем компонентам достигнуты целевые значения. Для каждого пациента оценивалось расстояние (R_i) до эталонного пациента по формуле:

$$R_i = \sqrt{\sum_{j=1}^k \omega_j (1 - x_{ij})^2},$$

где ω_j — весовой коэффициент j -ого фактора, 1 — координата эталонного пациента, x_{ij} — преобразованное значение j -ой компоненты для i -ого пациента. При этом исходили из того, что чем меньше значение показателя R_i , тем ближе пациент находится к эталонному и, соответственно, тем большей приверженностью он обладает.

Таким образом, приверженность ($Priv$) пациента оценивалась по формуле:

$$Priv_i = 1 - \sqrt{\sum_{j=1}^k \omega_j (1 - x_{ij})^2}.$$

Помимо показателей приверженности, учитывался такой фактор как прогрессирование атеросклероза СА. Прогрессированием атеросклероза СА считали в том случае, если при контрольном дуплексном сканировании через год после КШ наблюдался переход из одной степени выраженности стеноза в другую с более значимым процентом в соответствии с классификацией [5, 6]. Установлено, что у 39 (25%) пациентов с СД 2-го типа наблюдалось прогрессирование степени стенозов СА.

В дальнейшем проведен многофакторный анализ вероятности развития ПОКД через год после КШ у пациентов с СД 2-го типа. В качестве наиболее зна-

чимых факторов, способных повышать вероятность развития стойкой ПОКД, были отобраны: интегральный показатель приверженности пациента, наличие у пациента до операции УКР, развитие ранней ПОКД, значение через 1 год фракции выброса левого желудочка, ЛТ, а также прогрессирование стенозов СА. Регрессионный анализ выделил в качестве факторов, влияющих на развитие стойкой ПОКД следующие: прогрессирование в течение года после операции стенозов СА, уровень ЛТ и интегральный показатель приверженности пациента к лечению, оцененные через год после КШ. Анализ результатов, представленных в таблице 3, позволяет сделать вывод о том, что высокие показатели приверженности к лечению, низкие значения ЛТ и отсутствие прогрессирования стенозов СА уменьшают вероятность развития у пациентов с СД 2-го типа стойкой ПОКД через год после КШ.

Для каждого пациента, используя значения факторов прогноза (X_1, X_2, X_3) и коэффициенты регрессии, представленные в таблице 3, может быть вычислена вероятность развития стойкой ПОКД по формуле:

$$P(Y=1 / X_1, X_2, X_3) = \frac{1}{1 + e^{-(4,153 - 1,501 \cdot X_1 + 0,067 \cdot X_2 + 0,683 \cdot X_3)}}.$$

Оценка качества прогностической модели осуществлялась путем анализа классификационной матрицы, оценивающей процент правильно классифицированных пациентов с СД 2-го типа по группам с наличием и отсутствием стойкой ПОКД. Анализ результатов, представленных в таблице 4, показал, что при первоначальном пороге классификации 0,5 процент правильной классификации пациентов без стойкой ПОКД был низким.

С целью повышения прогностической способности модели стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа был проведен ROC-анализ. Изменение порога классификации с 0,5 на 0,56 (прогноз считается благоприятным, если расчетная вероятность меньше 0,56) позволило повысить качество классификации: чувствительность модели составила — 0,7; специфичность — 0,55; площадь под кривой AUC — 0,651 (95% доверительный интервал — 0,497–0,804), что говорит о хорошем качестве модели (рис. 1).

Таблица 4
Классификационная матрица прогностической модели стойкой ПОКД для пациентов с ИБС и СД 2-го типа через год после КШ

Наблюдаемые явления	Предсказанные явления			
	Стойкая ПОКД, п		Процент правильной классификации (%)	
	нет	есть		
Стойкая ПОКД	нет	6	14	30
	есть	6	23	79,3

Таким образом, наличие у пациентов с СД 2-го типа прогрессирования стенозов СА, высокой ЛТ и низкого интегрального показателя приверженности к лечению позволяет с высокой вероятностью прогнозировать наличие стойкой ПОКД через год после КШ.

Обсуждение

Данные, полученные в настоящем исследовании, показали, что на развитие стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа оказывают влияние уровень ЛТ, прогрессирование в течение года после операции стенозов СА и приверженность пациента к лечению, оцененные через год после оперативного вмешательства.

Приверженность к лечению, оцененная у пациентов через год после операции, является важным фактором, определяющим развитие стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа. Полученные результаты имеют подтверждение в ранее проведенных исследованиях, где доказана важность приверженности к лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями для снижения прогрессирования заболевания и риска развития осложнений, в том числе и у пациентов с КШ. Так, Hall SL, et al. в своей работе подчеркивают, что низкий уровень приверженности к выполнению врачебных назначений препятствует достижению успеха в лечении [10]. В работе Боке-рия Л.А. и др. показано, что в большинстве случаев причины ранних повторных госпитализаций после КШ обусловлены несоблюдением рекомендаций врача [3]. В другом исследовании (REACH) было показано, что отсутствие соблюдения рекомендаций врача пациентами, перенесшими КШ, было связано с двукратным повышением риска развития инфаркта миокарда и смертельного исхода в течение 1 года [11].

Обращает на себя внимание тот факт, что в исследованной группе целевые значения показателей липидного обмена не были достигнуты, хотя 84% пациентов соблюдали 4-х — компонентную схему лечения. В ранее проведенной работе показано, что,

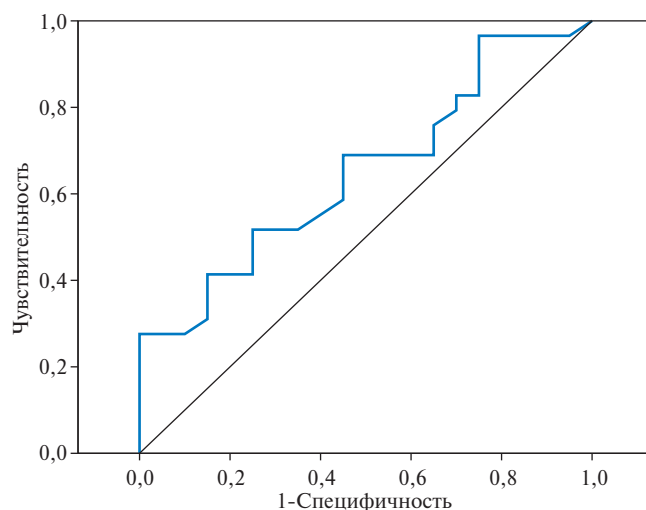


Рис. 1. График ROC-кривой для группы пациентов с ИБС и СД 2-го типа.

несмотря на увеличение количества пациентов, соблюдающих рекомендации по применению медикаментозных препаратов, число пациентов, эффективно контролирующих измеряемые факторы сердечно-сосудистого риска, крайне низкое [12]. Вероятно, одной из причин могут быть отсутствие применения адекватных доз кардиологических препаратов или несвоевременная их коррекция. Особенно актуальна проблема приверженности к лечению у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа, где, помимо приверженности к кардиологическим препаратам, не менее важным является аспект соблюдения приема сахароснижающих препаратов. Итак, настоящее исследование показало, что чем выше приверженность пациента к лечению, тем ниже вероятность развития стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа, перенесших КШ в условиях ИК.

Другим фактором, определяющим развитие стойкой ПОКД у пациентов с СД, оказалось прогрессирование степени стеноза СА. Наличие стенотического поражения СА является не только фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения, но и рассматривается как независимый предиктор внезапной коронарной смерти [13]. Можно предположить, что прогрессирование стенозов СА в течение года после оперативного вмешательства, снижая адаптационные механизмы устойчивости головного мозга к ишемии, усугубляет когнитивный дефицит у этой категории пациентов. С одной стороны, причиной этого может быть сохраняющиеся у пациента нарушения липидного обмена, с другой — спровоцированная операционной травмой активация процессов воспаления сосудистой стенки. Ранее показана прогностическая роль СРБ в прогрессировании атеросклероза в некоронарном бассейне у пациентов с ИБС через год после КШ [14].

Кроме того, у пациентов с СД 2-го типа значимым фактором для развития стойкой ПОКД оказался высокий уровень ЛТ. Известно, что одной из причин ухудшения послеоперационного когнитивного статуса могут быть особенности психоэмоциональной сферы пациента. Так, Stroobant N, et al. показал, что психическая патология в предоперационном периоде — независимый предиктор неблагоприятного клинического прогноза течения послеоперационного периода КШ [15]. Как известно, ЛТ, в отличие от реактивной тревожности, является устойчивой индивидуальной характеристикой. Отсутствие значимых изменений через год после операции уровня ЛТ является подтверждением этого факта. Более того, в настоящем исследовании показано, что именно ЛТ является фактором развития стойкой ПОКД. Обращает на себя внимание и то, что развитие у пациента ранней ПОКД не было прогностически важным для формирования стойкой ПОКД. На основании полученных результатов следует сделать вывод о том, что в развитии стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа большее значение имеет не столько ранняя ПОКД, сколько степень компенсации углеводного, липидного обменов и АД в послеоперационном периоде. Обсуждаемые в настоящем исследовании факторы, провоцирующие ПОКД, тесно взаимосвязаны. Наличие психоэмоциональных расстройств, в том числе высокая ЛТ, может предрасполагать к низкой приверженности пациента к выполнению рекомендаций. Итогом

этого является прогрессирование заболевания, в частности атеросклероза в бассейне СА.

Данные, полученные в настоящем исследовании, могут являться основанием для разработки программы профилактики стойкой ПОКД у пациентов с СД 2-го типа, перенесших КШ в условиях ИК. Основой такой программы должны стать мероприятия, направленные на повышение приверженности пациента к медикаментозной и немедикаментозной терапии, оптимизация психоэмоционального статуса. Помимо этого, до сих пор остается открытым вопрос выбора безопасного, с позиции развития ПОКД, анестезиологического обеспечения и перфузии во время ИК; управления системным воспалительным ответом и полиорганной недостаточности, закономерно повышающих риск развития ПОКД, а также выбора оптимальной тактики реваскуляризации миокарда с позиции сохранения нейропсихологического статуса. Это дает основание для проведения дальнейших исследований в этих направлениях.

Заключение

Наличие у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа прогрессирования степени стенозов СА в течение года после операции, высокого уровня ЛТ и низкого интегрального показателя приверженности к лечению, оцененного через год после операции, повышают вероятность выявления стойкой ПОКД после КШ, выполненного в условиях ИК.

Литература

- Algorithms for specialized medical care to patients with diabetes. Ed. Dedov I, Shestakova MV. 2-nd edition. М.: 2007; р. 56. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 2-е издание дополненное. М.: 2007; с. 56).
- Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients: 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 432-440.
- Bokerija LA, Kamchatnov PR, Kijuchnikov IV, et al. Cerebrovascular disorders in patients with coronary artery bypass grafting. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008; 3: 90-4. Russian (Бокерия Л.А., Камчатнов П.Р., Ключников И.В. и др. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008; 3: 90-4).
- Shrader NI, Vasenina EE, Shajbakova VL, et al. Predictors of neurological complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013; 7: 90-7. Russian (Шрадер Н.И., Васенина Е.Е., Шайбакова В.Л. и др. Предикторы неврологических осложнений у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013; 7: 90-7).
- Mathew A, Eliasziw M, Devereaux PJ, et al. Carotid endarterectomy benefits patients with CKD and symptomatic high-grade stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(1): 145-152.
- van Prehn J, Muhs BE, Pramanik B, et al. Multidimensional characterization of carotid artery stenosis using CT imaging: a comparison with ultrasound grading and peak flow measurement. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008; 36(3): 267-72.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004; 256(3): 183-94.
- Trubnikova OA, Tarasova IV, Mamontova AS, et al. Structure and dynamics of cognitive impairment in brain bioelectrical activity in patients after direct myocardial revascularization. *Russ J Cardiol*. 2014; 8(112): 38-42. Russian (Трубникова О.А., Тарасова И.В., Мамонтова А.С. и др. Структура когнитивных нарушений и динамика биоэлектрической активности мозга у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда. Российский кардиологический журнал. 2014; 8(112): 38-42).
- Kolesnikov AO, Kuvshinov DJu, Barbarash NA, et al. Integrated assessment of neurodynamic parameters of teenagers. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 2: URL: www.science-education.ru/108-8618. Russian (Колесников А.О., Кувшинов Д.Ю., Барбараш Н.А. и др. Комплексная оценка параметров нейродинамики у лиц юношеского возраста. Современные проблемы науки и образования. 2013; 2: URL: www.science-education.ru/108-8618).
- Hall SL, Lorenc T. Secondary prevention of coronary artery disease. *Am Fam Physician*. 2010; 81(3): 289-96.
- Mehta RH, Bhatt DL, Steg PG, et al. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2008; 29: 3052-60.
- Pomeshina SA, Borovik IV, Krupjanko EV, et al. Adherence to pharmacotherapy in patients with ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk)*. 2013; 28(4): 71-6. Russian (Помешкина С.А., Боровик И.В., Крупяно Е.В. и др. Приверженность к медикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2013; 28(4): 71-6).
- Barbarash L.S., Kashtalap V.V., Zykov M.V. et al. Prevalence and clinical value of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction and ST segment elevation. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*. 2010; 5: 31-36. Russian (Барбараш Л.С., Кашталяп В.В., Зыков М.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2010; 5: 31-36).
- Bajrakova JuV, Bazdyrev ED, Kazachek JaV, et al. Prognostic role of C-reactive protein in the progression of atherosclerosis in a year after coronary artery bypass grafting. *Kardiologija*. 2013; 6: 40-5. Russian (Байракова Ю.В., Баздырев Е.Д., Казачек Я.В. и др. Прогностическая роль С-реактивного белка в прогрессировании атеросклероза через год после коронарного шунтирования. Кардиология. 2013; 6: 40-5).
- Stroobant N, Vingerhoets G. Depression, anxiety, and neuropsychological performance in coronary artery bypass graft patients: a follow-up study. *Psychosomatics*. 2008; 49: 326-31.