

На правах рукописи

ПОРТИК
ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ
ДИАГНОСТИКА ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У
ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В УСЛОВИЯХ
ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ
НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

14.01.11- нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

- Научный руководитель: доктор медицинских наук
Алексеева Татьяна Михайловна
- Официальные оппоненты: Клочева Елена Георгиевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры
неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова
ФГБОУ ВО «Северо- Западный государствен-
ный медицинский университет им. И.И.
Мечникова» МЗ РФ
- Тибекина Людмила Михайловна
доктор медицинских наук, профессор кафедры
нейрохирургии и неврологии ФГБОУ
"Санкт- Петербургский государственный
университет"
- Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

Защита диссертации состоится «__»_____2020 г. в__час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «__»_____2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Осложнения, обусловленные поражением центральной нервной системы у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, до сих пор занимают значительное место. Они представлены постгипоксической энцефалопатией (ПЭ), клинические типы которой включают в себя инсульт, послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД) и послеоперационный делирий (Hillis L.D. et al., 2012). Постгипоксическая энцефалопатия вызывает снижение когнитивных функций и качества жизни, а также увеличивает сроки пребывания в стационаре, затраты на лечение и реабилитацию, тем самым демонстрируя высокую медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы (Шрадер Н.И. с соавт., 2012; Помешкина С.А. с соавт., 2013).

При диагностике наиболее распространенного осложнения – послеоперационной когнитивной дисфункции - стандартное неврологическое обследование дополняется результатами разнообразных нейропсихологических тестов, обладают различной специфичностью и чувствительностью (Tsai T.L. et al., 2010; Sheth K.N., 2017). Нейровизуализационные методы исследования, прежде всего МРТ головного мозга в различных режимах, характеризуются высокой стоимостью, небольшой частотой использования в отечественных исследованиях, часто встречающейся неоднозначностью получаемых результатов. Данные факторы приводят к тому, что в настоящее время отсутствуют ранние диагностические маркеры, способные продемонстрировать начальные патологические изменения в головном мозге пациентов после кардиохирургических операций и оценить вероятность развития церебральных осложнений (Цыган Н.В., 2013; Алексеевич Г.Ю. и соавт., 2015; Трубникова О.А. и соавт., 2017).

Перед оперативным лечением в рутинной клинической практике при анализе возможных рисков развития послеоперационных осложнений обращают внимание на наличие и степень компенсации сопутствующих заболеваний и

возраст пациента (Суханов С.Г. с соавт., 2015; Смертина Е.Г. с соавт., 2016; Соколова Н.Ю., 2016; Цыган Н.В. с соавт., 2017; Glumac S. et al., 2019). Не определена значимость исходного уровня когнитивных функций пациента, уровня тревожности, а также некоторых других факторов, определяющих степень риска развития постгипоксической энцефалопатии. Таким образом, уточнение потенциально неблагоприятно воздействующих факторов с выявлением главенствующих и менее значимых для пациентов перед операцией аортального шунтирования остается важной задачей.

Наравне с трудностью диагностики, нерешенным остается вопрос своевременного применения нейропротекторных стратегий, направленных на профилактику поражения головного мозга. При планировании тактики оперативного вмешательства на сердце в основном намечают оптимальные параметры хирургического, перфузионного, анестезиологического пособия, меньшее место отводят фармакологической защите. Учитывая то, что на данный момент не найдено лекарственного вещества с высоким уровнем доказанного нейропротекторного эффекта, рекомендации по профилактике остаются не сформулированными (Rundshagen I., 2014; Клыпа Т.В. с соавт., 2015; Цыган Н.В. с соавт., 2012).

Таким образом, проблема постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических вмешательств продолжает оставаться актуальной и требующей дальнейшего изучения.

Степень разработанности темы исследования

В исследовании клинических особенностей церебральных осложнений получены следующие данные. К отличительным характеристикам инсульта после кардиохирургического вмешательства относят преимущественно кардиоэмболический подтип; выявлен повышенный риск нестабильности системной гемодинамики; показана поздняя клиническая диагностика, а также возможные ограничения нейровизуализации; отмечена частота субкомпенсированных сопутствующих заболеваний и противопоказания к проведению тромболитической терапии (Цыган Н.В. с соавт., 2014). В структуре

послеоперационной когнитивной дисфункции доминируют нарушения в процессах кратковременной памяти и исполнительного контроля, в то время как комплекс тестов, используемых для диагностики, варьирует в широких пределах, делая результаты разных исследователей трудными для сопоставления (Tsai T.L. et al., 2010; Медведева Л.А. с соавт., 2013; Sirvinskas E. et al., 2014; Трубникова О.А. с соавт., 2015; Тарасова И.В., 2017; Sheth K.N., 2017).

Для диагностики поражения структур головного мозга применяются нейрофизиологические методы, наиболее часто ЭЭГ и методика вызванных когнитивных потенциалов. Однако существуют мнения о том, что результаты этих методик характеризуются высокой вариабельностью, низкой воспроизводимостью при повторных исследованиях, а также отсутствием специфических для постгипоксической энцефалопатии черт, что требует дальнейших уточнений (Савостьянов А.Н. с соавт., 2008; Постнов В.Г., 2013; Левин Е.А. с соавт., 2013).

С целью выявления маркеров поражения головного мозга широко используются методы нейровизуализации. Они оказались способны продемонстрировать характеристики ишемических очагов, нарушения перфузии отдельных областей (Xu B. et al., 2015; Song Z. et al., 2016; Knipp S.C. et al., 2017; Семенов С.Е. с соавт., 2017). Однако отсутствие результатов нейровизуализационного обследования, отражающих ранние структурные и функциональные особенности различных зон, делает поиск ранних маркеров постгипоксической энцефалопатии весьма затруднительным.

Среди факторов, способствующих повышению риска церебральных осложнений, чаще всего выделяют возраст, сопутствующие заболевания легких и других систем и органов, отдельно отмечают технические характеристики операции (Бокерия Л.А. с соавт., 2014; Дайникова Е.И. с соавт., 2014; Altarabsheh S.E. et al., 2015; Кудашев И.Ф. с соавт., 2016; Patel N. et al., 2016; Новицкая-Усенко, Л.В., 2017; Цыган Н.В. с соавт., 2017). Несмотря на разнообразие и большое количество анализируемых факторов авторы зачастую получают противоречивые данные о них, в том числе и о роли применения аппарата искусственного кровообращения, отсутствие статистически значимого результата.

Защита головного мозга от неблагоприятного воздействия операционного стресса и гипоксии в основном реализуется путем применения индивидуальной хирургической тактики, которая, однако, не всегда гарантирует отсутствие церебральных осложнений либо снижение их риска (Goto T. et al., 2014; Сагатов И.Е., 2015; Левченкова О.С. с соавт., 2016). Исследование возможностей медикаментозной нейропротекции осуществляется с применением лекарственных средств преимущественно нейрометаболического, антигипоксического и антиоксидантного действия - мельдоний, этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитиколин (Овезов А.М. с соавт., 2013; Цыган Н.В. с соавт., 2014; Петрова М.М. с соавт., 2014; Torres J. et al., 2015; Roysse C.F. et al., 2017). Следует отметить, что частота церебральных осложнений остается на высоком уровне, а при повторных исследованиях авторы часто получают противоречивые результаты, что указывает на необходимость дальнейших исследований (Петрова М.М. с соавт., 2015; Левченкова О.С. с соавт., 2016).

Таким образом, сохраняется потребность в комплексном подходе к диагностике и профилактике постгипоксической энцефалопатии, что явилось основанием для выбора темы настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Усовершенствование диагностики и оптимизация профилактики постгипоксической энцефалопатии у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения

Задачи исследования

1. Выявить и систематизировать неврологические симптомы и особенности нейропсихологического статуса у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения.

2. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявить ранние морфологические маркеры поражения головного мозга у пациентов с постгипоксической энцефалопатией после аортокоронарного шунтирования, провести клиничко-томографические сопоставления.

3. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга выявить ранние функциональные маркеры поражения головного мозга у пациентов с постгипоксической энцефалопатией после аортокоронарного шунтирования, определить клиничко-нейровизуализационные корреляции и возможности прогноза.

4. Проанализировать и уточнить факторы риска развития постгипоксической энцефалопатии у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования.

5. Определить влияние фармакологической нейропротекции на частоту и выраженность постгипоксической энцефалопатии у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения

Научная новизна исследования

Впервые представлены морфологические и функциональные маркеры поражения головного мозга у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Разработан и апробирован диагностический алгоритм выявления постгипоксической энцефалопатии, включающий клиничко-неврологическое, нейропсихологическое и нейровизуализационное обследование пациентов.

Дополнены представления о периоперационных факторах риска развития постгипоксической энцефалопатии у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения.

Показана безопасность и эффективность фармакологической нейропротекции с использованием антиоксидантного нейротрофического пептидного препарата метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина при операциях аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Определены ранние нейровизуализационные маркеры, позволяющие объективно определить степень повреждения головного мозга и выявить компенсаторные возможности центральной нервной системы.

Продемонстрирована прогностическая ценность данных фМРТ, которые позволяют оценить количество и степень дестабилизации связей головного мозга, а также степень активации компенсаторных связей головного мозга.

Применение диагностического комплекса, состоящего из нейропсихологического тестирования, неврологического и нейровизуализационного обследования, включая структурные и функциональные методики, позволяет получить объективные признаки, подтверждающие наличие церебральных осложнений у пациентов после аортокоронарного шунтирования, что важно для своевременной реализации лечебных мероприятий.

Знание видов и частоты развития постгипоксической энцефалопатии в кардиохирургической практике, а также выявление факторов, неблагоприятно влияющих на состояние головного мозга в периоперационном периоде, включающих степень компенсации состояния организма, а также технические моменты операции, дают возможность осуществлять планирование мероприятий по профилактике церебральных осложнений.

Применение нейропептида метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина позволяет уменьшить частоту и тяжесть церебральных осложнений у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования.

Методология и методы исследования

Работа основывается на анализе результатов обследования пациентов, перенесших АКШ в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России за период с 2018 по 2019 гг. Диагностические мероприятия включали в себя неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование и нейровизуализационное обследование до операции и после нее. Объект исследования – 108 пациентов, которым проведено аортокоронарное шунтирование (АКШ) по поводу ишемической болезни сердца в плановом порядке.

Для всесторонней оценки состояния головного мозга пациентам выполняли клиничко-неврологическое, нейропсихологическое тестирование (тесты MMSE, MoCA, запоминания 5 слов, рисования часов, проба Шульте) и нейровизуали-

зационное обследование (МРТ и фМРТ головного мозга) в следующие этапы: до операции за 3-4 дня и после операции на 5-6 день.

Комплексное магнитно-резонансно-томографическое исследование проводили на томографе Magnetom Trio A Tim 3,0 Тесла (SIEMENS, Германия) с силой индукции магнитного поля 3 Тл. Пациенты были проинструктированы лежать с открытыми глазами (не спать), без фиксации взора. Функциональная МРТ основывается на принципе BOLD-контрастности (blood oxygenation level dependent contrast - контрастность, зависящая от степени насыщения крови кислородом). Повышение активности нейронов определенной области головного мозга приводит к возрастанию потребности в кислороде, что проявляется в повышении уровня дезоксигемоглобина, обладающего свойством парамагнетика. При фМРТ сигнал оказывается сниженным. Через короткий промежуток времени вследствие нейрональной активности приток артериальной крови возрастает, и увеличение оксигемоглобина сопровождается повышением сигнала фМРТ. Таким образом возможно выявить и проанализировать сети покоя – паттерны синхронной активности нейронов с учетом индивидуальных пространственных и частотных характеристик. В исследовании изучали изменения в сети пассивного режима работы головного мозга (СПРРГМ). Эта сеть включает в себя переднюю и заднюю поясную кору, нижневисочную извилину и верхнюю теменную долю, медиальную лобную кору, гиппокамп, энториальную, парагиппокампальную кору, а также медиальную префронтальную кору, являющуюся ее ключевым звеном. Она участвует в координации глобальных механизмов памяти, внимания, эмоций, мотивации, в формировании сознания, спонтанных мыслей.

Статистическую обработку и оценку результатов нейровизуализационных исследований (данных фМРТ покоя) осуществляли с помощью программного пакета CONN v.18 (Functional connectivity toolbox).

Положения, выносимые на защиту

1. Комплекс современных методов исследования - нейropsихологических и нейровизуализационных, включающих структурные и функциональные режимы МРТ - наряду с традиционным клинико-неврологическим обследованием

пациентов способствует осуществлению ранней специфической диагностики постгипоксической энцефалопатии у пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, позволяет определить тяжесть поражения головного мозга, субклинические нарушения функций ЦНС и выявить благоприятные прогностические признаки.

2. Дестабилизация функциональных связей головного мозга, выявляемая с помощью функциональной МРТ у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования, является объективным признаком постгипоксической энцефалопатии и может быть использована в качестве раннего диагностического нейровизуализационного маркера послеоперационной когнитивной дисфункции. Количество дестабилизированных функциональных связей, уровень их интенсивности и активация компенсаторных связей могут быть использованы в качестве прогностического маркера послеоперационной когнитивной дисфункции.

3. Применение антиоксидантного нейротрофического пептидного препарата метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина у пациентов при операциях аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения способствует уменьшению частоты и тяжести церебральных осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и обоснованность результатов настоящего исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, корректностью дизайна исследования, четкостью формулировки цели и задач, убедительностью сведений, подтвержденных адекватными статистическими методами обработки, а также сопоставлением с данными медицинских источников литературы последних лет по рассматриваемой тематике.

Результаты исследования были успешно доложены на XI Всероссийском съезде неврологов IV конгрессе национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019), Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовский молодежный медицинский форум –

2019» (Санкт-Петербург, 2019), «Алмазовский молодежный медицинский форум – 2020» (Санкт-Петербург, 2020).

Личный вклад автора в исследование

Автором сформулированы цель и задачи исследования, выполнен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования. Автором лично проведено клинко- неврологическое и нейропсихологическое обследование 108 пациентов, составлена электронная база данных, проведен их анализ и обобщение, сформулированы выводы и практические рекомендации, написан текст диссертации и автореферата.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 11 работ, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК РФ, 2 статьи – в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Внедрение результатов исследования

Полученные в исследовании результаты внедрены в практическую деятельность неврологического отделения №2 и отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им.В.А. Алмазова» Минздрава России. Также результаты работы используются в учебном процессе кафедр неврологии и психиатрии и лучевой диагностики и медицинской визуализации института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им.В.А. Алмазова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах машинописи. Она состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Список литературы содержит 84 отечественных и 96 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 8 рисунками, содержит 9 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование включены 108 человек (средний возраст 64 [58;69] года), которые перенесли аортокоронарное шунтирование по поводу ишемической болезни сердца. Пациенты были разделены на три группы. В группу «Работающее сердце» вошли 28 пациентов, им операция выполнялась на работающем сердце.

Группу «Искусственное кровообращение» составил 51 пациент, которым шунтирование проводилось с применением аппарата искусственного кровообращения (АИК). Группа «Нейропротекция» была сформирована из 29 пациентов, оперированных также в условиях искусственного кровообращения, однако они получали нейропротекторную терапию пептидным препаратом метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин 1% интраназально по 2 капли в каждую ноздрю 3 раза в день, до операции в течение 2 дней и после операции в течение 7 дней. Действие данного пептида основывается на стимуляции популяции холинергических нейронов в области базальных ядер, усилении синтеза нейротрофинов, торможении процессов перекисного окисления липидов. Реализуются молекулярные триггерные механизмы, направленные на повышение активности эндогенной антиокислительной системы (активацию синтеза ключевого фермента системы - супероксиддисмутазы), снижение уровня оксида азота и циклического гуанозинмонофосфата. Данные процессы лежат в основе нейропротективного, нейрометаболического и антиоксидантного действия нейропептида. Постгипоксическая энцефалопатия была определена у 26 пациентов (24%): у 2 (7%) в группе «Работающее сердце», у 21 (41%) в группе «Искусственное кровообращение», у 3 (10%) в группе «Нейропротекция» (таблица 1).

Таблица 1 - Клинические типы постгипоксической энцефалопатии (р_{1,2}-соответствующие сравнения в группах «Работающее сердце» и «Искусственное кровообращение»)

Показатель	«Работающее сердце» (28 пациентов)	«Искусственное кровообращение» (51 пациент)	«Нейропротекция» (29 пациентов)	Значимость различий
Инсульт	0	1 (2%)	0	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} >0,05
ПОКД	2 (7%)	19 (37%)	3 (10%)	p _{1,2} =0,008 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} =0,04
Делирий	0	1 (2%)	0	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} >0,05

Примечание - p_{2,3} - соответствующие сравнения в группах «Искусственное кровообращение» и «Нейропротекция»; p_{1,3} - соответствующие сравнения в группах «Работающее сердце» и «Нейропротекция»

С целью выявления факторов, способствующих развитию церебральных осложнений, проанализировали влияние разнообразных показателей у пациентов группы «Искусственное кровообращение» и выявили наиболее значимые из них (табл. 2).

Таблица 2 - Патогенетические факторы, способствующие развитию неврологических осложнений

Фактор риска	ОШ	95% ДИ	p
возраст старше 67 лет	6,3	1,42-28,36	0,04*
женский пол	7,8	1,85-32,38	0,007*
курение	2,3	3,64-45,2	0,04*
ИМТ более 31,9 кг/м ²	1,1	1,91-6,32	0,006*
фракция выброса менее 50%	3,1	0,37-5,34	0,36
постоянная форма фибрилляции предсердий	0,9	0,47-1,61	0,98
перенесенный инфаркт миокарда	1,2	0,11-4,32	0,76
стенотическое поражение сонных артерий	1,5	0,21-1,21	0,87
результат теста МоСА ниже или равен 26 баллов до операции	1,5	2,14-8,13	0,04*
сахарный диабет 2 типа	13,3	2,97-59,42	0,006*
длительность пережатия аорты более 94 мин	3,3	1,7-13,36	0,009*
длительность работы АИК выше 102 мин	2,6	2,01-125,6	0,032*

Полученные нами данные позволили конкретизировать факторы риска развития церебральных осложнений при АИК, выделив особо значимые из них: возраст старше 67 лет, женский пол, курение, сахарный диабет 2 типа, длительность пережатия аорты и время использования аппарата искусственного кровообращения. Продемонстрировали тот факт, что даже нерезкое ослабление когнитивного статуса (результат теста МоСА 25-26 баллов до операции) сопровождается повышенным риском развития ПЭ.

В группе «Искусственное кровообращение» единственный инсульт развился в каротидном бассейне, в зоне васкуляризации левой средней мозговой артерии и сопровождался грубой правосторонней пирамидной недостаточностью. У 6 пациентов при нейровизуализационном обследовании выявили очаги острой ишемии размерами от 4 до 15 мм, 5 из них располагались в вертебрально-базиллярном бассейне (преимущественно в мозжечке), а оставшийся один – в каротидном. При этом грубых признаков неврологического дефицита в виде четких очаговых симптомов не обнаружили. Такие очаги, при нейровизуализации определяемые как зоны острой ишемии, но не сопровождающиеся значимым неврологическим ухудшением, рассматривали как «немые». В группе «Нейропротекция» у одного пациента определили «немой» очаг в вертебрально-базиллярном бассейне (мозжечок), размером 3 мм.

Данные фМРТ послеоперационного периода сопоставили с дооперационными данными. Так, у пациентов из группы «Работающее сердце» выявили ослабление отрицательной функциональной связи медиальной префронтальной коры с сенсорно-двигательной областью правого полушария ($p > 0,05$), что отражает неспецифические изменения (рисунок 1, таблица 3).

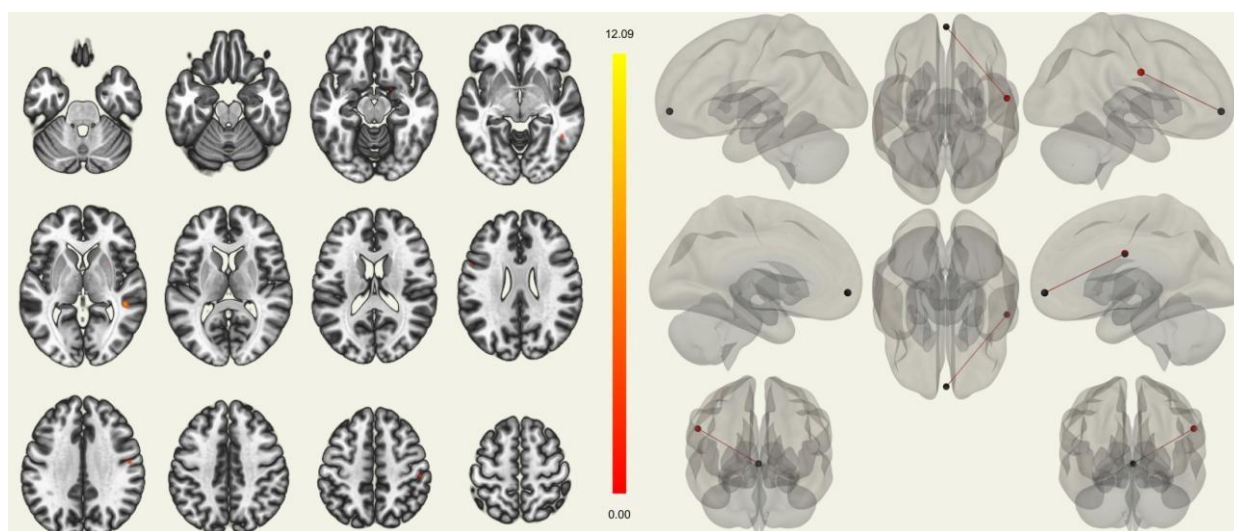


Рисунок 1 - Функциональные связи головного мозга у пациентов группы «Работающее сердце». Совмещение с анатомическим атласом головного мозга

Таблица 3 - Интенсивность функциональных связей медиальной префронтальной коры с другими структурами головного мозга пациентов группы «Работающее сердце»

Структура головного мозга	Референсные значения коэффициента интенсивности функциональной связи T-value	Значение интенсивности функциональной связи T-value	p
1	2	3	4
Сенсорно-двигательная область справа	4,6-6,2	5,6↓	p>0,05
Сенсорно-двигательная область слева	7,4-10,2	9,3	p>0,05
Левая средняя височная извилина	5,9-7,1	6,1	p>0,05
Предклинье	3,9-4,7	4,2	p>0,05
Хвостатое ядро справа	6,7-8,9	7,5	p>0,05
Хвостатое ядро слева	2,8-4,3	3,9	p>0,05
Нижняя лобная область справа	-1,1 -1,4	-1,2	p>0,05
Нижняя лобная область слева	-1,2 -1,5	-1,4	p>0,05
Область передней правой островковой коры	2,3-5,1	4,7	p>0,05

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
Область передней левой островковой коры	4,8-5,5	5,1	$p > 0,05$
Правое миндалевидное тело	1,1-1,8	1,4	$p > 0,05$
Левое миндалевидное тело	1,3-1,9	1,7	$p > 0,05$
Правая верхняя теменная доля	1,4-3,2	2,2	$p > 0,05$
Левая верхняя теменная доля	1,5-3,4	3,1	$p > 0,05$

У пациентов группы «Искусственное кровообращение» определили ослабление функциональных связей медиальной префронтальной коры с другими зонами: 1) задним отделом поясной извилины 2) правой средней височной извилиной, 3) хвостатым ядром справа, 4) нижней лобной областью справа, 5) областью передней правой островковой коры ($p < 0,05$), рис. 2, табл. 4. Таким образом, у пациентов, перенесших АКШ с использованием искусственного кровообращения, выявлены нарушения в СПРРГМ. Так как данная сеть характеризуется выраженной метаболической активностью и потребностью в энергоснабжении, занимает одну из главенствующих позиций в иерархии функциональных сетей головного мозга, ответственных за обеспечение когнитивных функций, выявленные нарушения могут свидетельствовать о нарушении метаболизма головного мозга на фоне ишемии в периоперационном периоде и служить ранними функциональными маркерами постгипоксической энцефалопатии.

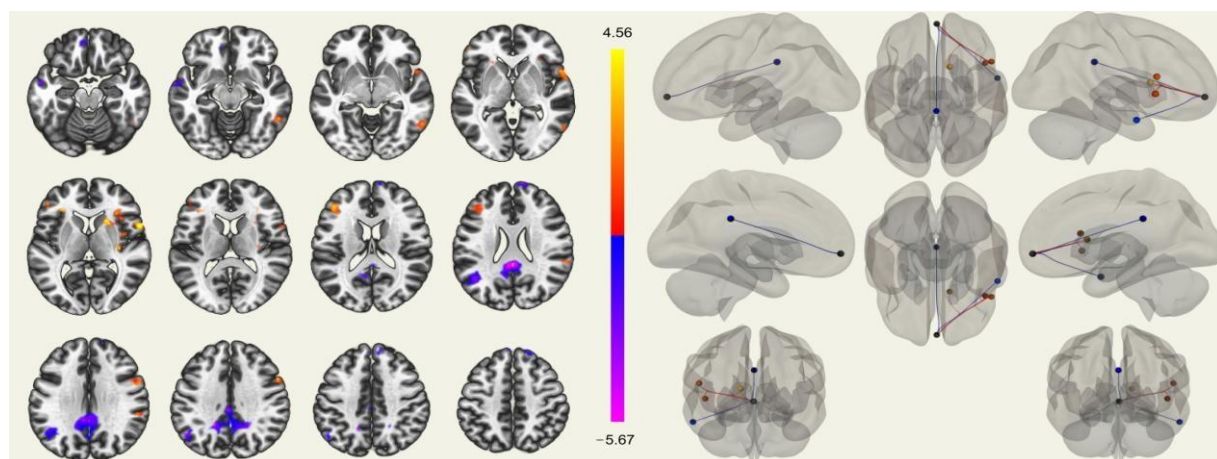


Рисунок 2 - Функциональные связи головного мозга у пациентов группы «Искусственное кровообращение». Совмещение с анатомическим атласом головного мозга

Таблица 4 - Интенсивность функциональных связей медиальной префронтальной коры с другими структурами головного мозга пациентов группы «Искусственное кровообращение»

Структура головного мозга	Референсные значения коэффициента интенсивности функциональной связи T-value	Значение интенсивности функциональной связи T-value	p
Задний отдел поясной извилины	12,6-16,2	-3,2↓	p=0,036*
Правая средняя височная извилина	7,4-10,2	3,9↓	p=0,04*
Левая средняя височная извилина	5,9-7,1	6,2	p>0,05
Предклинье	3,9-4,7	3,9	p>0,05
Хвостатое ядро справа	6,7-8,9	2,6↓	p=0,038*
Хвостатое ядро слева	2,8-4,3	5,3↑	p>0,05
Нижняя лобная область справа	-1,1 -1,4	-3,1↓	p=0,037*
Нижняя лобная область слева	-1,2 -1,5	-1,8	p>0,05
Область передней правой островковой коры	2,3-5,1	0,2↓	p=0,04*
Область передней левой островковой коры	4,8-5,5	4,3↓	p>0,05
Правая верхняя теменная доля	1,4-3,2	2,4	p>0,05
Левая верхняя теменная доля	1,5-3,4	2,9	p>0,05

У пациентов группы «Нейропротекция» в послеоперационном периоде также выявили изменения сети пассивного режима головного мозга, проявляющиеся изменением функциональной коннективности медиальной префронтальной коры: 1) ослабление положительной функциональной связи медиальной префронтальной коры с задним отделом поясной извилин (однако менее выраженное, чем в предыдущей группе, значение T-value (-0,8 против -3,2 соответственно при норме 12,6-16,2, p<0,05) 2) усиление положительной функциональной связи с правым миндалевидным телом (p<0,05) что можно

рассматривать как положительную компенсаторную реакцию, демонстрирующую резервные возможности головного мозга, которые активируются на фоне нейропротекции (рисунок 3 и таблица 5).

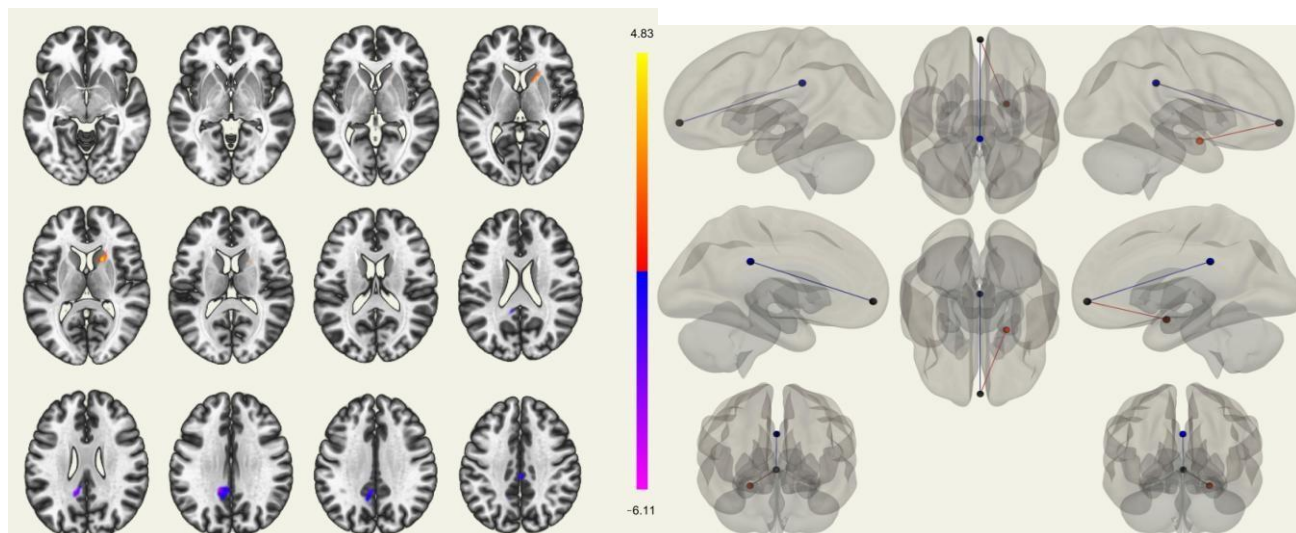


Рисунок 3 - Функциональные связи головного мозга у пациентов группы «Нейропротекция». Совмещение с анатомическим атласом головного мозга

Таблица 5 - Интенсивность функциональных связей медиальной префронтальной коры с другими структурами головного мозга пациентов группы «Нейропротекция»

Структура головного мозга	Референсные значения коэффициента интенсивности функциональной связи T-value	Значение интенсивности функциональной связи T-value	p
1	2	3	4
Задний отдел поясной извилины	12,6-16,2	-0,8↓	p=0,02*
Правая средняя височная извилина	7,4-10,2	10,8↑	p>0,05
Левая средняя височная извилина	5,9-7,1	6,3	p>0,05
Предклинье	3,9-4,7	2,9↓	p>0,05
Хвостатое ядро справа	6,7-8,9	7,1	p>0,05
Хвостатое ядро слева	2,8-4,3	3,7	p>0,05
Нижняя лобная область справа	-1,1 -1,4	-0,9↓	p>0,05

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4
Нижняя лобная область слева	-1,2 -1,5	-1,3	p>0,05
Область передней правой островковой коры	2,3-5,1	1,8↓	p>0,05
Область передней левой островковой коры	4,8-5,5	5,1	p>0,05
Правое миндалевидное тело	1,1-1,8	5,6↑	p=0,04*
Левое миндалевидное тело	1,3-1,9	1,1↓	p>0,05
Правая верхняя теменная доля	1,4-3,2	2,8	p>0,05
Левая верхняя теменная доля	1,5-3,4	2,9	p>0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании мы провели клинико-неврологическое, нейропсихологическое и нейровизуализационное обследование пациентов, перенесших операцию АКШ, впервые используя фМРТ до и после оперативного вмешательства, осуществляя клинико-инструментальные сопоставления.

Распространенность постгипоксической энцефалопатии оказалась наиболее высокой у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения (у 2% пациентов - инсульт, у 37% - ПОКД, у 2% - делирий). Наименьший уровень осложнений наблюдали у пациентов, оперированных на работающем сердце (у 7% ПОКД). Промежуточный показатель уровня осложнений определили у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, но получавших дополнительно нейротрофический и антиоксидантный пептидный препарат метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин с целью нейропротекции (у 10% ПОКД). Эти сведения позволяют утверждать, что проведение операции в условиях искусственного кровообращения по сравнению с методикой на работающем сердце может оказывать более выраженное дестабилизирующее действие на функциональное состояние головного мозга, а добавление к стандартной схеме лечения пептида способно оказывать профилактическое защитное действие на нейроны.

При анализе факторов, потенциально способных повышать риск возникновения постгипоксической энцефалопатии, мы выявили особую роль возраста, женского пола, курения, ожирения, исходного состояния когнитивных функций, а также технических параметров операции, таких как длительность пережатия аорты и работы АИК ($p < 0,05$).

Структурные режимы МРТ успешно выявляли очаги острой ишемии у пациентов с инсультом, в том числе «немые» очаги, которые свидетельствовали о наличии поражения мозга. фМРТ оказалась ценной методикой, которая позволила выявить ранние функциональные маркеры повреждения головного мозга у пациентов, перенесших АКШ в условиях искусственного кровообращения, продемонстрировала признаки дестабилизации функционального коннектома между зонами, ответственными за корректное обеспечение когнитивной деятельности, а также определила признаки компенсаторных реакций головного мозга.

У пациентов, которые получали нейротрофический и антиоксидантный пептидный препарат метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, мы отметили более низкий уровень и меньшую тяжесть церебральных нарушений, менее выраженную степень морфологических и функциональных изменений при МРТ и фМРТ головного мозга, а также большую степень выраженности функционального резерва и компенсации когнитивных функций. Полученные сведения указывают на целесообразность профилактических и лечебных мер в виде медикаментозной нейропротекции.

Таким образом, разработанный и апробированный комплекс клинико-неврологического, нейропсихологического и нейровизуализационного исследования позволяет наиболее полно оценить морфо-функциональное состояние головного мозга пациентов до и на ранних этапах после кардиохирургического вмешательства, оценить прогноз и определить необходимость лечебных и профилактических мер.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения, в раннем послеоперационном периоде развивается инсульт в 2% случаев, когнитивная дисфункция в 37% случаев и делирий – 2% случаев. При операциях на работающем сердце развитие осложнений возникает значительно реже - послеоперационная когнитивная дисфункция в 7% случаев.

2. Ранними морфологическими маркерами поражения головного мозга у пациентов после аортокоронарного шунтирования по данным МРТ являются свежие очаги ишемии головного мозга в режиме DWI, часть из которых определяется при отсутствии очаговых неврологических симптомов, и потому эти очаги являются «немыми». Большинство «немых» очагов выявляется в вертебрально-базиллярном бассейне, в условиях клинико-нейровизуализационной диссоциации отражая наличие повреждения головного мозга.

3. Ранним функциональным маркером поражения головного мозга по данным фМРТ у пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией является дестабилизация функциональных связей в сети пассивного режима работы головного мозга преимущественно медиальной префронтальной коры с задним отделом поясной извилины ($p < 0,05$). Ранними прогностическими нейровизуализационными маркерами можно считать активацию компенсаторных функциональных связей, количество и уровень интенсивности дестабилизированных связей головного мозга ($p < 0,05$).

4. Расширены представления о факторах риска постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения, в том числе модифицируемые: курение ($p = 0,04$), индекс массы тела более $31,9 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,006$), умеренное когнитивное снижение до операции (MoCA тест ниже или равен 26 баллов, $p = 0,04$), длительность пережатия аорты более 94 минут ($p = 0,009$), длительность работы АИК выше 102 минут ($p = 0,032$); и немодифицируемые: возраст старше 67 лет ($p = 0,044$) и женский пол ($p = 0,007$).

5. Показана значимость проведения в периоперационном периоде нейропротекции с использованием нейротрофического антиоксидантного пептидного препарата метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина, который способствует снижению церебральных осложнений – ПОКД с 37% до 10% ($p=0,04$), меньшей дестабилизации функциональных связей в сети пассивного режима работы головного мозга по количественным и качественным показателям, а также активации компенсаторных механизмов головного мозга для восстановления пострадавших когнитивных функций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью уточнения состояния головного мозга и ранней диагностики постгипоксической энцефалопатии пациентам до операции АКШ и в раннем послеоперационном периоде следует применять комплекс клинико-нейропсихологических и нейровизуализационных методов обследования.

2. При планировании тактики аортокоронарного шунтирования необходимо учитывать наличие у пациента факторов, потенциально способных повышать риск интраоперационного повреждения центральной нервной системы и развития постгипоксической энцефалопатии: индекс массы тела выше $31,9 \text{ кг/м}^2$, приверженность к курению, сахарный диабет 2 типа, исходно низкий когнитивный статус.

3. Для профилактики и уменьшения степени выраженности постгипоксической энцефалопатии пациентам перед операцией АКШ целесообразно проводить профилактические нейропротекторные мероприятия с назначением нейротрофического пептида метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина.

4. Для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного прогноза в отношении когнитивных функций и планирования своевременных лечебных мероприятий в послеоперационном периоде следует проводить нейропсихологическое и нейровизуализационное обследование с использованием магнитно-

резонансной и функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Требуется проведение дальнейших исследований по изучению функционального состояния головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде. Необходимо изучение возможностей фМРТ в раннем прогнозировании возможного развития постгипоксической энцефалопатии и для планирования индивидуальных профилактических и реабилитационных мероприятий. Перспективна дальнейшая работа по формированию эффективного комплекса нейропротекторных стратегий, включающих применение лекарств с антигипоксическим, антиоксидантным, нейрометаболическим действием.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Портник, О.А. Особенности диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после кардиохирургических вмешательств (обзор литературы) / Т.М. Алексеева, О.А. Портник // **Consilium Medicum.** – 2018. – Т. 20, № 10. – С. 86-90.
2. Портник, О.А. Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов после кардиохирургических вмешательств: этиологические, патогенетические и клинические аспекты (обзор литературы) / Т.М. Алексеева, О.А. Портник // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 121-128.
3. Портник, О.А. Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов после кардиохирургических вмешательств: превентивные стратегии и нейропротекция (обзор литературы) / Т.М. Алексеева, О.А. Портник // **Фарматека.** – 2018. - № 10. – С. 30-35.
4. Портник, О.А. Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты / О.А. Портник, Ю.Н. Царевская, А.Ю. Ефимцев, Т.М.

Алексеева и соавт. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 35-42.

5. Портник, О.А. Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: клинико-нейропсихологическое обследование, коннектом и возможности нейропротекции [Электронный ресурс] / О.А. Портник, Ю.Н. Царевская, А.Ю. Ефимцев, Г.Е. Труфанов и соавт. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2020. - № 2. - Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29744>.

6. Портник, О.А. Когнитивная дисфункция у пациентов после аортокоронарного шунтирования / О.А. Портник, Т.М. Алексеева // **Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология».** - 2018. – С. 161.

7. Портник, О.А. Функциональная МРТ в покое у пациентов после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. / Ю.Н. Царевская, О.А. Портник, Т.М. Алексеева, Г.Е. Труфанов и соавт. // **Сб. материалов XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения».** - 2019. – С. 173.

8. Портник, О.А. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные особенности постгипоксической энцефалопатии у пациентов после аортокоронарного шунтирования / О.А. Портник, Ю.Н. Царевская, Т.М. Алексеева, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Сб. материалов XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса национальной ассоциации по борьбе с инсультом. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.** - 2019. – С. 460.

9. Портник, О.А. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные особенности постгипоксической энцефалопатии у пациентов после аортокоронарного шунтирования / О.А. Портник, Ю.Н. Царевская, А.Ю. Ефимцев // **Сб. материалов Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовский молодежный медицинский форум.– 2019».** Трансляционная медицина. - 2019. – С. 276.

10. Портник, О.А. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные особенности мозговой дисфункции у пациентов после аортокоронарного

шунтирования / О.А. Портник, Ю.Н. Царевская, Т.М. Алексеева, А.Ю. Ефимцев и соавт. // Сб. тезисов Конгресса с международным участием «XXI Давиденковские чтения». – 2019. – С. 267.

11. Портник, О.А. Церебральные осложнения у пациентов после аортокоронарного шунтирования: клиничко-неврологические и нейропсихологические данные / О.А. Портник, Ю.Н. Царевская, Т.М. Алексеева и соавт. // Сб. тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения». - 2019. – С. 259.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИК – аппарат искусственного кровообращения

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ОШ – отношение шансов

ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция

ПЭ – постгипоксическая энцефалопатия

СПРРГМ – сеть пассивного режима работы головного мозга

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЭЭГ – электроэнцефалография

MMSE - Mini – Mental State Examination, краткая шкала оценки психического статуса

MoCA - The Montreal Cognitive Assessment, Монреальская шкала оценки когнитивных функций