

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПОРТИК
ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

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

14.01.11- нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Алексеева Татьяна Михайловна

Санкт-Петербург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 14 |
| 1.1 Особенности кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения | 14 |
| 1.2 Современные представления об этиологии и патогенезе постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения | 15 |
| 1.2.1 Дооперационные факторы риска | 15 |
| 1.2.2 Факторы, связанные с операцией | 18 |
| 1.2.3 Послеоперационные факторы | 21 |
| 1.3 Клинические проявления постгипоксической энцефалопатии | 22 |
| 1.3.1 Острое нарушение мозгового кровообращения | 22 |
| 1.3.2 Послеоперационный делирий | 24 |
| 1.3.3 Послеоперационная когнитивная дисфункция | 25 |
| 1.4 Особенности нейропсихологического тестирования в ранней диагностике когнитивных нарушений | 28 |
| 1.5 Нейрофизиологическая диагностика | 30 |
| 1.6 Возможности нейровизуализационной диагностики | 32 |
| 1.7 Профилактика церебральных осложнений | 37 |
| 1.7.1 Нефармакологические методы защиты головного мозга | 37 |
| 1.7.2 Медикаментозная нейропротекция | 40 |
| ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 41 |
| 2.1 Характеристика обследованных групп пациентов и критерии отбора | 41 |
| 2.2 Методы исследования | 43 |
| 2.2.1 Клинико-неврологическое обследование | 43 |
| 2.2.2 Нейропсихологическое обследование | 44 |
| 2.2.3 Нейровизуализационное обследование | 48 |

| | |
|---|-----|
| 2.2.4 Методы математической обработки и статистического анализа полученных результатов | 49 |
| ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ | 51 |
| 3.1 Результаты дооперационного обследования пациентов | 51 |
| 3.1.1 Результаты клинико-неврологического обследования | 51 |
| 3.1.2 Результаты нейропсихологического обследования | 52 |
| 3.1.3 Результаты нейровизуализационного обследования | 54 |
| 3.2 Результаты послеоперационного обследования пациентов | 54 |
| 3.2.1 Результаты клинико-неврологического и нейропсихологического обследования | 54 |
| 3.2.2 Результаты нейровизуализационного обследования | 58 |
| 3.3 Факторы, способствующие возникновению церебральных осложнений | 68 |
| 3.4 Безопасность и эффективность нейропротекторной терапии | 69 |
| ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ | 71 |
| 4.1 Данные клинико-неврологического и нейропсихологического обследования пациентов в периоперационном периоде | 71 |
| 4.2 Морфологические и функциональные методы нейровизуализации в диагностике постгипоксической энцефалопатии | 74 |
| 4.3 Роль потенциально неблагоприятно воздействующих факторов | 80 |
| 4.4 Возможности мер по профилактике постгипоксической энцефалопатии | 83 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 85 |
| ВЫВОДЫ | 88 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 90 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ | 91 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 92 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ | 113 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИК – аппарат искусственного кровообращения

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

Me – медиана

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция

ПЭ – постгипоксическая энцефалопатия

ПЭТ – позитронно - эмиссионная томография

СПРРГМ – сеть пассивного режима работы головного мозга

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭЭГ – электроэнцефалография

HADS - госпитальная шкала тревоги и депрессии

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

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

Q25 – первый квартиль

Q75 – третий квартиль

SD – среднеквадратичное отклонение

ВВЕДЕНИЕ

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, обладающих 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 воз-

раст 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 аортокоронарного 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 (Цы-

ган 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 (Овезов А.М. с соавт., 2013; Цыган Н.В. с соавт., 2014; Петрова М.М. с соавт., 2014; Torres J. et al., 2015; Royse 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

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

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

Разработан и апробирован алгоритм диагностики 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 опе-

рациях аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Теоретическая и практическая значимость

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 по поводу ишемической болезни сердца в плановом порядке. Предмет исследования – структурное и функциональное состояние головного мозга в периоперационном периоде, клиничко-нейровизуализационные сопоставления.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплекс современных методов исследования - нейропсихологических и нейровизуализационных, включающих структурные и функциональные режимы МРТ - наряду с традиционным клиничко-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 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.

Апробация результатов

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).

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 работы в практику

Полученные в исследовании результаты получили применение в практической деятельности 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.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения

Методика искусственного кровообращения (on-pump) широко используется при операциях на сердце, наиболее часто при аортокоронарном шунтировании. Она позволяет замещать газообменную функцию легких и насосную - сердца, удлинять необходимое время для выполнения хирургических манипуляций. Осуществляют канюляцию вен правого предсердия, откуда венозная кровь направляется в аппарат искусственного кровообращения, где происходят процессы газообмена через мембрану. Богатая кислородом кровь поступает в аорту или бедренную артерию. Затем в сердце направляют кардиopleгический раствор и осуществляют пережатие аорты (Аверина Т.Б., 2013). Для уменьшения негативного влияния на головной мозг и другие органы выполняют операцию на работающем сердце (off-pump), в условиях параллельного искусственного кровообращения (сочетание работающего сердца и АИК) или применяют дифференцированные методики: Single clamp (зажим аорты осуществляется 1 раз и без пережатия аорты), No touch aorta (зажимы на аорту не накладывают) (Подкаменный В.А. с соавт., 2014; Алексеевич Г.Ю. с соавт., 2017).

До сих пор высказываются противоречивые мнения по поводу того, является ли методика выполнения операции на сердце в условиях искусственного кровообращения (по сравнению с off-pump) предпочтительной или сопряженной с более высоким риском осложнений. С одной стороны, она позволяет снизить вероятность неполной реваскуляризации миокарда и необходимость в повторном вмешательстве. С другой стороны, ее применение ограничено у пациентов с выраженным атеросклеротическим поражением аорты, сопряжено с высоким риском микроэмболии и осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Однако существуют результаты исследований, демонстрирующие одинаково высокую частоту неврологических осложнений, послеоперационной фиб-

риляции предсердий, почечной недостаточности вне зависимости от типа вмешательства. Возможно, это обусловлено наблюдением пациентов, неоднородных по демографическим характеристикам, факторам риска, различным опытом хирургов, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области (Lazar H.L., 2013; Соколова Н.Ю. с соавт., 2016; Apostolakis E. et al., 2017).

1.2 Современные представления об этиологии и патогенезе постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения

Факторы, влияющие на возможность развития неврологических осложнений, можно разделить на дооперационные, связанные с операцией и послеоперационные.

1.2.1 Дооперационные факторы риска

Возраст рассматривается как один из наиболее важных факторов риска осложнений со стороны центральной нервной системы, поскольку отмечается статистически значимая, сильная связь с частотой возникновения инсульта, ПОКД, а также летальности (Шонбин А.Н. с соавт., 2012; Altarabsheh S.E. et al., 2015). Считается, что с возрастом увеличивается количество сопутствующих заболеваний, становятся более очевидными изменения фармакокинетических свойств принимаемых лекарственных средств, отмечаются значимые нежелательные взаимодействия с компонентами анестезиологического пособия (Соленкова А.В. с соавт., 2012).

Пол. Именно у женщин чаще встречаются инсульты в послеоперационном периоде и выше уровень летальности после аортокоронарного шунтирования (Fu S.P. et al., 2009; Бокерия Л.А. с соавт., 2014). Вероятно, данные закономерности имеют место из-за относительно более старшего возраста, частого наличия сопутствующих хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета (Ahmed

W.A. et al., 2011), необходимости экстренного оперативного вмешательства, тонкости и рыхлости коронарных артерий и шунтирующей вены (Volooki H., 2007). Показано, что более тяжелому течению сосудистой патологии в постменопаузальном периоде способствует сравнительно более выраженная агрегация тромбоцитов. Ее связывают с возрастанием уровня экспрессии молекул адгезии ввиду недостаточной стимуляции тромбоцитарных рецепторов к эстрогену (Голдобин В.В. с соавт., 2012). Анализ коморбидной патологии и ее роли в реализации осложнений у женщин приводит к противоречивым результатам, однако большинство авторов отмечает, что для женщин кардиохирургическое вмешательство становится методом выбора в более старшем возрасте, нежели для мужчин (Коек Н.Л. et al., 2006), в то время, когда защитная функция женских половых гормонов резко снижается (Максимов С.А. с соавт., 2017). Однако повышенный прием алкоголя и психотропных веществ у мужчин становится фактором риска делирия раннего послеоперационного периода (Шепелюк А.Н. с соавт., 2012)

Сопутствующие заболевания. В 1999 году исследователи из Papworth Hospital (Cambridge, UK) предложили шкалу EuroScore для стратификации риска при кардиохирургических вмешательствах (Roques F. et al., 1999), включающую в себя не только тип вмешательства, но и сопутствующие состояния и заболевания. Показатель риска EuroScore является суммой баллов, которые присваиваются при наличии отдельных факторов. Так, анализируемые критерии включают возраст, пол (женский), уровень сывороточного креатинина (повышенный), поражение экстракардиальных артерий, хронические заболевания легких, серьезные неврологические нарушения, наличие в анамнезе кардиохирургического вмешательства, инфаркта миокарда, постинфарктного разрыва межжелудочковой перегородки, дисфункции левого желудочка, легочной гипертензии, септического эндокардита, нестабильной стенокардии, необходимости проведения операции по неотложным показаниям, критическое состояние больного перед операцией, операцию на грудном отделе аорты. Применение логистического анализа позволяет оценить вероятность летального исхода. У пациентов, которые были оперированы с применением аппарата искусственного кровообращения, была определена статисти-

чески значимая связь между частотой церебральных осложнений и показателем EuroScore (Шонбин А. Н. с соавт., 2012).

Уровень образования и когнитивные функции до операции. Исследователи обратили внимание на то, что у пациентов с высоким уровнем образования меньше риск развития послеоперационной когнитивной дисфункции. Данную связь объясняют в рамках концепции «когнитивного резерва». Она состоит в том, что вид профессиональной деятельности и досуга, а также интеллектуальные нагрузки человека оказывают влияние на структурно-функциональные особенности головного мозга, приводя к росту количества синаптических контактов, формированию буферной функции, повышающей способность нейронов противостоять дестабилизирующим влияниям (Дайникова Е.И. с соавт., 2014). Среди пациентов, у которых до операции был определен низкий уровень когнитивных функций, а также среди пациентов старшего возраста, статистически значимо чаще развивалась ПОКД, выявлялись очаги ишемии при нейровизуализационном обследовании. Вероятнее всего, у таких пациентов имеет место предсуществующее цереброваскулярное заболевание, которое отражает поражение мелких сосудов, дающих питание подкорковым структурам головного мозга (Maekawa K. et al., 2011).

Морфофункциональные изменения сердца. Предикторами возникновения мозговой дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений считаются следующие факторы: снижение фракции выброса ниже 50%, высокая степень дилатации и ремоделирования камер желудочков. Не вызывает сомнений тот факт, что кардиальная дисфункция оказывает влияние на параметры мозгового кровообращения, тем самым снижая резистентность нейронов головного мозга к стрессовым гипоксическим воздействиям (Гелис Л.Г., 2014).

Атеросклеротическое поражение аорты сопряжено с более высоким риском нарушения мозгового кровообращения. Риск развития мозговой дисфункции увеличивается при повреждении атеросклеротической бляшки во время канюляции аорты с последующим развитием эмболии. Наиболее чувствительным методом

оценки состояния стенки аорты является ультразвуковое эписканирование, проводимое непосредственно во время операции (Суханов С.Г. с соавт., 2015).

Депрессивные расстройства имеют место примерно у каждого пятого пациента, которому предстоит аортокоронарное шунтирование. Тревожные и депрессивные расстройства повышают астенизацию пациентов, оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни, снижают эффективность мер реабилитации после операции, повышая вероятность долговременного снижения когнитивных нарушений (Kadoi Y. et al., 2011; Горулева М.В. с соавт., 2014)

1.2.2 Факторы, связанные с операцией

Анестезиологическое пособие. Остается неясной до сих пор роль анестезии в развитии церебральной дисфункции – является ли она отдельным самостоятельным фактором риска или становится пусковым фактором, способствующим ухудшению имеющихся когнитивных нарушений (Овезов А.М. с соавт., 2016). Барбитураты, бензодиазепины, галотан и другие анестетики подавляют активность нейронов через прямое влияние на GABA-рецепторы коры, ретикулярную активирующую систему ствола мозга, опосредованно блокируя ацетилхолиновые и глутаматные рецепторы лимбических структур и таламуса. Закись азота, кетамин, ксенон воздействуют на GABA- и NMDA- рецепторы коры (Brown E.N. et al., 2010).

Патофизиологические механизмы, которые запускаются при применении анестезиологического пособия и участвуют в реализации церебральных осложнений, включают в себя подавление холинергической передачи, увеличение количества провоспалительных цитокинов, дисфункцию мембран митохондрий, окислительный стресс и глутаматэргичную нейротоксичность, ускоренное истощение энергетического запаса нейронов коры и подкорковых структур, активацию апоптоза. Дополняют эти механизмы такие процессы, как повреждения сосудистой стенки мелких церебральных сосудов, дисгармония ассоциативных процессов

между нейронами, а также нарушение обмена кальция внутри клетки (Новицкая-Усенко, Л.В., 2017).

Технические факторы операции. Кардиохирургическое вмешательство сопряжено с реализацией особых патофизиологических факторов, таких, как микроэмболия, гипоперфузия, неппульсирующий характер мозгового кровотока и нарушение его ауторегуляции, реперфузия, артериовенозный дисбаланс, повреждение гематоэнцефального барьера, системный воспалительный ответ (Adams Н.Р., 2010; Цыган Н.В. с соавт., 2017)

Церебральная гипоперфузия может иметь место во время применения аппарата искусственного кровообращения, пережатии аорты, при интраоперационной гипотензии, усугубляя имеющиеся нарушения, которые развивались в условиях хронической сердечной недостаточности, низкой фракции выброса левого желудочка (Кудашев И.Ф. с соавт., 2016).

Микроэмболия основывается на смещении микроагрегатов клеток крови. Они, как считается, образуются в результате контакта форменных элементов крови с компонентами аппарата искусственного кровообращения, что получило название контактная активация свертывания крови. Также источником эмболии могут быть капли жира, денатурированный белок, пузырьки газа и частицы пластического материала. Возрастает риск микроэмболии при вскрытии камер сердца, особенно при хирургическом лечении клапанов. Микроэмболия рассматривается в качестве причины ПОКД, в то время как артериальная макроэмболия чаще приводит к острым нарушениям мозгового кровообращения. Однако исследование взаимосвязи эмболической нагрузки и степени когнитивного снижения приводит к противоречивым результатам. (Luchowski P. et al., 2015; Patel N. et al., 2016).

Непульсирующий характер кровотока используется при кардиохирургическом вмешательстве, поддерживая на оптимальном уровне лактат сыворотки крови, а также основные показатели кислотно-основного и кислородного баланса. Негативное его влияние усматривают в провокации процессов системной вазоконстрикции, дисфункции эндотелия интраоперационно и в раннем послеопераи-

цонном периоде, что приводит к более выраженным когнитивным нарушениям (Цыган Н.В. с соавт., 2015). При использовании искусственного кровообращения кровоснабжение головного мозга зависит больше не от артериального давления, а от объемной скорости перфузии, которая подвержена разнообразным воздействиям. Некорректность объемной скорости перфузии приводит к срыву ауторегуляции мозгового кровообращения и ускоренной активации гипоксических механизмов (Андреев А.В. с соавт., 2013).

Длительность искусственного кровообращения более 120-180 минут может служить моделью острой глобальной ишемии головного мозга (Постнов В.Г. с соавт., 2006). Было обнаружено существование статистически значимой связи между продолжительностью применения АИК и степенью дисфункции мозжечка, стволовых структур, а также данными послеоперационного нейропсихологического тестирования (Цырятьева С.Б. с соавт., 2013).

Температурный режим операции. Гипотермия применяется с целью нейропротекции благодаря таким эффектам, как замедление процессов метаболизма, снижение потребности в кислороде, уменьшение образования возбуждающих нейромедиаторов, а также провоспалительных факторов и продуктов перекисного окисления жиров. Ограничивать применение гипотермии могут электролитный дисбаланс, иммуносупрессия, гиповолемия, модификация параметров фармакокинетики лекарственных средств. Условия мягкой гипотермии (34-35° С) являются наиболее предпочтительными для выполнения операции у пациентов с факторами риска неврологических осложнений, а глубокая (18-20° С) и углубленная (22-26° С) гипотермическая защита используются при необходимости остановки кровообращения в течение операции (Левин Е.А. с соавт., 2013).

Гипергликемия, показатель выше 9,0 ммоль/л, наблюдаемая интраоперационно и у пациентов без диабета, из-за продукции активных форм кислорода, активации эксайтотоксичности и процессов анаэробного метаболизма, может также рассматриваться как грозный фактор риска церебральных осложнений (Zhang X. et al., 2014).

1.2.3 Послеоперационные факторы

Послеоперационная боль и нарушения сна. Препараты опиоидной группы широко применяются для купирования послеоперационной боли, однако оказывают грубое вмешательство в структуру цикла «сон-бодрствование». Диссомния понижает порог чувствительности к боли, что в свою очередь, ухудшает сон еще сильнее, что приводит к повышенной потребности в опиоидных анальгетиках и формирует порочный круг. Кроме этого, повышение уровня ацетилхолина и активация механизмов эксайтотоксичности способствуют ухудшению результатов нейрорпсихологического тестирования (Nelson A.M. et al., 2009).

Факторы, связанные с пребыванием в лечебном учреждении изучены слабо, они представлены сменой привычной обстановки, шумом аппаратов для мониторинга различных показателей. Предполагают, что они оказывают неблагоприятное воздействие на сон, привнося также вклад в развитие когнитивной дисфункции (Krenk L. et al., 2010).

Фибрилляция предсердий в послеоперационном периоде является одним из наиболее распространенных осложнений кардиохирургических вмешательств и наблюдается у 5 - 40% пациентов. Пациенты с фибрилляцией предсердий характеризуются ослабленным вниманием и замедлением скорости сенсомоторных процессов в сравнении с пациентами без нарушений сердечного ритма (Шумков К.М. с соавт., 2009).

Несмотря на разнообразие и большое количество факторов, которые могут способствовать развитию ПЭ, авторы зачастую получают противоречивые данные о них, отсутствие статистически значимого результата. Работа, направленная на уточнение потенциально неблагоприятно воздействующих факторов, позволит конкретизировать их, выявить главенствующие и менее значимые, своевременно планировать профилактические мероприятия.

1.3 Клинические проявления постгипоксической энцефалопатии

Предложено несколько классификаций церебральных осложнений после операций на сердце:

а) Классификация Shaw P.J., 1986 год

- 1) Осложнения со стороны центральной нервной системы: фатальное повреждение мозга, нефатальная диффузная энцефалопатия (интеллектуальная дисфункция, снижение уровня сознания, изменение поведения), инсульт, офтальмологические осложнения, припадки, повреждение спинного мозга.
- 2) Осложнения со стороны периферической нервной системы: периферические невральные нарушения, повреждение плечевого сплетения.

б) Систематизация, предложенная Wolman L.R. et al., 1999 год

I типа: смерть вследствие инсульта или гипоксической энцефалопатии, ТИА, не-летальный инсульт, ступор или кома.

II типа: ухудшение интеллектуальной функции, нарушение памяти, дезориентация, спутанность сознания, возбуждение, неметаболические судорожные припадки без признаков фокального поражения головного мозга.

в) Классификация неблагоприятных церебральных исходов, предложенная Американской ассоциацией заболеваний сердца в рекомендациях по ведению пациентов, нуждающихся в операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, 2011 год (Hillis L.D. et al., 2012)

- 1) инсульт;
- 2) послеоперационный делирий;
- 3) послеоперационная когнитивная дисфункция.

1.3.1 Острое нарушение мозгового кровообращения

Инсульт - острое нарушение мозгового кровообращения, которое характеризуется внезапным (в течение нескольких минут или часов) появлением очаговой и / или общемозговой неврологической симптоматики, которая сохраняется

более 24 часов или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии (Sacco, R.L. et al., 2013).

Инсульты именно у пациентов после кардиохирургических вмешательств занимают лидирующее положение в структуре инсультов, произошедших в стационаре. Среди пациентов, которые перенесли АКШ, данное осложнение встречается примерно у 2-5% и становится причиной летальности в послеоперационном периоде, снижения качества жизни (Тунгусов Л.С. с соавт., 2016).

Ретроспективный анализ медицинской документации пациентов кардиохирургического профиля, нацеленный на исследование особенностей этиологии и патогенеза инсульта (Филимонова П.А. с соавт., 2017), выявил следующие особенности. У 93% пациентов наблюдался ишемический инсульт, у 7% - транзиторная ишемическая атака. У 74% обследованных был определен кардиоэмболический подтип инсульта, меньшими долями были представлены атеротромботический (9%), лакунарный (2%) и криптогенный (2%) инсульт, другие же причины составляли 13%, из них гемодинамический в 2%. Без сомнения, преобладание кардиоэмболического подтипа инсульта может являться демонстрацией неблагоприятного воздействия интраоперационных факторов, кардиохирургической патологии. Установлена роль таких факторов риска, как нарушения ритма сердца с хронической сердечной недостаточностью, пороки клапанов сердца и аневризма левого желудочка, артериальная гипертензия, чаще с гипертрофией левого желудочка, и дислипидемия, курение и сахарный диабет, инсульт и инфаркт миокарда в анамнезе. Развитие самого большого количества случаев инсульта было установлено в течение первых трех дней после оперативного вмешательства. В целом полученные данные согласуются с результатами других авторов. Merie C. et al., 2012 выделяют особую выраженность таких факторов риска инсульта, как возраст старше 70 лет, инсульт в анамнезе, почечная недостаточность.

Представляются интересными наблюдения, демонстрирующие меньшую распространенность инсульта у пациентов с более чем двумя факторами риска, которые были оперированы на работающем сердце, по сравнению с пациентами, оперированными с применением АИК (Hornero F. et al., 2013). Существует, од-

нако, мнение, что факт применения АИК не всегда сопряжен с повышенным риском инсульта, а вероятность церебрального осложнения встречается одинаково часто при разных вмешательствах на сердце или аорте (Selnes O.A. et al., 2012). До сих пор остается дискуссионным вопрос, от чего в большей степени зависит риск острого нарушения мозгового кровообращения – от особенностей применения АИК либо от характера вмешательства. Однако получены данные о том, что продолжительность искусственного кровообращения более 120 минут может быть рассмотрена, как отдельный независимый фактор риска инсульта (Filsoufi F. et al., 2008).

При изучении характера и степени выраженности поражения сосудов атеросклеротическим процессом у пациентов, нуждающихся в операции на сердце, было выявлено, что исследования состояния одних только каротидных артерий не достаточно для уточнения риска инсульта. Был сформулирован вывод о том, что более эффективной стратегией является ультразвуковое обследование сосудов шеи, дополненное оценкой интракраниальных артерий, а большей диагностической ценностью в сравнении с ним обладает МР-ангиография (Lee E-J et al., 2011).

1.3.2 Послеоперационный делирий

Послеоперационный делирий – это острое психотическое состояние, которое длится в течение короткого промежутка времени после оперативного вмешательства, характеризуется спутанностью, не связанное с существующим или развивающимся нейрокогнитивным нарушением (таким, как деменция или инсульт) (Humphreys J.M. et al., 2016). Основными отличительными признаками являются качественное расстройство сознания, психомоторное возбуждение, галлюцинации, нарушение цикла сон-бодрствование.

Среди пациентов кардиохирургического профиля делирий диагностируют примерно у 30%, что является самым высоким показателем среди других оперативных вмешательств (Ottens T.H. et al., 2014; McPherson J.A. et al., 2016). В наиболее типичных ситуациях делирий развивается в течение 3 дней после операции.

Несмотря на преходящий характер подобного осложнения, выявлена его ассоциация с высокой распространенностью интрагоспитальной инфекции, летальности, отдаленных когнитивных нарушений и с удлинением сроков пребывания в лечебном учреждении (Brown C. et al., 2015). После операций на сердце делирий встречается чаще у пациентов в возрасте старше 70 лет, имеющих ОНМК в анамнезе, характеризующихся исходно низкими результатами нейропсихологического тестирования, с депрессией (Cropsey C. et al., 2015).

В большинстве проанализированных работ вероятность развития делирия не коррелировала со степенью тяжести послеоперационной когнитивной дисфункции (Franck M. et al., 2016) и количеством микроэмболов в сосудах головного мозга (Andrejaitiene J. et al., 2012), получены противоречивые данные о связи с продолжительностью применения аппарата искусственного кровообращения (Indja V. et al., 2017). Выявлена корреляция с длительностью этапа пережатия аорты (Шишнева Е.В. с соавт., 2013).

1.3.3 Послеоперационная когнитивная дисфункция

Послеоперационная когнитивная дисфункция – это изменение функционального и морфологического состояния головного мозга, которое наблюдается в послеоперационном периоде и характеризуется снижением памяти, ослаблением концентрации внимания, изменением речи и других высших корковых функций (Левин О.С., 2014; Цыган Н.В. с соавт., 2016)

Послеоперационная когнитивная дисфункция, которая зачастую носит стойкий характер, уменьшает приверженность пациентов назначенному лечению, снижает качество жизни, ухудшает социальную и бытовую адаптацию (Шрадер Н.И. с соавт., 2012; Помешкина С.А. с соавт., 2013).

После аортокоронарного шунтирования когнитивные нарушения характеризуются высокой распространенностью – у 50-80% пациентов в раннем послеоперационном периоде, 20-50% через 2 месяца и около 10-30% через 6 месяцев после операции (Горулева М.В. с соавт., 2014).

Существует много работ, которые описывают структуру и характеристики когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. Так, наиболее часто отмечают нарушение речи, счета, процессов внимания и памяти, тенденцию к замедлению мышления, в том числе абстрактного, затруднения пространственно-временной организации. Обнаружено, что домен внимания в структуре когнитивной дисфункции подвержен более частому нарушению, чем снижение памяти. А среди нарушений памяти преобладает замедление отсроченного воспроизведения – у трети обследованных пациентов, реже наблюдают нарушение узнавания. По мнению Л.А. Бокерия и соавт. (2011), наиболее характерным проявлением послеоперационной когнитивной дисфункции можно рассматривать снижение кратковременной памяти. Установлено, что в раннем послеоперационном периоде доминируют признаки дисфункции височно-теменно-затылочных зон, преимущественно представленные снижением слухоречевой памяти. Процессы невербальной памяти и зрительно-пространственного конструирования так же имеют место, подвергаются декомпенсации чаще после операций на открытом сердце.

В работе О.А. Трубниковой с соавт. (2015), показано, что ухудшение когнитивных функций пациентов после аортокоронарного шунтирования включает несколько составляющих: доминируют нарушения в процессах кратковременной памяти и исполнительного контроля, которые имеют место и в отдаленном периоде (через 1 год после оперативного вмешательства).

В целом в проанализированных работах получены сходные результаты, а некоторые различия можно объяснить различающимся набором тестов и шкал.

Данные, полученные с помощью нейровизуализационных методов диагностики, свидетельствуют о преимущественном вовлечении височных и лобных отделов головного мозга, находящихся на границе зон кровоснабжения церебральных артерий и особенно подверженных ишемическому повреждению, в большей степени при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. Так как данные отделы непосредственно задействованы в осуществлении процессов памяти и исполнительного контроля, их поражение можно

рассматривать в качестве патофизиологической основой послеоперационной когнитивной дисфункции (Постнов В.Г. с соавт., 2011).

Исследование особенностей восстановления нарушенных функций сталкивается с несколько противоречивыми мнениями. Так, некоторые авторы утверждают, что когнитивное снижение нивелируется в течение нескольких месяцев после оперативного вмешательства (Бокерия Л.А. с соавт., 2011). Другие авторы наблюдают стойкое снижение когнитивных функций в течение нескольких месяцев и даже лет, указывая в качестве возможного предиктора длительного восстановления когнитивных функций нарушение слухоречевой памяти (Van Harten A.E. et al., 2012; Knipp S.C. et al., 2017).

В отдельных работах указывается на возможность усугубления послеоперационных когнитивных нарушений и трансформацию их в более стойкие расстройства памяти и мышления. Продемонстрирован более высокий уровень деменции у пациентов через 7,5 лет после перенесенного аортокоронарного шунтирования (Evered L.A. et al., 2016). Предполагают, что к подобному результату приводят более низкий базовый когнитивный статус и сопутствующее цереброваскулярное заболевание. Аналогично действующими предикторами стойкого и долговременного когнитивного снижения считают возраст старше 70 лет, длительность применения аппарата искусственного кровообращения, пережатия аорты (Gerriets T. et al., 2010). Заслуживает внимания также факт, что усугублению послеоперационной когнитивной дисфункции способствует прогрессирование атеросклеротического процесса в бассейне сонных артерий, течение которого носит более агрессивный характер именно после операции на сердце (Барабаш Л.С. с соавт., 2011).

Таким образом, актуальность проблемы периоперационного инсульта и ПОКД до сих пор определяется отсутствием самых ранних диагностических признаков, которые позволили бы начать лечебные действия, а также мер эффективной профилактики.

1.4 Особенности нейропсихологического тестирования в ранней диагностике когнитивных нарушений

Основной методикой, используемой в диагностике когнитивных нарушений, по-прежнему остается нейропсихологическое тестирование, а наиболее оптимальными и подходящими остаются количественные шкалы (Бокерия Л.А. и соавт., 2005; Collie A., 2011; Тарасова И.В. с соавт., 2015). Несмотря на то, что проблема оценки высшей нервной деятельности после кардиохирургических вмешательств разрабатывалась исследователями в течение длительного времени, до сих пор не сформулирован стандартизованный подход в выборе шкал, методик и тестов для нейропсихологической диагностики (Rasmussen L.S. et al., 2001; Tsai T.L. et al., 2010; Sheth K.N., 2017). С целью принятия окончательного решения в данном вопросе была принята публикация «Утверждения консенсуса по вопросу оценки нейрокогнитивных последствий операций на сердце» (Murkin J.M., 1995). Консенсус состоялся в 1995 году в городе Форт-Лодердейл, США, объединил экспертов неврологов, кардиохирургов, кардиологов. Были сформулированы принципы, необходимые для корректного проведения нейропсихологического обследования пациентов после кардиохирургического вмешательства: обязательное дооперационное обследование для уточнения базового уровня и корректной оценки динамики, необходимость групп сравнения, исключение «эффекта обучения» путем видоизменения стимульного материала. Рекомендации также были даны в отношении комплекта тестов. Так, база включает в себя тест соединения точек (варианты А и Б), тест Рея на слухоречевое заучивание, «штекерная панель» (grooved pegboard test). В последующем, однако, исследователями было высказано мнение о недостаточной воспроизводимости результатов при повторном тестировании, малой чувствительности шкал (Polunina A.G., 2008; Бокерия Л.А., 2011), высокой частоты ложноположительных результатов расширенной панели шкал (Lewis M.S. et al., 2006). К сожалению, до сих пор разнообразие существующих тестов (более 70) поддерживает актуальность проблемы подбора батареи шкал (Tsai T.L. et al., 2010).

Исследователи приходят к выводу, что корректно выбранные 5-7 проб для тестирования оказываются так же эффективными, как и объемные батареи тестов (Жаворонкова И.А., 2011; Суслина З.А., 2012; Медведева Л.А. с соавт., 2013) . Чаще всего используют следующие: MMSE, MoCA, тест запоминания слов, проба Шульте, повторение цифр в прямом и обратном порядке, тест рисования часов, воспроизведение ассоциаций, методика «вербальных ассоциаций», тесты слежения и соединения точек.

Интересная особенность подмечена в исследовании технологии тестирования (Polunina A.G. et al., 2014). Обследуемым 3 однородных групп предъявлялись одни и те же задания, однако очередность предъявления тестов отличались. Было показано, что даже порядковый номер определенного теста в батарее оказывает значительное влияние на итоговый результат. Так, пациенты, которым тест воспроизведения ряда цифр предъявлялся первым, демонстрировали меньшую степень когнитивных нарушений, чем те, которым тест предлагался в середине или конце обследования.

В дополнение, остается актуальным обсуждение того, какую величину принимать за предел или порог для вынесения решения о наличии когнитивного снижения. С данной целью исследователи используют различные характеристики, имеющие достоинства и недостатки:

1) Отклонение по результатам тестов на одно и более стандартное отклонение, SD метод (Boodhwani M., 2007; Norkienė I. et al., 2010; Алексеевич Г.Ю. и соавт., 2015). Результат рассматривается как достоверно сниженный, если это снижение превышает одно SD, а таких тестов более двух. Данный метод имеет ограниченную эффективность в случаях, когда пациент демонстрирует исходно низкий уровень когнитивных возможностей.

2) Критерий «20 / 20»: послеоперационная когнитивная дисфункция имеет место, если ухудшение показателей установлено не менее чем на 20 % в не менее чем 20 % тестов (Lombard F.W. et al., 2010; Otomo S. et al., 2013; Тарасова И.В., 2017). Часты ложноположительные результаты (Keith J.R. et al., 2007; Ravven S. et al., 2013).

3) Усредненные показатели с использованием z-статистики (Lewis M.S et al., 2006; Selnes O.A. et al., 2007). Вычисляется частное: разность между показателем пациента и среднегрупповом при тестировании до операции, делится на групповое SD до операции. Данный метод требует достаточно большой контрольной группы.

По мнению ряда исследователей, наиболее эффективным является подход, включающий в себя не только нейропсихологическое тестирование, но и неврологическое обследование по общепринятой методике, что, однако, применяется не во всех работах (Sidyakina I.V., Isaeva T.V., 2013; Sirvinskas E. et al., 2013).

Итак, продолжает быть актуальной проблема поиска единого стандартизованного подхода для клиничко-неврологического и нейропсихологического обследования. Зачастую разными специалистами в практической деятельности используются разные шкалы, что делает корректный сравнительный анализ затруднительным. Требуется доказательства успешного применения комплекса диагностических тестов, направленного на тонкую оценку когнитивных функций в разнообразных доменах.

1.5 Нейрофизиологическая диагностика

Нейрофизиологические методы обследования применяются в дополнение к клиничко-неврологическим. Наиболее широкое применение получили электроэнцефалография и методика вызванных когнитивных потенциалов.

Электроэнцефалография позволяет дать оценку спектральной мощности в различных диапазонах частот (Bauer G., Trinkka E., Kaplan P.W., 2013; Hanif S. et al., 2014; Трубникова О.А. с соавт., 2014). Получены данные, что у пациентов с явлениями послеоперационной когнитивной дисфункции имеет место ухудшение показателей ЭЭГ в виде нарастания мощности биопотенциалов тета-ритмов в покое с закрытыми и открытыми глазами, а также альфа ритмов в покое с открытыми глазами. Эти результаты трактуют как отражение кортикальной дисфункции, растормаживания подкорковых структур, угнетения корковых нейронов, возникающих в условиях ишемии при использовании АИК (Тарасова И.В. с соавт.,

2017). Кроме того, показана связь между нарастанием мощности биопотенциалов альфа- и тета-ритма и вероятностью развития стойких когнитивных нарушений (Howard R.S. et al., 2012; Тарасова И.В. с соавт., 2017).

Некоторые авторы (Базанова О.М., Афтанас Л.И., 2006; Базанова О.М., 2011;) указывают на то, что базовая мощность ритмов обладает выраженной лабильностью и изменчивостью, зависит от текущего функционального состояния. Следовательно, динамику подобных нестабильных показателей сложно считать надежным диагностическим критерием (Левин Е.А. с соавт, 2013).

Методика вызванных потенциалов основывается на регистрации биоэлектрических сигналов, которые появляются после воздействия внешних факторов, через постоянные промежутки времени. Экзогенными стимулами могут служить зрительные, слуховые, чувствительные, а эндогенными – ситуации, сопряженные с распознаванием, ожиданием, реализацией двигательного ответа. Вызванные потенциалы получают при записи с электродов на поверхности головы испытуемого, причем возможно зафиксировать низкоамплитудные сигналы центральной нервной системы, во много раз меньшие, чем спонтанная активность головного мозга, выявляемая с помощью ЭЭГ (Зуева И.Б. с соавт., 2012). Основными характеристиками вызванных потенциалов служат латентности и амплитуды компонентов ответа. Для анализа когнитивных функций чаще всего применяют исследование когнитивного потенциала P300, отражающее функциональное состояние лобных, стволово-ретикулярных и височно-лимбических структур (Гордеев С.А., 2007).

P300 – это лишь часть комплексного потенциала, образующегося в процессе реализации направленного внимания при решении когнитивного задания. Он отражает восприятие стимула, что происходит после сопоставления с паттерном в памяти, и принятие ответного решения. Также анализируются параметры N2 – негативного отклонения, характеризующего процесс сортировки и опознания. Все эти параметры подлежат количественной оценке в процессе различения и счета пациентом «незначимых» (частых) и «значимых» (редких) стимулов, воздействующих в случайной последовательности.

Корреляционный анализ выявляет отрицательную ассоциацию с результатами нейрокогнитивных тестов MMSE, запоминания 10 слов, теста рисования часов, пробы Шульте (Алешина Е.Д., Коберская Н.Н., Дамулин И.В., 2009). Пациенты с постгипоксической энцефалопатией в ряде исследований (Бузиашвили Ю.И. с соавт., 2005; Зуева И.Б. с соавт., 2012) демонстрируют снижение амплитуды P300. Однако в других (Савостьянов А.Н. с соавт., 2008, Schiff S. et al., 2008) изменений данной характеристики не выявлено вовсе, что, возможно, приводит к редкости включения данное исследование в дизайн работ (Гарин Д.П., Поверенова И.Е., 2008).

Несовершенствами метода регистрации вызванных когнитивных потенциалов являются лабильность основных показателей, а также то, что определяемые изменения не являются специфическими для постгипоксической энцефалопатии (Постнов В.Г., 2013).

Помимо достоинств вышеописанных нейрофизиологических методов, таких как низко выраженный эффект практики и отражение процессов высшей нервной деятельности, существуют и ограничивающие их применение недостатки. Так, исследователи зачастую получают противоречивые данные, а результаты варьируют в широких границах; учет результатов делает дизайн исследования более сложным; высказываются мнения о недостаточной воспроизводимости при последующих повторных исследованиях (Левин Е.А. с соавт., 2013). Вероятно, перечисленные недостатки влияют на то, что нейрофизиологические методы обследования реже применяются для пациентов кардиохирургического профиля (Левин Е.А., Постнов В.Г., 2010), так как они являются ориентировочными методами и уступают место нейропсихологическим тестам и современным методам нейровизуализации.

1.6 Возможности нейровизуализационной диагностики

В последнее время дизайн исследований постгипоксической энцефалопатии после кардиохирургических операций все чаще включает в себя не только ней-

ропсихологические тесты, но и современные методики нейровизуализации (Ebinger M. et al., 2010; Merino J.G. et al., 2013). Рутинный протокол МРТ включает в себя применение режимов T1, T2, а также DWI, FLAIR (Ebinger M. et al., 2010). Очаги, выявленные с помощью DWI впервые, характеризуют эпизод острой ишемии и становятся заметными в течение 2-3 часов после данного эпизода. Своевременная визуализация зоны «ишемической полутени» позволяет скорректировать тактику лечения (Lombard F.W., Mathew J.P., 2010). В дальнейшем возможно исчезновение очагов в течение 2- недель (Sun X. et al., 2012).

По данным разных авторов, свежие очаги ишемии в режиме DWI являются находкой у 15-61% пациентов после оперативного вмешательства на сердце, в режиме FLAIR - у 13-31% (Gerriets T. et al., 2010; Messe S.R. et al., 2014). Чаще всего очаги ишемии мелкие, округлые, множественные, локализуются в лобных областях, а также в зонах пограничного кровоснабжения. Механизм их образования, наиболее вероятно, микроэмболический. Факторы, способствующие формированию зон ишемии, включают в себя возраст, сопутствующее цереброваскулярное заболевание, наличие дооперационных очагов, атеросклероз сосудов, фибрилляцию предсердий, гиперлипидемию.

Работы, в которых сравнивается количество свежих ишемических очагов, с дооперационным уровнем, связанным с проявлениями сопутствующего цереброваскулярного заболевания, малочисленны. Так, N Patel, MA Horsfield, C Vanahan, et al. в 2015 году показали, что дооперационные хронические ишемические очаги, занимающие всего 0,1% объема головного мозга, могут быть фактором риска осложнений со стороны центральной нервной системы в послеоперационном периоде.

В отношении сопоставления данных клинико-нейропсихологического и нейровизуализационного обследований выявлены противоречия. У одних авторов показана статистически значимая связь между степенью выраженности ПОКД и числом свежих очагов ишемии (Schwarz, N. et al., 2011; Ito A. et al., 2012). Другие авторы получают данные о том, что часто очаги оказываются «немыми» и не сопровождаются ухудшением неврологического статуса, а связи между нейровизуа-

лизационными находками и когнитивным дефицитом установить не удастся (Gerriets T. et al., 2010; Patel N. et al., 2015; Knipp S.C. et al., 2017).

Данные факты демонстрируют, что реализация гипоксических механизмов вызывает повреждение клеток головного мозга разной степени тяжести. Они приводят как к четким синдромам, выявляемым при клинико-неврологическом обследовании, так и нерезким изменениям, которые сложно заподозрить с помощью рутинного обследования, но которые можно наглядно продемонстрировать методами нейровизуализации.

Помимо выявленных ишемических очагов, существуют и другие морфологические признаки, полезные для ранней диагностики и профилактики церебральных осложнений. Так, показано, что увеличение размера желудочков головного мозга, очаги в глубоком белом веществе и развитие послеоперационного делирия взаимосвязаны (С.Н. Brown et al., 2015; Omiya H. et al., 2015). Таким образом, дооперационное МРТ исследование способно идентифицировать пациентов с высоким риском делирия, что позволит провести профилактические мероприятия.

Компьютерная томография используется в исследованиях постгипоксической энцефалопатии после кардиохирургических вмешательств реже, чем МРТ. Она в основном представлена методиками, способными оценить особенности кровоснабжения головного мозга на уровне капилляров, выявить нарушения перфузии, характеризующимися высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике поражения головного мозга (Lin L. et al., 2013; Fujimura M. et al., 2015). Так, КТ перфузия у кардиохирургических пациентов с неврологическими осложнениями выявляет снижение скорости кровотока в затылочной области, времени до достижения пиковой концентрации контраста в затылочных, височных долях и базальных ганглиях (Xu B. et al., 2015). В послеоперационном периоде у пациентов с сохранными параметрами перфузии иногда можно выявить выраженное снижение результатов МоСА теста, что, вероятно, причем лидирует нарушение в домене зрительно-пространственной ориентации, способности находить различия, а также памяти (Song Z. et al., 2016).

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) головного мозга с контрастным веществом ^{99m}Tc -ГМПАО у пациентов после АКШ в условиях искусственного кровообращения демонстрирует снижение показателей мозгового кровотока в теменной и лобной долях правого полушария, которое сохраняется при повторении обследования через 6 месяцев и имеет статистически значимую связь с ухудшением результатов нейропсихологического тестирования. Отмечается наибольшая уязвимость зрительной и слухоречевой памяти, продуктивности запоминания, психомоторной скорости (Ефимова Н.Ю. с соавт., 2015)

Обращает на себя внимание тот факт, что изменения параметров указывают на бедность церебральной перфузии, а осложнения со стороны центральной нервной системы развиваются не у всех пациентов с такими находками.

Интерес представляет исследование характеристик церебрального метаболизма с применением разных методик. Так, МРТ способна выявлять свежие очаги ишемии, а также признаки вазогенного отека (вероятнее всего, он образуется из-за повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера или расширения внеклеточных пространств) на основании снижения коэффициента диффузии ADC (Pacini D. et al., 2010). Между продолжительностью работы АИК и снижением коэффициента диффузии была определена статистически значимая связь. Проведение ПЭТ головного мозга позволило определить снижение уровня метаболизма различной степени выраженности. Интересно, что у некоторых пациентов это снижение при повторном обследовании усугублялось через неделю после операции. А через 6 месяцев измененные показатели имели тенденцию к возвращению к норме. Исследователи уверены, что наиболее полные данные можно было бы получить при сопоставлении с данными аналогичного дооперационного обследования, проведение которого, к сожалению, требует дополнительных организационных усилий. Их результаты согласуются с данными (Bendszus M. et al., 2002) о том, что у пациентов с нейрокогнитивным снижением определяется снижение метаболизма N-ацетиласпартаг-креатина, выявляемое при магнитно-резонансной томографии.

Несмотря на закономерности, выявляемые с помощью МР-перфузии, КТ-перфузии, ПЭТ, существуют ограничения их применения: высокая стоимость контраста, различные мнения о правилах обработки параметров, широкий разброс абсолютных значений, включая нормальные (Семенов С.Е. с соавт., 2017).

Современной методикой, которую применяют для оценки морфологических и метаболических изменений нейронов головного мозга, является функциональная МРТ – фМРТ (Пирадов М.А. с соавт., 2015). Она 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. Следовательно, при фМРТ сигнал оказывается сниженным. Через короткий промежуток времени вследствие нейрональной активности приток артериальной крови возрастает, и увеличение оксигемоглобина сопровождается повышением сигнала фМРТ.

Проведение фМРТ включает в себя две методики. Одна - стандартная фМРТ, при которой осуществляется регистрация показателей при осуществлении пациентом парадигм (заданий) – зрительных, двигательных, речевых, когнитивных. Другая - фМРТ в покое (resting state fMRI –RS fMRI), оценивающая функциональные связи между отделами головного мозга, без предъявления парадигм. Также она позволяет проанализировать сети покоя – паттерны активности нейронов с учетом индивидуальных пространственных и частотных характеристик (Селиверстов Ю.А. с соавт., 2014). Данные методики находят применение в картировании зон при планировании нейрохирургического вмешательства, исследовании пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, рассеянным склерозом, эпилепсией, ишемическим инсультом (Беляев А. с соавт., 2014).

Вне сомнений, интересной и многообещающей представляется использование фМРТ для индивидуального подбора и оценки эффективности нейропротекторной терапии для пациентов, у которых наблюдаются когнитивные нарушения после эпизодов гипоксии (Танашян М.М. с соавт., 2011).

Работы, которые демонстрируют возможности фМРТ в диагностике церебральных осложнений кардиохирургических вмешательств, чаще отражают связь микроэмболии и снижения гемодинамических показателей, и, к сожалению, они весьма немногочисленны (Abu-Omar Y. et al., 2004).

Таким образом, накопление информации о нарушениях функциональных связей у пациентов после кардиохирургического вмешательства и корректная интерпретация полученных сведений является актуальной задачей. Выявление невровизуализационных признаков по данным МРТ и фМРТ, которые позволили бы осуществлять раннюю диагностику церебральных нарушений и прогноз, является необходимым и многообещающим. Дополнительно эти признаки, будучи объективными, могли бы подтвердить результаты клинико-неврологического и нейропсихологического обследований, которые являются в определенной мере субъективными.

1.7 Профилактика церебральных осложнений

Методы, направленные на защиту головного мозга при операциях на сердце, можно разделить на общие нефармакологические и медикаментозные.

1.7.1 Нефармакологические методы защиты головного мозга

К нефармакологическим методам защиты нейронов головного мозга относят прежде всего оптимизацию хирургического вмешательства (профилактика эмболии и артериальной гипотензии, скорейшее выполнение этапов, корректная работа аппарата искусственного кровообращения). Также важно и совершенствование анестезиологического пособия: для снижения метаболических затрат - подбор анестетиков, контроль кислотно-основного баланса, гипотермия, с целью своевременного удаления продуктов обмена - изолированная перфузия головного мозга, контроль гематокрита, ультрафильтрация (Соколова Н.Ю. с соавт., 2016).

Безусловно, немаловажен персональный подход к пациенту с рассмотрением видоизменения типа, последовательности, сочетанности и объема кардиохирургического вмешательства, что осуществляется с помощью стратификации операционного риска, в том числе с применением специализированных шкал (Бокерия Л.А. с соавт., 2010; Сагатов И.Е., 2015). Так, например, для исключения эпизодов микроэмболии с последующим развитием инсульта при проведении перфузионных и хирургических манипуляций применяют интрааортальные баллоны-окклюдеры и аортальные канюли с фильтром-уловителем, а место канюляции выбирают на основании данных эписканирования аорты, выполняют перевязку ушка левого предсердия (Gerriets T. et al., 2010; Мялюк П.А. с соавт., 2017).

В кардиохирургической практике для защиты миокарда и нейронов получил применение метод ишемического прекодиционирования. Он реализуется путем повышения метаболической адаптации органов к ишемии после предварительного недлительного эпизода гипоксии, который способен повышать устойчивость клеток к последующему, более длительному и интенсивному провоцирующему воздействию. При АКШ наиболее часто применяется кратковременное наложение зажима на аорту за несколько минут до начала оперативного лечения (Левченкова О.С. с соавт., 2016).

Зарекомендовал себя метод коррекции когнитивных нарушений с применением компьютерной стимулирующей программы, которая включает в себя комплекс заданий, упражнений и тестов разного уровня сложности, также оснащенная механизмом обратной связи (Ерёмина О.В. с соавт., 2014).

В немногочисленных публикациях, посвященных методике гипербарической оксигенации с целью нейропротекции, отмечается, что пациенты, которые прошли курс процедур перед аортокоронарным шунтированием, характеризовались менее выраженным снижением результатов нейропсихологических тестов (Hu Q. et al., 2016). Однако данная методика требует дальнейшего изучения.

В последнее время наблюдается возвращение интереса к нейропротекторному эффекту локального гипотермического воздействия. Локальная гипотермия широко используется у пациентов после острых нарушений мозгового кровооб-

ращения, сердечно-легочной реанимации, тяжелых черепно-мозговых повреждений. Антигипоксический эффект гипотермии основан на депрессии клеточного механизма, снижении выброса глутамата и взаимодействия сигнальных молекул, торможении апоптоза и оксидативного стресса. Методика краниocereбральной гипотермии с использованием специальных шлемов не требует седации, приводит к постепенному регрессу неврологического дефицита после инсульта, по видимому вследствие снижения внутричерепного давления и улучшения микроциркуляции (Каленова И.Е. с соавт., 2012; Bergeron E.J. et al., 2017). Публикации, посвященные изучению эффективности и безопасности локальной гипотермии у пациентов после кардиохирургического вмешательства, немногочисленны. Авторы, рассматривающие данный метод как надежный, уверены в улучшении показателей микроциркуляции в тканях, страдающих в условиях ишемии. Другие авторы указывают на возможный риск феномена отдачи при восстановлении температурного режима, нестабильности артериального давления, ишемии сетчатки, настаивая на том, что интраоперационная гипотермии обладает достаточным защитным эффектом (Rincon F., 2017).

Объединив нейропротекторные подходы, можно сформулировать следующие стратегии (Ito A. et al., 2012; Goto T. et al., 2014): а) в предоперационном периоде осуществление нейропсихологического обследования (для выявления возможного когнитивного снижения), проведение дуплексного сканирования сосудов головы и шеи (для получения сведений о наличии стенотических изменений сонных артерий), МРТ или МР-ангиографии (диагностика предсуществующей патологии артерий, отражающей течение цереброваскулярного заболевания); б) интраоперационно - эпиаортальное сканирование (уточнение наличия и степени выраженности атеросклеротического поражения), видеоизменение моментов операции (избегание повторного зажима аорты, индивидуальный поиск места канюлизации, а также ограничение манипуляций, которые могут быть нежелательными при выраженном изменении стенки аорты), поддержание артериального давления на оптимальном уровне и избегание эпизодов гипотензии, обеспечение оптимального кислотно-основного баланса (профилактика гипоперфузии), небыстрого и

плавного согревания после эпизода гипотермии, коррекция повышенного уровня глюкозы в крови, применение мембранного оксигенатора, фильтра артериальной крови и других специальных технических устройств (профилактика микроэмболии); в) после операции - применение методов нейровизуализации (подтверждение или исключение ишемического повреждения головного мозга).

1.7.2 Медикаментозная нейропротекция

На данный момент не найдено лекарственного вещества с высоким уровнем доказательства нейропротекторного эффекта для пациентов, которым предстоит кардиохирургическое вмешательство. Предпринимаемые профилактические меры наиболее часто реализуются в использовании наименее нейротоксичных средств для анестезии, с более коротким периодом действия (Rundshagen I., 2014; Клыпа Т.В. с соавт., 2015).

С целью нейропротекции при операциях на сердце изучались сульфат магния, маннитол, нимодипин, глюкокортикостероиды, бета-блокаторы, ганглиозид ГМ1, агонист ГАМК-рецепторов, клометиазол, мемантин, аprotинин, моноклональное антитело к С5 системы комплемента пекселизумаб, неупептил, пирибедил (Петрова М.М. с соавт., 2015). Особое внимание уделяется таким препаратам с нейрометаболическим, антигипоксическим и антиоксидантным действием, как мельдоний, этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитиколин, цитофлавин (Цыган Н.В. с соавт., 2012; Петрова М.М. с соавт., 2014; Левченкова О.С. с соавт., 2016).

Пациенты, которым назначалась медикаментозная нейропротекция, характеризовались меньшей частотой грубых церебральных осложнений, сравнительно более низкой степенью когнитивных нарушений. Ввиду того, что частота ПЭ остается на высоком уровне, а при повторных исследованиях авторы часто получают противоречивые результаты, врачи не располагают сведениями о мерах эффективной нейропротекции и способах профилактики постгипоксической энцефалопатии. Требуется дальнейшие исследования в данном направлении.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных групп пациентов и критерии отбора

На базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России за период с 2018 по 2019 год в проспективное когортное исследование были включены 108 человек в возрасте от 49 до 73 лет (средний возраст 64 [58;69] года), которые перенесли аортокоронарное шунтирование по поводу ишемической болезни сердца. Пациенты были разделены на три группы: «Работающее сердце», «Искусственное кровообращение», «Нейропротекция».

В группу «Работающее сердце» вошли 28 пациентов (14 мужчин, 14 женщин, средний возраст 65[60;69] лет), им операция выполнялась на работающем сердце.

Группу «Искусственное кровообращение» составил 51 пациент (30 мужчин, 21 женщина, средний возраст 65 [57;70] лет), которым шунтирование проводилось с применением аппарата искусственного кровообращения.

Группа «Нейропротекция» была сформирована из 29 пациентов (18 мужчин, 11 женщин, средний возраст 64 [58;66] года), оперированных также в условиях искусственного кровообращения, однако они получали нейропротекторную терапию пептидным препаратом Семакс (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. Ни у одного пациента данной группы не было выявлено противопоказаний к назначению нейропротекторной терапии (повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период лактации, острые психозы, расстройства, сопровождаемые тревогой, судороги в анамнезе). Учитывая интраназальный способ введения препарата минуя желудочно-кишечный тракт, быстроту всасывания, а также отсутствие гормональной активности молекулы, фармацевтического и фармакокинетического нежелательного влияния не предполагалось.

Оперативное вмешательство у всех пациентов проводилось в условиях нормотермии и общей комбинированной многокомпонентной анестезии, статистически значимое различие по полу или возрасту не было выявлено ($p > 0,05$).

Все больные получили исчерпывающую информацию о цели, характере, ходе и объеме обследования и выразили добровольное информированное согласие в письменном виде. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России 12.02.2018.

Критерии включения:

1. Пациенты с ишемической болезнью сердца, которым показано аортокоронарное шунтирование в плановом порядке;
2. Возраст от 44 до 75 лет;
3. Добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения:

1. Инсульт, демиелинизирующие заболевания и объемные образования головного мозга, черепно-мозговая травма в анамнезе;
2. Повторность кардиохирургического вмешательства;
3. Результат теста MMSE менее 24 баллов при первичном исследовании;
4. Хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации (цирроз печени, терминальная почечная недостаточность);
5. Онкогематологические и психиатрические заболевания;
6. Тугоухость;
7. Противопоказания к проведению МРТ (ферромагнитные конструкции в теле, клаустрофобия, установленный кардиостимулятор).

Для всесторонней оценки состояния головного мозга пациентам выполняли клинико-неврологическое, нейропсихологическое и нейровизуализационное обследование в следующие этапы: до операции за 3-4 дня и после операции на 5-6 день

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-неврологическое обследование

Клинико-неврологическое обследование каждого пациента начинали со сбора жалоб, особое внимание уделяли снижению памяти и умственной работоспособности, затруднению в подборе слов, счете, повышенной утомляемости. Учитывали такие признаки церебральной дисфункции, как головная боль, шаткость при ходьбе, шум в голове, нарушение сна, косвенные указания на трудности в социальной активности, при взаимодействии с другими людьми и др.

Уточняли наличие, длительность течения и степень компенсации сопутствующих заболеваний, которые могли бы оказывать неблагоприятное влияние на исходный уровень когнитивных функций пациентов, таких, как ишемическая болезнь сердца с хронической сердечной недостаточностью, артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных сосудов, ожирение, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких. Обращали внимание на наличие в анамнезе инфаркта миокарда, применения хирургических методов лечения при патологии коронарных сосудов, в особенности повторности кардиохирургического вмешательства по реваскуляризации миокарда. Также собирали сведения о вредных привычках (курение, употребление сверх меры спиртосодержащих напитков, применение психоактивных веществ). Фиксировали сведения профессионального анамнеза – уровень образования, продолжение либо завершение профессиональной деятельности.

Проведение объективного неврологического обследования осуществляли по общепринятой в классической неврологии методике (Михайленко А.А., 2000; Одинак М.М., 2014). К патологическим проявлениям относили четкие, достаточно выраженные неврологические симптомы и синдромы. При первичном обследовании отдельно выделяли знаки, которые могли бы свидетельствовать о существовании цереброваскулярного заболевания, представленные пирамидной недоста-

точностью, вестибулоатактическим, экстрапирамидным, псевдобульбарным синдромами, а также симптомами нарушения чувствительности, ходьбы, зрительно-пространственного восприятия и афазией. При обследовании в послеоперационном периоде, как в раннем, так и отдаленном, полное неврологическое обследование повторяли по аналогичной методике, акцентируя внимание на появлении новых и степени выраженности уже имевшихся до операции неврологических симптомов.

Полученные результаты клинико-неврологического обследования пациентов вносили в предварительно разработанный протокол исследования, а также в таблицу электронной базы данных. Для облегчения последующего математического и статистического анализа все качественные признаки (жалобы, анамнестические сведения, выявленные неврологические синдромы) кодировали в цифровом виде.

2.2.2 Нейропсихологическое обследование

Оценку когнитивных функций в различных доменах с помощью нейропсихологического тестирования проводили у всех пациентов, включенных в исследование, как до операции для определения базового уровня, так и через 5-6 дней после операции. Необходимыми условиями для пациентов являлись возможность слышать, корректно понимать обращенную речь, видеть достаточно хорошо для полного восприятия заданий. Неукоснительно соблюдали правила обследования – пациент получал информацию о целях проведения тестирования, был полно ознакомлен с инструкцией к каждому заданию для уверенного выполнения, не требующего помощи или подсказок. Также соблюдали требования к окружающей обстановке – работу проводили в достаточно освещенном помещении с исключением возможных звуковых и других внешних раздражителей. Тестирование проводили преимущественно в утренние часы. Если пациент предъявлял жалобы на сонливость, общую слабость, другие состояния, которые могли бы ограничить способность корректно проходить обследование, то ему предоставляли достаточ-

ное время для отдыха и восстановления, или тестирование переносили на следующий день. Все этапы нейропсихологического обследования были проведены автором лично, что исключало возможные индивидуальные различия в технологии получения результатов. Заключение о наличии ПОКД имело место при снижении показателей в двух и более тестах не менее чем на 10% от исходного уровня.

Нейропсихологическое тестирование было направлено на объективную комплексную оценку когнитивных функций. Поэтому для анализа внимания, мышления, счета, памяти, зрительно-пространственного восприятия были применены следующие методики:

1) Краткая шкала оценки психического статуса (англ. – MMSE – Mini – Mental State Examination) (Folstein M. et al., 1975) является в настоящее время одной из самых распространенных в клинической и исследовательской деятельности методик для скрининговой оценки когнитивных функций, занимающей небольшое количество времени. Она также может использоваться для оценки динамики уровня когнитивных функций, имеющей место при прогрессировании заболевания или применения лечения. Шкала включает в себя задания, выполнение и интерпретация которых охватывает ориентировку во времени и месте, восприятие и память, концентрацию внимания и счет, а также письменную и устную речь, чтение и реализацию пространственного ощущения. Максимальная сумма полученных результатов равняется 30 баллам. На основании результатов исследований, было принято, что снижение суммы баллов пропорционально тяжести когнитивного дефицита: 28–30 баллов – норма, 24–27 баллов – когнитивные нарушения, 20–23 – деменция легкой степени выраженности, 11–19 – деменция умеренной степени выраженности, 0-10 баллов – тяжелая деменция.

2) Монреальская Шкала оценки когнитивных функций (англ. – MoCA - The Montreal Cognitive Assessment) (Nasreddine Z. et al., 2005) является более чувствительной и подробной батареей тестов, требующей небольшое количество времени (около 10 минут) и предоставляющей характеристику когнитивной деятельности в различных аспектах. Она содержит разделы оценки зрительно-пространственных,

конструктивных и исполнительных навыков (соединение цифр и букв, копирование сложного рисунка, изображение часов), номинативной функции (узнавание и называние животных), памяти (непосредственное и отсроченное воспроизведение), концентрацию внимания и способность сосредоточиться (перечисление чисел в прямом и обратном порядке, двигательная реакция в ответ на ожидаемое событие), счета (последовательное вычитание), речи (восприятие и воспроизведение) и ее беглости, абстрактного мышления (поиск ассоциаций), ориентации (в месте, времени). Суммарный результат, составляющий 26-30 баллов, считается нормальным. Градация степени выраженности нарушения высших мозговых функций в зависимости от суммы баллов, не предусмотрена. Ценность применения данной методики состоит в том, что она способна отражать когнитивную дисфункцию не только выраженной, но и умеренной степени.

3) Тест запоминания 5 слов (Dubois V., 2002) позволяет сначала оценить непосредственное воспроизведение путем повторения предложенных простых слов, не имеющих между собой связи. После этого внимание пациента отвлекается на достаточное время (4-5 минут), занимаемое беседой, уточнением жалоб или различных аспектов анамнеза. Также в этот промежуток возможно проводить тест рисования часов. Затем проводится оценка отсроченного воспроизведения – пациента просят назвать исходные 5 слов в любом порядке. Удачное воспроизведение каждого из 5 слов на двух этапах задания оценивается в 1 балл. Таким образом, результат теста в 9-10 баллов считается нормальным. Данная методика широко признана эффективным способом диагностики амнестической когнитивной дисфункции.

4) Тест рисования часов (Sunderland T. et al., 1989) применяется для получения сведений о состоянии зрительно-пространственных функций. Пациенту предоставляется чистый лист бумаги и карандаш. Его просят изобразить часы с круглым циферблатом, расположить цифры на соответствующих местах, указать стрелками определенное время достаточной сложности (например, десять минут двенадцатого или без четверти два). Полностью корректно выполненное задание оценивается в 10 баллов. Результат от 1 до 9 баллов зависит от характера и числа до-

пущенных ошибок, таких как неточность в расположении стрелок, неверное размещение или порядок цифр, нарушение целостности часов, или выраженных затруднениях при выполнении задания или отказа от него. Тест рисования часов является часто используемым инструментом, позволяет продемонстрировать комплексную взаимосвязь регуляторных функций, памяти и зрительно-конструктивной способности.

5) Тест Шульте представляет собой работу с ячейками таблицы, в которых в хаотичном порядке расположены числа от 1 до 25. Обследуемого просят отыскивать, показывать и называть числа, начиная с 1 и заканчивая 25 в возрастающем порядке. Предъявляется последовательно 5 таблиц с различающимся местоположением цифр, обязательно фиксируется время, затраченное на работу с каждой таблицей. В норме выполнение задания с одной таблицей занимает 30-50 секунд. Методика направлена в основном на определение устойчивости внимания. Однако она позволяет также оценить работоспособность в динамике, выраженную в показателях эффективности работы, степени вработываемости, психической устойчивости.

В процессе проведения данного исследования вышеперечисленные методики нейропсихологического тестирования использовались для обследования всех пациентов как до оперативного лечения, так и в послеоперационном периоде. Результаты обследования в баллах были сохранены в соответствующих разделах электронной базы данных.

6) Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983), используется для быстрой оценки наличия и степени выраженности тревоги и депрессии, способных исказить интерпретацию когнитивного обследования. Характеризуется удобством применения, достаточной информативностью и не требует больших затрат времени. 14 утверждений с вариантами ответа различной степени выраженности признака (от 0 баллов – отсутствие, до 4 - максимальная выраженность) разделены на две подшкалы («тревога» и «депрессия»). Анализ результата зависит от одной из трех областей значений: 0-7 баллов — норма; 8-10 баллов — субклинически выраженная тревога или депрессия; 11 баллов и выше

— клинически выраженная тревога или депрессия. При выявлении клинически выраженной тревоги или депрессии пациента исключали из исследования.

2.2.3 Нейровизуализационное обследование

Всем пациентам до операции и через 5-6 дней после нее было проведено комплексное магнитно-резонансно-томографическое исследование на томографе Magnetom Trio A Tim 3,0 Тесла (SIEMENS, Германия) с силой индукции магнитного поля 3 Тл, с применением специальной МР-катушки для головы «Head Coil». Структурная МРТ была выполнена в следующих режимах:

- 1) с использованием импульсной последовательности высокого разрешения T1-взвешенного градиентного эхо MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquired Gradient Echoes) (время повторения (TR) – 2300 мс, время эхо (TE) – 3 мс, угол поворота спинов (FA) – 9°, FOV – 220x220 мм, матрица – 320x256, толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160, количество повторений – 1, время сканирования – 9 мин. 14 сек.)
- 2) импульсной последовательности FLAIR (Fluid attenuated inversion-recovery – инверсия-восстановление с подавлением сигнала от «свободной» жидкости) (FOV – 199x220 мм, толщина среза – 4.0 мм, TR – 9000 мс, TE – 93 мс, матрица – 256x232, количество срезов – 27, время сканирования - 4 мин. 50 сек.)
- 3) T2-взвешенной импульсной последовательности (FOV – 220x220 мм, толщина среза – 4.0 мм, TR – 6000 мс, TE – 93 мс, матрица – 320x320, количество срезов – 27, время сканирования - 2 мин. 30 сек.)
- 4) диффузионно-взвешенных изображений (FOV – 230x230 мм, толщина среза – 5.0 мм, TR – 3300 мс, TE – 96 мс, матрица – 192x192, количество срезов – 21, время сканирования – 1 мин. 4 сек.).

Функциональная МРТ в покое была проведена всем пациентам до операции и через 5-6 дней после нее с использованием следующих импульсных последовательностей:

- 1) gre_field_mapping (FOV – 192×192 мм, толщина среза – 3 мм, TR – 400 мс, TE – 7.4 мс, матрица – 64×64, количество срезов – 36, время сканирования - 54 сек.)
- 2) ep2_120_bold_Rest (время повторения (TR) – 3000 мс, время эхо (TE) – 30 мс, угол поворота спинов (FA) – 90°, FOV – 192x192 мм, матрица – 64×64, толщина среза – 4,5 мм, количество срезов – 29, количество повторений – 120, время сканирования – 6 мин.8 сек.).

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. Это позволяет выявить и проанализировать сети покоя – паттерны синхронной активности нейронов с учетом индивидуальных пространственных и частотных характеристик.

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

2.2.4 Методы математической обработки и статистического анализа полученных результатов

Данные клинико-неврологического, нейропсихологического и нейровизуализационного обследований всех пациентов были накоплены в единой таблице – электронной базе данных, созданной с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Office, 2007). Дальнейшую статистическую обработку проводили с по-

мощью пакета программ STATISTICA 7.0 for Windows. В работе использовали следующие методики: определение среднего значения, среднего отклонения, минимального и максимального значений, медианы, нижнего и верхнего квартилей; уточнение статистически значимого различия по критериям Манна-Уитни и Вилкоксона, методика χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; выявление статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости методами отношения шансов. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Изменение когнитивного статуса оценивали в сравнении с исходным уровнем до операции.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

3.1 Результаты дооперационного обследования пациентов

3.1.1 Результаты клинико-неврологического обследования

При неврологическом обследовании пациентов в дооперационном периоде диагностировали признаки рассеянной неврологической симптоматики или негрубых неврологических синдромов сосудистого генеза у 85 из 108 пациентов: в группе «Работающее сердце» – у 18 (64%), «Искусственное кровообращение» - у 44 (86%), «Нейропротекция» - у 23 (79%). Рассеянная неврологическая симптоматика включала в себя разнообразные проявления: положительные симптомы орального автоматизма, горизонтальный нистагм, асимметрию носогубных складок, негрубую девиацию языка, анизорефлексию глубоких рефлексов с рук и/или ног, патологические кистевые знаки, легкую неустойчивость в позе Ромберга, негрубую неуверенность, интенционный тремор при выполнении пальценосовой пробы. Наиболее распространенными неврологическими синдромами являлись мозжечковый, его определили у 16 (15%) пациентов, а также церебрастенический – у 12 (11%). Выявили пирамидный синдром - у 8 (7%) пациентов, псевдобульбарный – у 3 (3%) обследованных. Таким образом, при клинико-неврологическом обследовании мы не обнаружили статистически значимых различий в исследуемых группах ($p > 0,05$), т.е. данные пациентов были однородны, в соответствии с таблицей 1.

Таблица 1 – Клинические синдромы у пациентов в дооперационном периоде

| Синдром | «Работающее сердце» | «Искусственное кровообращение» | «Нейропротекция» | значимость различий |
|-------------|---------------------|--------------------------------|------------------|---------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| мозжечковый | 5 (18%) | 7 (14%) | 4 (14%) | $p > 0,05$ |
| пирамидный | 2 (7%) | 3 (6%) | 3 (10%) | $p > 0,05$ |

Продолжение таблицы 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|----------|----------|----------|--------|
| псевдобульбарный | 1 (4%) | 2 (4%) | 0 | p>0,05 |
| церебрастенический | 4 (14%) | 5 (10%) | 3 (10%) | p>0,05 |
| рассеянная неврологическая симптоматика | 18 (64%) | 44 (86%) | 23 (79%) | p>0,05 |

Всесторонний сбор анамнеза, а также результаты проведенного до операции инструментального обследования позволили выявить наличие состояний и заболеваний, которые способны оказывать негативное влияние на функциональное состояние головного мозга. Так, артериальная гипертензия имела место у всех пациентов, стеноокклюзирующее поражение сосудов головы и шеи атеросклеротического генеза – у 9 (8%) пациентов, аритмия (в большинстве случаев фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, реже экстрасистолия) - у 28 (26%) пациентов. Сахарный диабет 2 типа определили у 22 (20%) пациентов, ожирение (определенное, как индекс массы тела выше 30 кг/м²) у 31 (29%) пациентов; хроническую сердечную недостаточность у 4 (4%), 87 (80%) и 17 (16%) – I, II и III функционального класса по NYHA соответственно. Инфаркт миокарда в анамнезе встречался у 61 (57%) пациента. Также проанализировали статус курения и уровень образования. Курили или бросили курить менее, чем за 3 месяца до операции 33 (31%) пациентов. Высшее образование получили 60 (56%) обследованных.

3.1.2 Результаты нейропсихологического обследования

Нейропсихологическое обследование проводили всем 108 пациентам, применяли комплекс шкал. Помимо стандартных тестов (MMSE, MoCA), применяли методики, направленные на оценку избранных доменов когнитивных функций (тест запоминания 5 слов, тест рисования часов, проба Шульте в таблицах 1-5). Результаты представлены в таблице 2. Полученные данные располагаются в интервале нормальных значений, и ни в одной группе не было выявлено когнитивных нарушений перед оперативным вмешательством.

Результаты обследования с помощью шкалы HADS показали, что уровень тревоги пациентов составлял 6 [3;8], а депрессии 5 [3;7], что свидетельствует об отсутствии клинически значимой тревоги или депрессии. Согласно критериям дизайна исследования, пациенты с клинически выраженной депрессией не были включены в дальнейшее обследование. Таким образом, пациенты всех трех групп были сопоставимы по результатам нейропсихологического тестирования ($p > 0,05$).

Таблица 2 - Данные нейропсихологических тестов в дооперационном периоде

| Тест | «Работающее сердце» Me [Q25;Q75] | «Искусственное кровообращение» Me [Q25;Q75] | «Нейропротекция» Me [Q25;Q75] | Значимость различий |
|--------------------------|-------------------------------------|--|----------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| MMSE | 30 [29;30] | 29 [29;30] | 30 [29;30] | $p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ |
| MoCA | 28 [28;29] | 28 [27;29] | 29 [28;30] | $p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ |
| Тест запоминания 5 слов | 4 [4;5] | 4 [4;5] | 5 [4;5] | $p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ |
| Тест рисования часов | 10 [9,5;10] | 10 [9;10] | 9 [9;10] | $p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ |
| Проба Шульте (1 таблица) | 37 [35;40] | 37 [35;39] | 35 [34;36] | $p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ |
| Проба Шульте (2 таблица) | 36 [35;39] | 36 [34;38] | 36 [34;37] | $p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ |
| Проба Шульте (3 таблица) | 33,5 [32;36] | 35 [34;37] | 35,5 [34;37] | $p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ |
| Проба Шульте (4 таблица) | 35 [34,5;38] | 36 [34;38] | 36 [35;38] | $p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$ |

Продолжение таблицы 2

| | | | | |
|--------------------------|------------|------------|------------|----------------------------------|
| Проба Шульце (5 таблица) | 36 [35;39] | 36 [33;39] | 38 [36;39] | $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ |
| HADS, подшкала тревога | 5 [3;6] | 5 [3;7] | 4 [4;5] | $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ |
| HADS, подшкала депрессия | 4[3;5] | 4[3;6] | 5 [3;7] | $p_{1,2}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$ |

Примечание - $p_{1,2}$ – сравнение между группами «Работающее сердце» и «Искусственное кровообращение», $p_{2,3}$ - сравнение между группами «Искусственное кровообращение» и «Нейропротекция»

3.1.3 Результаты нейровизуализационного обследования

При выполнении стандартного протокола МРТ головного мозга выявили у 91 (84%) пациента не резко выраженные очаги глиоза сосудистого генеза: округлые, мелкие, расположенные субкортикально, а также перивентрикулярно в виде очагов лейкоареоза (они характеризовались гиперинтенсивным сигналом в режимах T2 и FLAIR, изогипоинтенсивным в режиме T1).

С учетом того, что характеристики функциональных связей у каждого человека варьируют в зависимости от различных факторов, фМРТ пациентам, которым предстояло АКШ, проводили с целью определения базового уровня и дальнейшего сравнения с нейровизуализационными данными в послеоперационном периоде.

3.2 Результаты послеоперационного обследования пациентов

3.2.1 Результаты клинико-неврологического и нейропсихологического обследования

После операции АКШ у пациентов наблюдали клинико-нейропсихологические изменения. Ухудшение неврологического статуса было

представлено неврологическими синдромами, составлявшими основу инсульта. Снижение показателей в двух и более когнитивных тестах не менее чем на 10% от исходного уровня позволяло диагностировать ПОКД. Аффективные, психомоторные симптомы проявлялись в виде делирия раннего послеоперационного периода. Так, 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». Выявили статистически значимое различие в отношении показателя распространенности постгипоксической энцефалопатии между группами «Работающее сердце» и «Искусственное кровообращение» ($p < 0,05$), а также «Искусственное кровообращение» и «Нейропротекция» ($p < 0,05$). Данные о клинических типах постгипоксической энцефалопатии и их распространенности представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Клинические типы постгипоксической энцефалопатии

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

Во всех случаях инсульта проведение МРТ в режиме DWI позволяло подтвердить диагноз ишемического инсульта выявлением очагов острых изменений интенсивности сигнала. Инсульт определили у 1 (2%) пациента из группы «Ис-

кусственное кровообращение» и ни у одного из группы «Работающее сердце» ($p>0,05$). Единственный случай делирия среди всех обследованных наблюдали в раннем послеоперационном периоде у пациента из группы «Искусственное кровообращение». Он носил характер гиперреактивного делирия и сопутствовал развитию острого нарушения мозгового кровообращения.

При исследовании когнитивных функций выявили изменения процессов высшей нервной деятельности по сравнению с дооперационным уровнем. Динамика показателей нейропсихологического тестирования и показателей шкалы HADS представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Изменение показателей нейропсихологического тестирования

| Тест | «Работающее сердце» Me [Q25;Q75] | | «Искусственное кровообращение» Me [Q25;Q75] | | «Нейропротекция» Me [Q25;Q75] | | Значимость различий |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------|--|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|
| | до операции | после операции | до операции | после операции | до операции | после операции | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| MMSE | 30 [29;30] | 29,5 [29;30] | 29 [29;30] | 29 [28;30] | 30 [29;30] | 29 [28;29] | $p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}>0,05$ |
| | $p>0,05$ | | $p>0,05$ | | $p>0,05$ | | |
| MoCA | 28 [28;29] | 27 [27;28] | 28 [27;29] | 26 [24;28] | 29 [28;30] | 28 [26;29] | $p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}>0,05$ |
| | $p=0,05$ | | $p<0,05$ | | $p<0,05$ | | |
| Тест запоминания 5 слов | 4 [4;5] | 4 [3;5] | 4 [4;5] | 3 [3;4] | 5 [4;5] | 4 [3;4] | $p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}>0,05$ |
| | $p>0,05$ | | $p<0,05$ | | $p<0,05$ | | |
| Тест рисования часов | 10 [9,5;10] | 9 [9;10] | 10 [9;10] | 9 [7;10] | 9 [9;10] | 9 [9;10] | $p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$ |
| | $p>0,05$ | | $p<0,05$ | | $p>0,05$ | | |
| Проба Шульце (1 таблица) | 37 [35;40] | 42 [39;44] | 37 [35;39] | 39 [38;44] | 35 [34;36] | 41 [39;44] | $p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}>0,05$ |
| | $p<0,05$ | | $p<0,05$ | | $p<0,05$ | | |

Продолжение таблицы 4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|----------------------------------|
| Проба Шульте (2 таблица) | 36 [35;39] | 39 [38;44,5] | 36 [34;38] | 39 [37;47] | 36 [34;37] | 42 [39;48] | $p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}>0,05$ |
| | $p>0,05$ | | $p<0,05$ | | $p<0,05$ | | |
| Проба Шульте (3 таблица) | 33,5 [32;36] | 37,5 [36;40] | 35 [34;37] | 39 [36;49] | 35,5 [34;37] | 43 [39;48] | $p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}>0,05$ |
| | $p>0,05$ | | $p<0,05$ | | $p<0,05$ | | |
| Проба Шульте (4 таблица) | 35 [34,5;38] | 38 [36;39] | 36 [34;38] | 39 [36;47] | 36 [35;38] | 45 [42;49] | $p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$ |
| | $p>0,05$ | | $p<0,05$ | | $p<0,05$ | | |
| Проба Шульте (5 таблица) | 36 [35;39] | 36 [33;39] | 36 [33;39] | 41 [36;49] | 38 [36;39] | 45 [42;52] | $p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$ |
| | $p>0,05$ | | $p<0,05$ | | $p<0,05$ | | |
| HADS, подшкала тревога | 5 [3;6] | 6 [4;8] | 5 [3;7] | 8[5;10] | 4 [4;5] | 6[5;9] | $p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ |
| | $p>0,05$ | | $p<0,05$ | | $p>0,05$ | | |
| HADS, подшкала депрессия | 4[3;5] | 5[4;7] | 4[3;6] | 4[3;7] | 5 [3;7] | 6[5;8] | $p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ |
| | $p>0,05$ | | $p>0,05$ | | $p>0,05$ | | |

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

ПОКД диагностировали у 2 (7%) пациентов группы «Работающее сердце» - ее уровень ниже, чем в группе «Искусственное кровообращение» - 19 (37%) пациентов ($p=0,008$). Выявили статистически значимое различие при сравнении частоты ПОКД у пациентов групп «Работающее сердце» и «Нейропротекция» - $p<0,05$. Удалось показать статистически значимое различие после- и дооперационного показателей нейропсихологических тестов в группах «Искусственное кровообращение» и «Нейропротекция»: MoCA, тест запоминания 5 слов, проба Шульте в 1,2,3,4 и 5 таблицах. Обращает на себя внимание повышение уровня тревожности

в послеоперационном периоде по сравнению с базовым уровнем у пациентов группы «Искусственное кровообращение». У остальных пациентов значения шкалы HADS не превышали нормальные величины. Таким образом, комплекс нейропсихологических тестов и шкал позволил всесторонне и оптимально оценить когнитивные функции в разных доменах.

3.2.2 Результаты нейровизуализационного обследования

В группе «Искусственное кровообращение» единственный инсульт развился в каротидном бассейне, в зоне васкуляризации левой средней мозговой артерии. Приводим описание этого клинического случая (рисунок 1).

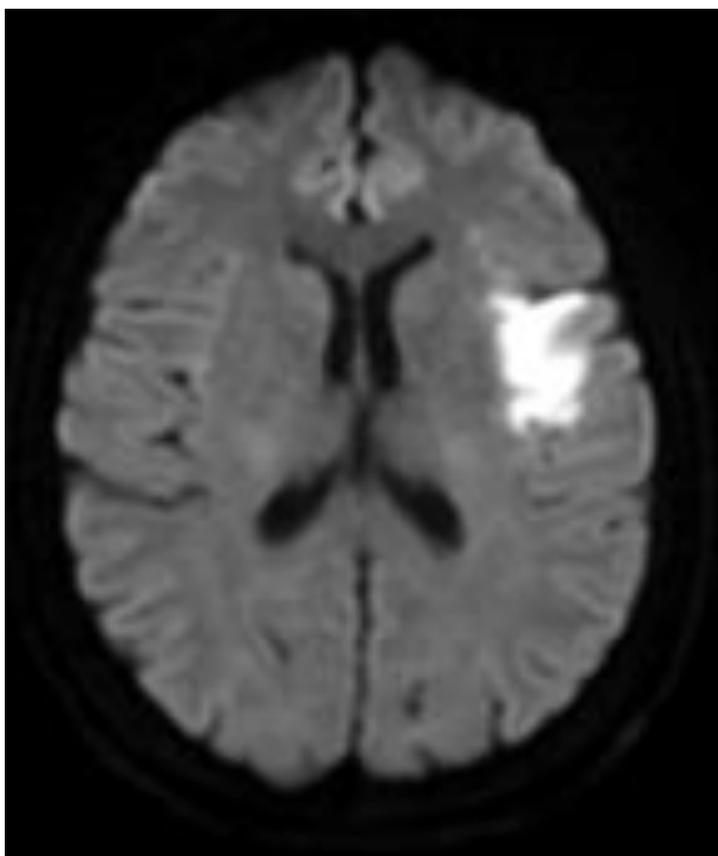


Рисунок 1 – Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента Н. после АКШ (история болезни 3524/A19)

Пациентка Н. (история болезни 3524/A19) 72 лет, поступила в стационар для планового АКШ. ИБС диагностирована 9 лет назад. В анамнезе отметили

ХСН III функционального класса по NYHA и сахарный диабет 2 типа. ИМТ составил $31,2 \text{ кг/м}^2$, что соответствует ожирению. До операции результат нейропсихологического тестирования соответствовал норме: MoCA 27 баллов, MMSE 29 баллов, тест рисования часов 9 баллов, запоминания пяти слов 9 баллов, проба Шульте – среднее значение 46 секунд, HADS подшкала тревога 5 баллов, депрессия 6 баллов. В неврологическом статусе отметили симптомы орального автоматизма, патологические кистевые знаки с обеих сторон, легкую правостороннюю пирамидную недостаточность. АКШ было проведено с применением АИК при стабильных показателях гемодинамики. Длительность пережатия аорты составила 101 минуту, АИК применялся 125 минут. В послеоперационном периоде при нейропсихологическом тестировании было выявлено ухудшение показателей когнитивной функции по сравнению с дооперационным уровнем и появление признаков депрессии: MoCA 24 балла, MMSE 25 баллов, тест рисования часов 7 баллов, запоминания пяти слов 7 баллов, проба Шульте – среднее значение 59 секунд, HADS подшкала тревога 8 баллов, депрессия 9 баллов. На основании данных тестирования установили ПОКД. В неврологическом статусе определили правосторонний гемипарез и гемигипестезию. На изображениях в режиме DWI при МРТ определили очаг острой ишемии в зоне васкуляризации левой средней мозговой артерии. Это наблюдение демонстрирует развитие острого нарушения мозгового кровообращения в послеоперационном периоде, а также ПОКД и депрессивного расстройства у пациентки с наличием нескольких факторов риска: сахарный диабет 2 типа, ожирение, длительность пережатия аорты 101 минута, работы АИЕЪК 102 минуты.

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. Изменение неврологического статуса в сравнении с дооперационным уровнем включало в себя усиление симптомов орального автоматизма, нерезкую уступчивость в кистях, большую выраженность

патологических кистевых знаков в рамках пирамидной недостаточности, возросшие неловкость, интенционный тремор в координаторных пробах и неустойчивость в пробе Ромберга. 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 (рисунок 2).

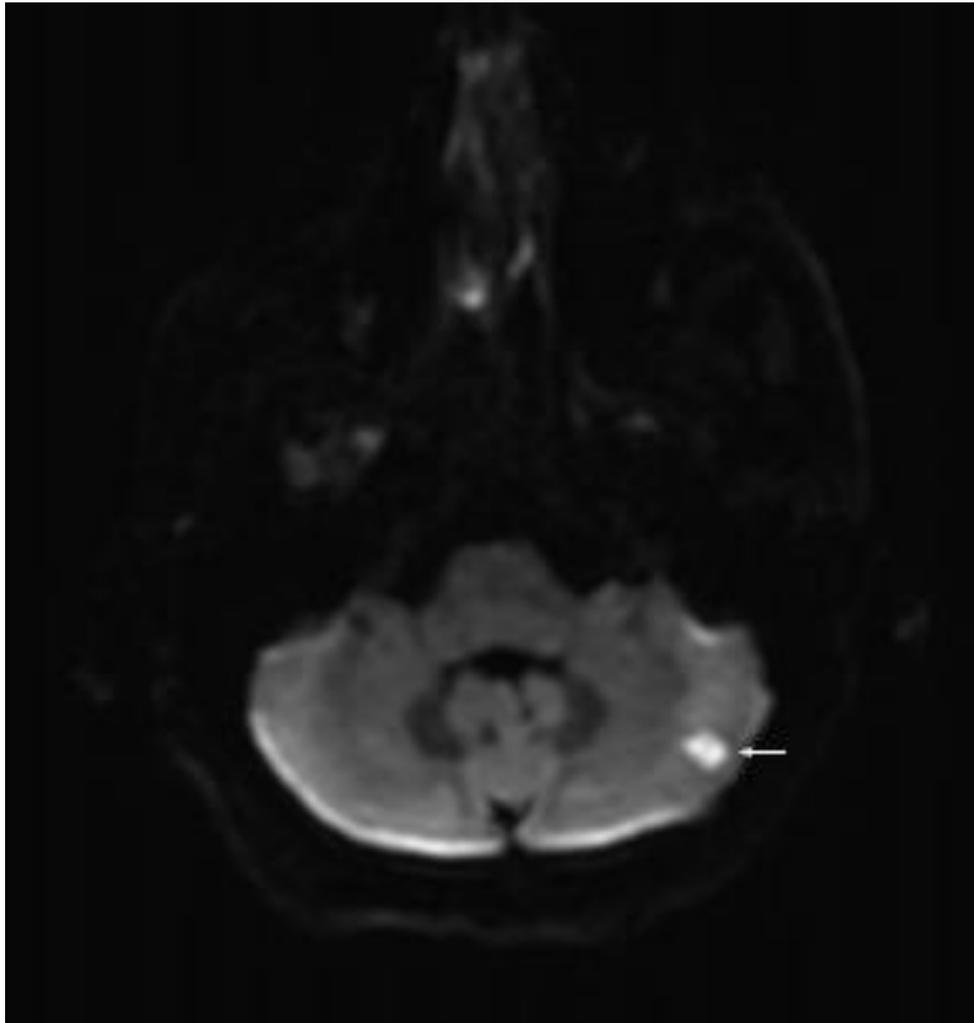


Рисунок 2 – Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента К. после АКШ (история болезни 12373/A19)

Пациент К. (история болезни 12373/A19) 58 лет, ИБС диагностирована 8 лет назад. Анамнез отягощен ХСН III функционального класса по NYHA, ИМТ 30,8 кг/м², приверженностью к курению в течение 6 лет. До операции: MoCA 28 баллов, MMSE 30 баллов, тест рисования часов 9 баллов, запоминания пяти слов 9

баллов, проба Шульте – среднее значение 42 с, HADS подшкала тревога 4 балла, депрессия 3 балла. Эти данные соответствовали нормальным значениям. В неврологическом статусе отметили негрубые положительные симптомы орального автоматизма и правосторонние кистевые патологические знаки. В периоперационном периоде терапия нейропептидом метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином не сопровождалась нежелательными явлениями. АКШ проведено с применением АИК и в условиях стабильной гемодинамики. Длительность пережатия аорты 89 минут, применения АИК 105 минут. После операции выявили снижение результатов по сравнению с дооперационным уровнем: MoCA 25 балла, MMSE 26 баллов, тест рисования часов 7 баллов, запоминания пяти слов 8 баллов, проба Шульте – среднее значение 62 с, HADS подшкала тревога 7 баллов, депрессия 7 баллов. Диагностировали ПОКД. В неврологическом статусе отметили усиление выраженности симптомов орального автоматизма и патологических кистевых знаков. На изображениях в режиме DWI при МРТ обнаружили очаг острой ишемии в левом полушарии мозжечка. Данный случай демонстрирует клинико-нейровизуализационную диссоциацию – при наличии очага ишемии грубые неврологические синдромы выявлены не были, несмотря на наличие у пациента нескольких факторов риска – ХСН, ожирения, приверженности к курению. Можно утверждать, что применение нейропептида с целью нейропротекции оказало успешное защитное действие на головной мозг.

Данные фМРТ послеоперационного периода сопоставили с дооперационным уровнем. Так, у пациентов из группы «Работающее сердце» выявили ослабление отрицательной функциональной связи медиальной префронтальной коры с сенсорно-двигательной областью (комплекс постцентральной и предцентральной извилин) правого полушария ($p > 0,05$), в соответствии с таблицей 5, рисунком 3 и рисунком 4.

Таблица 5 – 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 |
|--|--|---|--------|
| 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 |
| 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 |

Примечание – здесь и далее: ↓ - уменьшение интенсивности связи по сравнению с нормой; ↑- увеличение интенсивности связи по сравнению с нормой



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

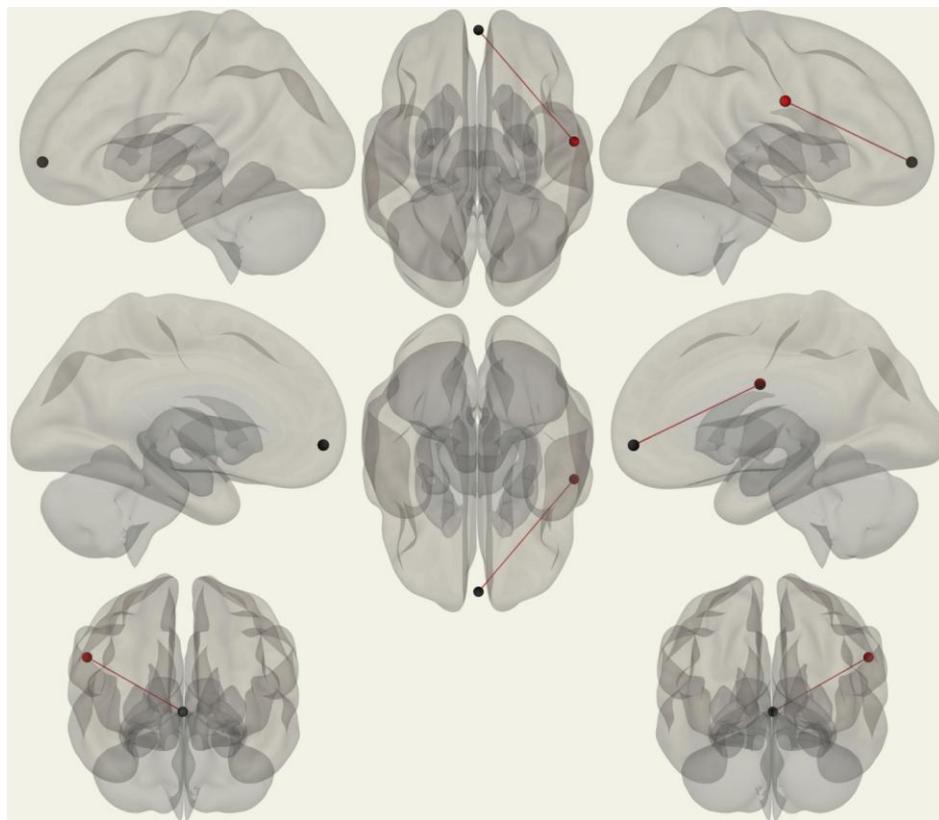


Рисунок 4 - Изменения функциональных связей головного мозга у пациентов группы «Работающее сердце». Трехмерная реконструкция

В послеоперационном периоде 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 ($p < 0,05$), в соответствии с таблицей 6, рисунком 5 и рисунком 6. Положительные связи медиальной префронтальной коры картированы красным цветом, а отрицательные – синим.

Таблица 6 – 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 | $p > 0,05$ |

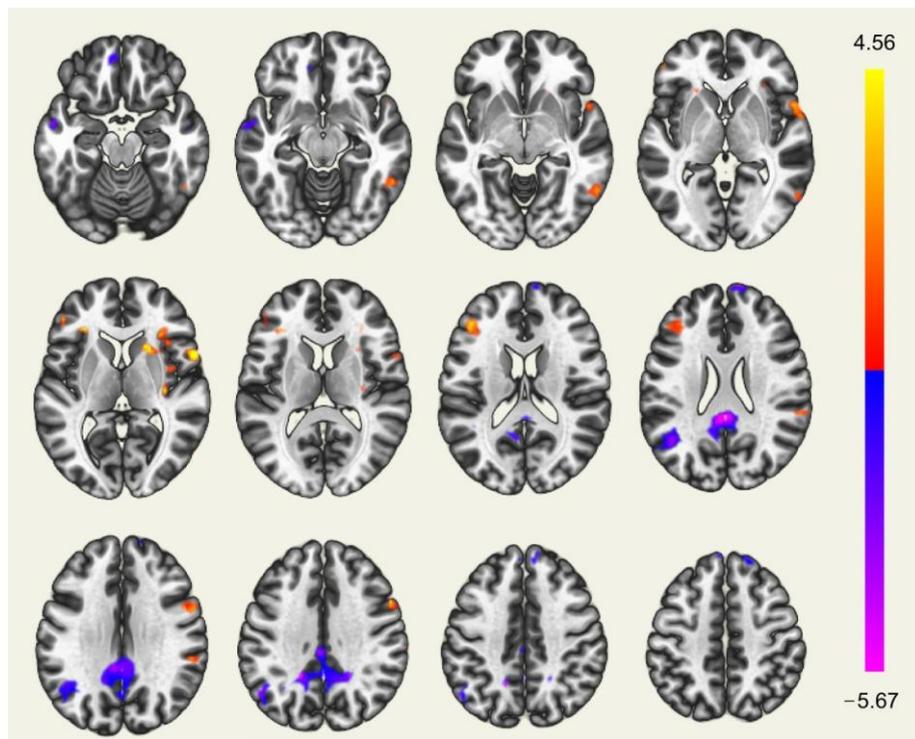


Рисунок 5 - Функциональные связи головного мозга у пациентов группы «Искусственное кровообращение». Совмещение с анатомическим атласом ГОЛОВНОГО МОЗГА

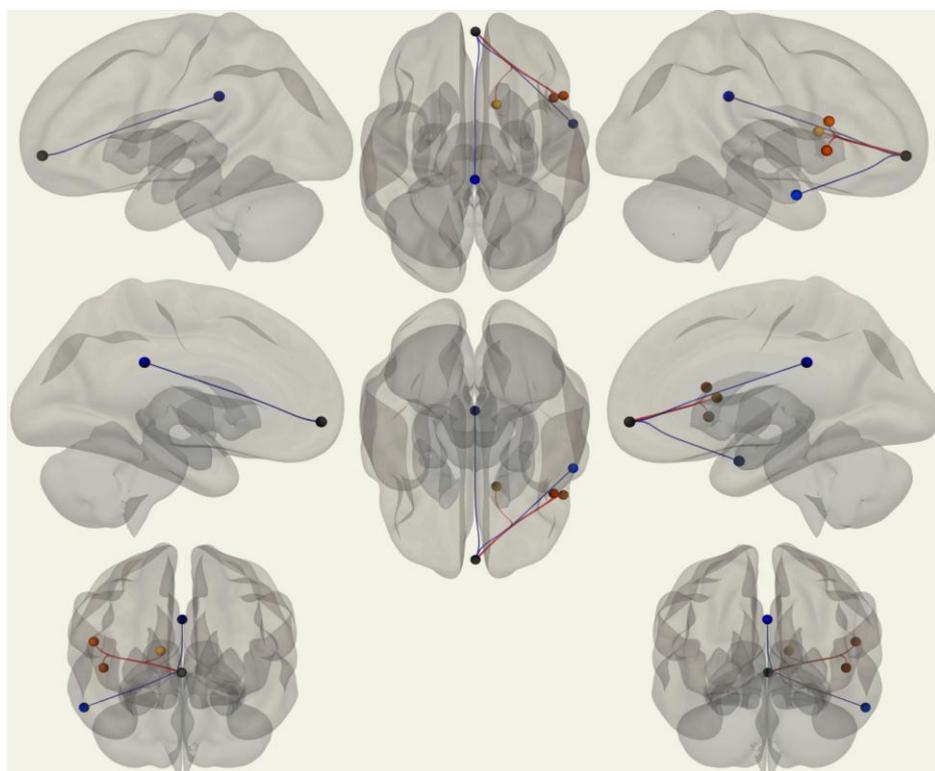


Рисунок 6 - Изменения функциональных связей головного мозга у пациентов группы «Искусственное кровообращение». Трехмерная реконструкция

В послеоперационном периоде у пациентов группы «Нейропротекция» 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 извилины, 2) усиление положительной функциональной связи с правым миндалевидным телом ($p < 0,05$), в соответствии с таблицей 7, рисунком 7 и рисунком 8.

Таблица 7 – 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 |
|--|--|---|------------|
| 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↓ | $p>0,05$ |
| 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 | $p>0,05$ |

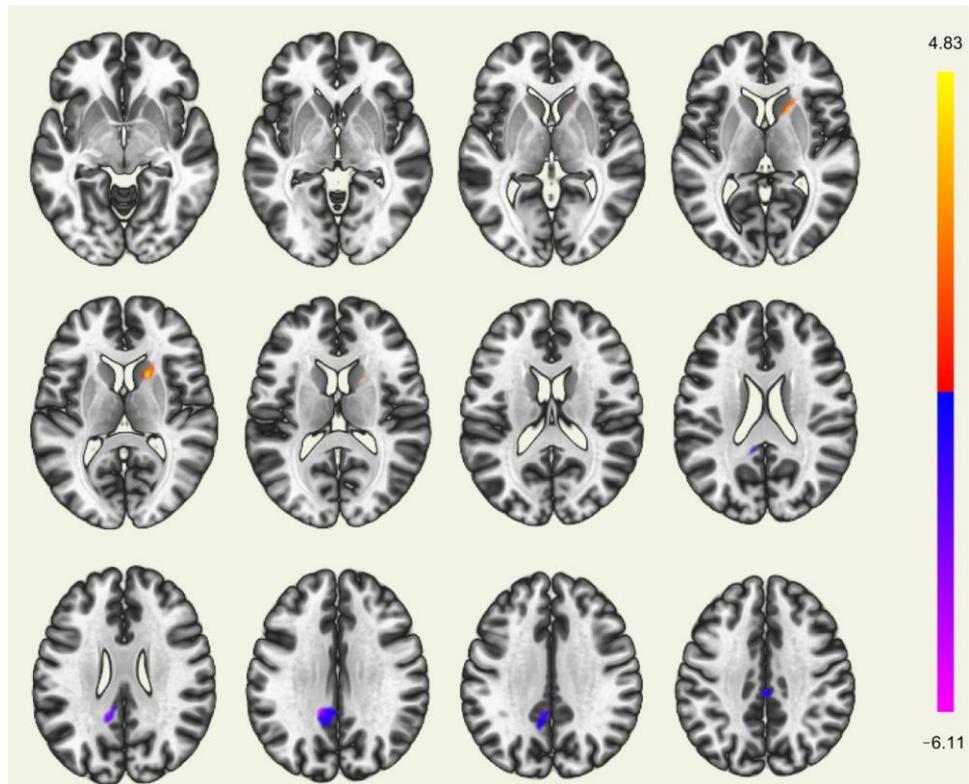


Рисунок 7 - Функциональные связи головного мозга у пациентов группы «Нейропротекция». Совмещение с анатомическим атласом головного мозга

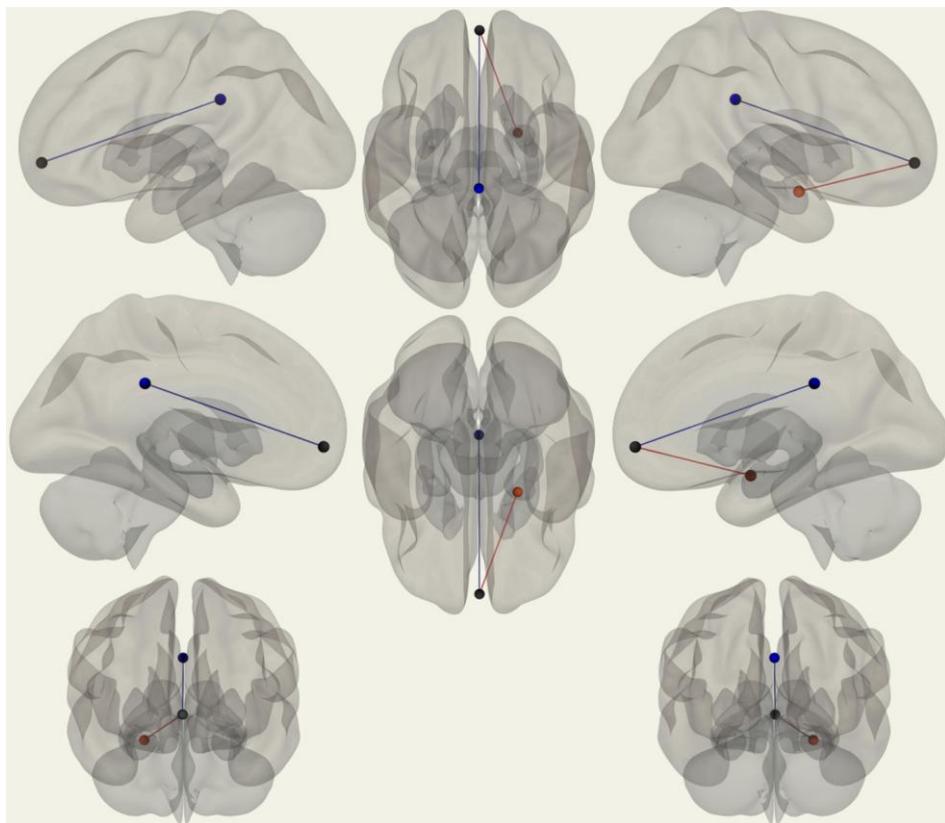


Рисунок 8 - Изменения функциональных связей головного мозга у пациентов группы «Нейропротекция». Трехмерная реконструкция

3.3 Факторы, способствующие возникновению церебральных осложнений

С целью выявления факторов, которые способствуют развитию церебральных осложнений, проанализировали влияние разнообразных показателей среди пациентов группы «Искусственное кровообращение». Полученные результаты отражены в таблице 8.

Таблица 8 - 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* |

Нами показано, что постгипоксическая энцефалопатия чаще развивается у пациентов старше 67 лет, женского пола, с ожирением, имеющих вредные привычки в виде курения, чей результат когнитивного тестирования до операции по МоСА ниже или равен 26 баллов, а также чаще при удлинении периодов операции пережатия аорты выше 94 минут или работы АИК более 102 минут. Следова-

тельно, эти факторы можно рассматривать в качестве факторов риска развития неврологических осложнений при АКШ.

Интересно, что в отношении некоторых потенциальных факторов риска, таких, как высокий класс стенокардии напряжения, инфаркта миокарда в анамнезе, нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия) статистически значимой связи с развитием неврологических осложнений найти не удалось ($p > 0,05$).

Следует отметить особенность технических моментов операции у обследованных пациентов. Продолжительность АКШ составляла 110-315 минут, длительность пережатия аорты 26-130 минут, а работы АИК 37-189 минут. Нами установлено, что постгипоксическая энцефалопатия развивается чаще при длительности работы АИК выше 102 минут: ОШ 2,6 (95% ДИ: 2,01-125,6; $p = 0,032$), а также при длительности пережатия аорты дольше 94 минут: ОШ 3,3 (95% ДИ: 1,7-13,36; $p = 0,009$).

3.4 Безопасность и эффективность нейропротекторной терапии

Безопасность и эффективность применения пептидного нейротрофического препарата метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина с целью нейропротекции оценивали при сравнении результатов обследования пациентов всех трех групп (сравнительные данные представлены в таблице 9). Так, ПОКД в группе «Нейропротекция» наблюдали у 3 (10%) пациентов – реже, чем в группе «Искусственное кровообращение» - у 19 (37%) пациентов ($p = 0,044$). Следует отметить, что в послеоперационном периоде когнитивные функции пациентов «Нейропротекция» и «Работающее сердце» в тестах MMSE, MoCA, запоминания 5 слов, пробы Шульце (1-3 таблицы) оказались сопоставимы ($p > 0,05$). «Немые» очаги на МРТ определялись в меньшем количестве случаев при добавлении к терапии пептида, нежели при оперативном лечении с использованием АИК без пептида (один против шести, $p = 0,04$). Делирий же диагностировали именно у пациента из группы «Искусственное кровообращение». Применение пептидного

нейротрофического препарата метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин у пациентов в периоперационном периоде не сопровождалось нежелательными и/или побочными явлениями, переносилось хорошо.

Таблица 9 – Сравнительные данные результатов обследования пациентов после аортокоронарного шунтирования

| Признак | «Работающее сердце» | «Искусственное кровообращение» | «Нейропротекция» | Значимость различий |
|---|---------------------|--------------------------------|------------------------------|---|
| ПОКД | 2 (7%) | 19 (37%) | 3 (10%) | $p_{1,2}=0,008$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}=0,04$ |
| Количество «немых» очагов ишемии | 0 | 6 | 1 | $p<0,05$ |
| Количество дестабилизированных функциональных связей в СПРРГМ | 0 | 5 | 1 | $p<0,05$ |
| Степень ослабления функциональной связи с задним отделом поясной извилины | - | -3,2 (норма 12,6-16,2) | -0,8 (норма 12,6-16,2) | $p<0,05$ |
| Наличие компенсаторной активации функциональной связи | не обнаружено | не обнаружено | с правым миндалевидным телом | $p<0,05$ |

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Данные клинико-неврологического и нейропсихологического обследования пациентов в периоперационном периоде

В исследовании приняли участие пациенты, клинико-неврологическое обследование которых выявило признаки цереброваскулярных заболеваний, однако выраженность которых была негрубой. Из комплекса состояний, способных снижать резервные запасы нервной системы, чаще всего отметили наличие артериальной гипертензии (у 100% пациентов), хронической сердечной недостаточности (II функционального класса по NYHA – у 86%, III функционального класса по NYHA – 14%), инфаркта миокарда в анамнезе (у 61%). Внушительной оказалась доля курящих пациентов – 31%.

Нейропсихологическое обследование, проведенное всем пациентам до операции с помощью комплекса шкал и тестов, позволило сделать вывод об отсутствии у них значимых когнитивных нарушений.

В послеоперационном периоде нейропсихологическое тестирование обнаружило наличие ПОКД у большей части пациентов - у 24 человек (54%), в том числе у 2 (7%) из группы «Работающее сердце», у 19 (37%) - «Искусственное кровообращение», также у 3 (10%) обследованных из группы «Нейропротекция». Именно среди пациентов второй группы, оперированных по стандартной методике с применением АИК, обнаружили самый высокий показатель ПОКД. При анализе данных этой группы наблюдали снижение показателей практически во всех тестах, однако наиболее выраженное и заметное в некоторых: MoCA, тест запоминания 5 слов, тест рисования часов, проба Шульце (2, 3, 5 таблицы). Следовательно, после АКШ у пациентов наблюдается снижение эффективности механизмов для осуществления процессов памяти и отсроченного воспроизведения (что демонстрирует тест запоминания 5 слов), зрительно-конструктивной деятельности и целенаправленной исполнительной функции (тест рисования часов), сосредоточения, работоспособности и поддержания внимания (таблицы в пробе Шуль-

те). А снижение по результатам MoCA теста можно рассматривать как комплексное отражение изменений в различных доменах когнитивных функций. Обращает на себя внимание то, что обнаружено статистически значимое различие распространенности ПОКД между группами «Работающее сердце» и «Искусственное кровообращение» ($p < 0,05$). Это можно объяснить присутствием факторов, способствующих нарушениям функционального состояния у пациентов, оперированных в условиях АИК, и отсутствию этих факторов при выполнении вмешательства на работающем сердце. Позитивным результатом можно считать отсутствие аналогичного различия между пациентами групп «Работающее сердце» и «Нейропротекция». Это означает, что присутствие неблагоприятно воздействующих факторов, связанных с применением АИК, может быть скомпенсировано применением средства с целью фармакологической профилактики и нейропротекции – пептидного препарата метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина, обладающего антигипоксическим и нейрометаболическим свойствами. Сведения о высокой распространенности когнитивных нарушений у пациентов, перенесших АКШ, находят отражение также и в исследованиях других авторов. Так, распространенность ее отмечается у 30-80% пациентов в послеоперационном периоде (Kotekar N. et al., 2018). Данные о более высокой распространенности ПОКД у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения по сравнению с оперированными с применением техники АКШ на работающем сердце, получают отражение и в результатах других работ. Несмотря на относительную мягкость неврологических нарушений, которые входят в понятие ПОКД, авторы отмечают угрозу дальнейшего ухудшения исполнительных функций, повышенный риск деменции, возможность нарушения социализации и качества жизни (Apostolakis E. et al., 2017; Труханова И.Г. с соавт., 2019).

Диагноз инсульта в послеоперационном периоде ставили на основании выявления неврологического дефицита, успешно подтверждали данными МРТ, инсульт являлся ишемическим.

Итак, постгипоксическая энцефалопатия чаще всего развивалась у пациентов, перенесших АКШ с применением АИК. Наименьшую распространенность

различных клинических типов постгипоксической энцефалопатии определили у пациентов, оперированных на работающем сердце. Эти данные согласуются с результатом крупного метанализа одиннадцати исследований, которые проводились в последние годы и были направлены на оценку влияния АИК на неврологические нарушения в послеоперационном периоде (Wang J. et al., 2015). Так, метанализ продемонстрировал, что в большинстве случаев у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, неврологические осложнения встречаются чаще, чем у пациентов, оперированных на работающем сердце – зачастую вдвое – и отличаются большей тяжестью. Был сформулирован вывод о возможном повреждающем действии АИК, основывающемся на микроэмболии, индуцировании системного воспалительного ответа, непультсирующем характере кровотока, необходимости канюляции аорты в пораженных атеросклерозом локализациях. Кроме этого, другой анализ нескольких работ в данной области выявил, что среди пациентов, оперированных в условиях работающего сердца, показатели летальности и длительности пребывания в лечебном учреждении отличались меньшими значениями, чем в случаях применения АИК (Zhu, Z.G. et. al., 2017).

Таким образом, данные настоящего исследования, получающие подтверждение и в работах других авторов, позволяют рассматривать технику АКШ на работающем сердце методикой выбора для пациентов высокого риска осложнений, рекомендовать снижать длительность применения АИК, дополнять терапию пациента мерами фармакологической нейропротекции.

4.2 Морфологические и функциональные методы нейровизуализации в диагностике постгипоксической энцефалопатии

Проведение МРТ в структурных режимах показало, что выявление зоны острой ишемии не всегда сопровождается очаговой неврологической симптоматикой. Такие очаги определили в 6 из 7 очагов ишемии у пациентов группы «Искусственное кровообращение». Среди пациентов группы «Нейропротекция» также обнаружили «немые» очаги – 1 случай. Подобные сведения о частом несоответствии характеристик очагов свежей ишемии и выраженности клинических проявлений согласуются с данными других авторов. По данным исследований, инсульт после кардиохирургического вмешательства с применением АИК встречается до двух раз чаще, чем после применения методики операции на работающем сердце, зачастую отличаясь большей тяжестью клинических проявлений. Чаще всего он является ишемическим, а лидирующим его этиологическим фактором считается микроэмболия (Филимонова П.А. с соавт., 2017; Dominici C. et al., 2019). Выявление «немых» очагов, даже небольших по размеру (до 1 см) согласно распространенному мнению, не следует игнорировать, поскольку их наличие, хоть и не сопровождающееся очаговой неврологической симптоматикой, может быть связано с ускорением когнитивного снижения в дальнейшем (Алексеевич Г.Ю. с соавт., 2015). В нашем исследовании у всех пациентов с выявленными «немыми» очагами диагностировали ПОКД. Таким образом, наличие клинико-нейровизуализационной диссоциации, то есть выявление свежих очагов ишемии при отсутствии очаговой неврологической симптоматики, позволяет говорить о том, что МРТ помогает на раннем этапе надежно продемонстрировать наличие повреждения головного мозга, и, возможно, выявленные «немые» очаги могут служить прогностическим признаком, определяя прогрессирующее развитие когнитивной дисфункции в ближайшем будущем. Безусловно, отдаленное наблюдение за пациентами, включающее исследование когнитивного статуса, является важной перспективой дальнейшей работы.

В настоящей работе мы впервые провели исследование функционального состояния головного мозга до и после аортокоронарного шунтирования с помощью фМРТ. Это позволило определить состояние функциональных связей между зонами, ответственными за обеспечение когнитивных функций. Также мы успешно проанализировали влияние на них как методики оперативного вмешательства и, соответственно, уровня периоперационного стресса, так и мер нейропротекции с применением нейропептида метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина. Исследование функциональных связей отражает состояние функционального коннектома головного мозга – совокупности связей между нейронами, осуществляемых с помощью распространения импульсов. Такой процесс рассматривается исследователями в настоящее время как фундамент для формирования сознания, типа восприятия и мышления, когнитивных функций. При успешном изучении ненормальной картины нейрональных связей – коннектопатии – становятся более ясными механизмы основных изменений на молекулярном уровне: изменение удельного веса существующих связей, их рекомбинация, переподключение, регенерация. Они открывают перспективы ранней диагностики, успешного лечения, а также и профилактических мероприятий (Сеунг С., 2015).

ФМРТ у пациентов настоящего исследования выявила дестабилизацию связей медиальной префронтальной коры с другими зонами головного мозга. Медиальной префронтальной коре отводят важную роль в обеспечении когнитивных функций - расположении действий в правильном порядке для достижения цели, формировании задач, разработки планов. Она является ключевым звеном сети пассивного режима работы головного мозга (СПРРГМ). Эта сеть также в себя включает переднюю и заднюю поясную кору, нижневисочную извилину и верхнюю теменную долю, медиальную лобную кору, а также гиппокамп, энториальную и парагиппокампальную кору. СПРРГМ участвует в координации глобальных механизмов памяти, внимания, эмоций, мотивации, в формировании сознания, спонтанных мыслей. Данная сеть характеризуется высоким уровнем плотности дендритов и организации белого вещества, выраженной метаболической активностью и потребностью в энергоснабжении, отличается стабильностью и за-

нимает одну из главенствующих позиций в иерархии функциональных сетей головного мозга (Browndyke J.N. et al., 2017).

Обращает на себя внимание то, что дестабилизация функциональной connectivity в структурах СПРРГМ выражена в разной степени у пациентов, перенесших АКШ в отличающихся условиях. Так, наиболее грубо она оказалась reорганизованной у пациентов группы «Искусственное кровообращение». В основном происходило угасание функциональных связей медиальной префронтальной коры с образованиями, ответственными за важные когнитивные домены: с задним отделом поясной извилины (обеспечивает контроль эмоциональной памяти и «когнитивную гибкость» при переключении внимания с одного объекта на другой, планировании, осуществлении выбора), височной извилиной (участвует в координации процессов восприятия речи, зрительной и вербальной памяти, эмоций), лобной областью (осуществляет главные исполнительные функции в условиях многозадачности, целенаправленность действий), островковой корой (необходима для эмоционального сопровождения обработки внешних стимулов, обеспечения мотивации и работоспособности). Указанные изменения позволяют успешно провести клиничко-нейровизуализационное сопоставление. Так, у пациентов группы «Искусственное кровообращение», на основании результатов нейропсихологического тестирования, выявили нарушения когнитивных функций в аналогичных доменах - процессов памяти и отсроченного воспроизведения, поддержания постоянства внимания и работоспособности, обеспечения зрительно-конструктивной деятельности.

Функциональные связи у пациентов группы «Работающее сердце» оказались негрубо дестабилизированными вне СПРРГМ и продемонстрировали сравнительную устойчивость: было выявлено ослабление отрицательной функциональной медиальной префронтальной коры с сенсорно-двигательной областью (комплекс постцентральной и предцентральной извилин) правого полушария ($p > 0,05$). Сенсорно-двигательная область (комплекс постцентральной и предцентральной извилин) не является компонентом СПРРГМ и не рассматривается в настоящее время как важный участник обеспечения когнитивных функций. Вероят-

но, найденное изменение функциональной коннективности отражает неспецифическое и нерезкое изменение оптимальной обработки входящих сенсорных стимулов по сравнению с базовым дооперационным уровнем. При клинико-нейропсихологическом обследовании у пациентов данной группы также не было выявлено грубых когнитивных нарушений, а ПОКД определена лишь у 7% обследованных.

У пациентов группы «Нейропротекция» определили повреждения функционального коннектома в незначительной степени как по количеству пораженных связей, так и по выраженности деструкции. Так, выявили ослабление положительной функциональной связи медиальной префронтальной коры с задним отделом поясной извилины – изменение, аналогичное найденному в группе «Искусственное кровообращение». При оценке отмеченного на цветовой шкале показателя T-value, отражающего уровень интенсивности функциональной связи, оказалось, что у пациентов группы «Нейропротекция» ослабление вышеупомянутой связи менее выраженное, чем у пациентов группы «Искусственное кровообращение» (-0,8 против -3,2 соответственно, $p < 0,05$). В дополнение следует обратить внимание, что количество угнетенных функциональных связей в группе «Нейропротекция» меньше, чем в группе «Искусственное кровообращение» - одна против пяти, соответственно. Таким образом, анализ цветного картирования связей между отделами головного мозга, показывает, что у пациентов, получавших пептид с целью нейропротекции, изменения функционального коннектома выражены в значимо меньшей степени, чем у пациентов, которые получили стандартное лечение без назначения пептида. Интересным является факт усиления положительной функциональной связи с правым миндалевидным телом. Миндалевидное тело участвует в обеспечении когнитивных процессов, осуществляя посредническую деятельность между эмоциями и автоматическими реакциями. По данным других авторов, ослабление связи между основными функциональными сетями и миндалевидным телом наблюдается при замедлении когнитивных процессов (Буккиева Т.А. с соавт., 2019). Следовательно, усиление функциональной связи медиальной префронтальной коры с данным образованием можно рассматривать как позитив-

ную компенсаторную реакцию и как показатель существующего в головном мозге резерва для возмещения пострадавших когнитивных функций. Таким образом, усиление положительной функциональной связи с правым миндалевидным телом, выявленное у пациентов после курса лечения пептидом метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, по данным фМРТ можно расценивать в качестве положительного прогностического маркера, указывающего на существование резерва для восстановления пострадавших когнитивных функций, который активируется под влиянием нейропротективной терапии. Эти компенсаторные возможности были подтверждены при нейропсихологическом тестировании пациентов группы «Нейропротекция», результаты которого коррелировали с данными фМРТ – ПОКД развивалась значительно реже, чем у пациентов группы «Искусственное кровообращение», и на сопоставимом уровне с пациентами группы «Работающее сердце» ($p > 0,05$).

Работ, посвященных изучению функционального коннектома у пациентов после кардиохирургических операций, найдено не было. Исследования нейросетей покоя в целом немногочисленны, и из-за новизны технологии они зачастую направлены на накопление сведений и осуществление клинико-нейровизуализационных сопоставлений. Наше исследование с использованием нейропсихологического тестирования и фМРТ, а также последующих клинико-нейровизуализационных сопоставлений позволило получить новые интересные сведения о функционировании головного мозга у пациентов после кардиохирургических операций – АКШ, которые неизбежно приводят к изменениям процессов высшей нервной деятельности. Так, у обследованных пациентов с умеренными когнитивными нарушениями мы определили ослабление функциональных связей в разных сетях, но значимо выраженные в СПРРГМ. Отдельное значение имеют выявленные у наших пациентов изменения в медиальной префронтальной коре и задней поясной извилине. Как и другие авторы, мы рассматриваем угасание функциональных связей как следствие действия дестабилизирующих факторов, а усиление их в некоторых случаях – как компенсаторный механизм. Полученные нами результаты демонстрируют новые возможности диагностики когнитивной

дисфункции методом фМРТ, который отражает изменения функционального коннектома, как результат воздействия гипоксии при операциях с использованием АИК. Наши исследования подтверждают существующее мнение о том, что диагностика когнитивных нарушений методом фМРТ перспективна, так как позволяет получить более объективные диагностические признаки, чем традиционно используемый метод нейропсихологического тестирования, который во многом зависит от индивидуальных особенностей исследователя, от человеческого фактора (Лебедева Н.Н. с соавт., 2017, Salavert J. et al., 2018).

В целом при оценке когнитивных функций и сопутствующих им особенностей функционального коннектома авторы чаще отмечают изменения именно в СПРРГМ. Они выделяют ее стабильность при сравнении с другими сетями покоя и интегративную роль в обеспечении когнитивных функций (Тарумов Д.А. с соавт., 2018).

В работах, посвященных изучению коннектома у пациентов с когнитивными нарушениями вследствие хронической ишемии мозга, получены объективные данные о реорганизации связей внутри сетей покоя, которая коррелировала с тяжестью нарушений. При назначении таким пациентам лекарственных веществ, направленных на улучшение когнитивного профиля и замене одного на другой, фМРТ выявляла изменения разной степени выраженности. Таким образом, фМРТ может быть использована для оценки степени повреждения и индивидуального подбора средства с целью эффективной нейропротекции (Пирадов М.А. с соавт., 2015). Наше исследование не только подтвердило диагностическую значимость исследования коннектома методом фМРТ для уточнения степени дисфункции головного мозга, но и продемонстрировало прогностические возможности этого метода, так как позволяет выявить объективные признаки наличия или отсутствия резервных возможностей мозга, необходимых для компенсации пострадавших в результате ишемии когнитивных функций.

Проведение МРТ и фМРТ головного мозга в настоящее время не входит в рутинный стандарт обследования пациентов (без четких показаний) до или после кардиохирургического вмешательства. Однако ценность получаемых данных сви-

детельствует об исключительных преимуществах этих методов не только для выявления ранних нейровизуализационных признаков повреждения центральной нервной системы и дестабилизации функциональных связей головного мозга, но и для определения прогноза в отношении развития когнитивной дисфункции. Это важно как для планирования своевременной профилактики осложнений, так и для проведения полноценной нейропротекции.

4.3 Роль потенциально неблагоприятно воздействующих факторов

Профилактика церебральных осложнений после проведения операции АКШ требует уточнения механизма повреждения, которое, безусловно, основывается на уточнении неблагоприятно воздействующих факторов.

Мы провели анализ этиологических и патогенетических факторов, потенциально способных приводить к церебральным осложнениям, и продемонстрировали особую роль возраста старше 67 лет, женского пола, относительно низкого исходного состояния когнитивных функций, а также длительности пережатия аорты. Метод отношения шансов показал, что постгипоксическая энцефалопатия развивается чаще у пациентов с вышеуказанными факторами риска. Ранее проведенные исследования также отмечали, что грубые осложнения со стороны центральной нервной системы, включая инсульт, чаще встречаются у женщин, а также у пациентов старше 60 лет (Суханов С.Г. с соавт., 2015; S.E. Altarabsheh et al., 2015). Вероятно, именно у данной группы пациентов более активно развивается эндотелиальная дисфункция, которая влечет за собой недостаточное по качественным и количественным характеристикам кровоснабжение головного мозга. Это может стать основой для снижения резервов центральной нервной системы при противостоянии дестабилизирующим влияниям, в том числе в условиях кардиохирургического вмешательства. Аналогично можно объяснить неблагоприятное действие ожирения и сахарного диабета – состояний, также часто предрасполагавших к церебральным осложнениям, которые мы выявили в нашем исследовании (ИМТ более 31,9 кг/м²: ОШ 1,1 (95% ДИ: 1,91-6,32; p=0,006; сахарный диабет в анамнезе -

ОШ 13,3 (95% ДИ: 2,97-59,42; $p=0,0006$). Исследователи, получавшие схожие результаты, особо подчеркивают роль данных факторов, объясняя ее провоцированием фиброза и дисфункцией интимы сосудов. Ассоциацию же ожирения и сахарного диабета у пациентов признают важнейшим фактором риска атеросклеротического поражения сердца и сосудов (Ибрагимов М.С., Мацкеплишвили С.Т., 2013). Также анализ полученных результатов позволил нам особо выделить роль курения в качестве неблагоприятно воздействующего фактора. У куривших пациентов постгипоксическая энцефалопатия развивалась чаще - ОШ 2,3 (95% ДИ: 3,64-45,2; $p=0,04$). Данный факт объясняется с позиций дополнительного дестабилизирующего действия на сосуды среднего и крупного калибра, провокацией спазма артериол и эпизодов повышения артериального давления (Смертина Е.Г. с соавт., 2016; Соколова Н.Ю., 2016).

Интересной находкой оказалось выявление статистически значимой связи между результатом дооперационного обследования с помощью теста МоСА и церебральными осложнениями. Так, у пациентов с результатом теста ниже или равном 26 баллов чаще развивалась ПЭ (ОШ 1,5; 95% ДИ: 2,14-8,13; $p=0,04$). Относительно более низкий уровень когнитивных функций может отражать сопутствующее цереброваскулярное заболевание, которое является следствием действия сосудистых факторов риска на сосуды мелкого калибра в стратегически важных зонах головного мозга. Меньшую же частоту церебральных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с исходно высокими когнитивными показателями объясняют увеличением количества синаптических контактов между нейронами, повышением их способности противостоять стрессовым воздействиям различного рода, что формируется в ходе ежедневной «тренировки» интеллектуальными нагрузками (Дайникова Е.И. с соавт., 2014; Тибекина Л.М. с соавт., 2017).

Обращают на себя внимание и особенности проведения АКШ. Так, ПЭ чаще развивалась у пациентов, оперативное вмешательство у которых требовало пережатия аорты дольше 94 минут - ОШ 3,3 (95% ДИ: 1,7-13,36; $p=0,009$) или необходимости работы АИК выше 102 минут - ОШ 2,6 (95% ДИ: 2,01-125,6; $p=0,032$). Влияние технических моментов операции подмечено многими исследователями.

Так, не даром моделью острой глобальной ишемии головного мозга считают применение АИК более 120-180 минут (Постнов В.Г. с соавт., 2006). Патофизиологической основой дестабилизирующего действия в операциях с применением АИК рассматривают реперфузионное повреждение, системный воспалительный ответ, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, микроэмболию. Эти особенности, зачастую сопровождаемые интраоперационной артериальной гипотензией или гипертензией, приводят к гипоперфузии головного мозга (Кудашев И.Ф. с соавт., 2016; Цыган Н.В. с соавт., 2017; Glumac S. et al., 2019).

Таким образом, наше исследование позволило уточнить перечень неблагоприятных факторов, способствующих развитию неврологических осложнений после операций АКШ, а также конкретизировать влияние АИК на вероятность развития церебральных осложнений, выделив особое место длительности пережатия аорты. Особо отмечены факторы, оказывающие воздействие на общие резервы организма, такие как женский пол и курение. Также наше исследование продемонстрировало тот факт, что даже нерезкое ослабление когнитивного статуса в дооперационном периоде (результат теста MoCA 25-26 баллов до операции) сопровождается повышенным риском развития ПЭ.

Таким образом, анализ влияния периоперационных факторов, способствующих развитию постгипоксической энцефалопатии, свидетельствует о том, что они разнородны – некоторые из них представлены дооперационными, определяющими резервные возможности организма и центральной нервной системы (возраст, пол, сахарный диабет, курение, ожирение, относительно низкий результат когнитивного тестирования). Другие факторы относятся к особенностям проведения кардиохирургического вмешательства и отражают длительность эпизодов, во время которых вероятность дестабилизирующего влияния на центральную нервную систему представляется высокой (длительность пережатия аорты, а также работы АИК). На часть из представленных факторов можно оказать воздействие с целью коррекции, на другие – невозможно, что определяет пути максимально эффективных защитных мероприятий.

4.4 Возможности мер по профилактике постгипоксической энцефалопатии

Для эффективной профилактики церебральных осложнений и своевременной реализации действия нейропротекторного средства, безусловно, целесообразно начать его применение в период подготовки к оперативному вмешательству и продолжить в раннем послеоперационном периоде. Поэтому нейропротектор и антиоксидант - пептидный препарат метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин назначали пациентам в периоперационном периоде в течение 2 дней до операции и в течение 7 дней после нее. 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 антиоксидантной системы (активацию синтеза ключевого фермента системы - супероксиддисмутазы), снижение уровня оксида азота и циклического гуазинмонофосфата. Данные процессы лежат в основе нейропротективного, нейрометаболического и антиоксидантного действия нейропептида, применяемого в условиях гипоксии различного генеза. Так, пептид с успехом применяется у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, в остром периоде инсульта, после нейрохирургических операций, затянувшихся реанимационных мероприятий (Королева С.В. с соавт., 2019). Интраназальное применение пептида с последующим его поступлением в кровеносное русло и хорошим проникновением через гематоэнцефалический барьер обладает, безусловно, преимуществом, поскольку не требует организационных мер по внутримышечному или внутривенному введению, исключает неблагоприятное действие нагрузки жидкости при инфузиях, способствует повышению приверженности пациентов к лечению. Удобство применения и наличие показания в виде гипоксии, истощающей адаптационные резервы организма в условиях АКШ, делают применение нейропептида метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин обоснованным и целесообразным.

При анализе результатов исследования получены данные о том, что распространенность постгипоксической энцефалопатии у пациентов, получавших нейропептид, оказалась ниже (10%), чем у оперированных с применением АИК по стандартной методике (41%), и даже сопоставимой с показателями группы пациентов, оперированных в условиях работающего сердца (7%). В сравнении с данными пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения и не получавших пептид, количество очагов острой ишемии оказалось ниже (1 против 6, соответственно). Кроме этого, фМРТ выявила меньшие нарушения связей в СПРРГМ по количественным и качественным показателям, а также компенсаторную активацию резервных возможностей функционального коннектома. Побочных или нежелательных явлений выявлено не было.

Таким образом, применение нейротрофического и антиоксидантного пептидного препарата метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин можно рассматривать как стратегию, направленную на профилактику нарушений со стороны ЦНС при АКШ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании мы проводили клинико-неврологическое, нейропсихологическое и нейровизуализационное обследование пациентов, перенесших операцию АКШ, впервые используя фМРТ до и после оперативного вмешательства, проводили 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, ожирения, исходного состояния когнитивных функций, а также технических параметров операции, таких как длительность пережатия аорты и работы АИК ($p < 0,05$).

Проведение МРТ головного мозга позволило определить ранние морфологические и функциональные маркеры повреждения головного мозга у пациентов перенесших операции АКШ в условиях искусственного кровообращения, а также маркеры прогноза. Так, структурные режимы успешно МРТ выявляли очаги острой ишемии у пациентов с инсультом, в том числе «немые» очаги, которые свиде-

тельствовали об ишемическом поражении мозга. фМРТ оказалась ценной методикой, которая позволила выявить ранние функциональные маркеры повреждения головного мозга у пациентов, перенесших АКШ в условиях искусственного кровообращения, и продемонстрировала признаки дестабилизации функционального коннектома между зонами, ответственными за корректное обеспечение когнитивной деятельности. Так, выявили дисфункцию внутри СПРРГМ, ослабление связей медиальной префронтальной коры с поясной, височной, лобной извилинами.

Важным и новым было то, что при анализе данных фМРТ головного мозга у пациентов, перенесших АКШ в условиях искусственного кровообращения и получавших нейропептид, удалось выявить такие изменения коннектома, которые свидетельствовали о включении резервных механизмов для компенсации пострадавших когнитивных функций: усиление функциональной связи медиальной префронтальной коры с правым миндалевидным телом, снижение количества дестабилизированных связей, а также меньшее ослабление силы связей. Эти показатели могут рассматриваться в качестве благоприятных прогностических маркеров, так как демонстрируют активно протекающий процесс нейропластичности, когда при гипоксическом повреждении мозга включаются резервные механизмы, компенсирующие пострадавшие функции.

Части пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, назначали нейротрофический и антиоксидантный пептидный препарат метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин в периоперационном периоде. При сравнении клинических и нейровизуализационных данных с показателями пациентов, не получавших пептид, мы отметили более низкий уровень и меньшую тяжесть церебральных нарушений, а также менее выраженную степень морфологических и функциональных изменений при МРТ и фМРТ головного мозга. Кроме того, у пациентов, получавших нейропротекторную терапию, мы выявили 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, нейророболическим действием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверина, Т.Б. Искусственное кровообращение / Т.Б. Аверина // *Анналы хирургии*. – 2013. – № 2. – С. 5-12.
2. Алексеевич, Г.Ю. Проблемы когнитивной дисфункции после аортокоронарного шунтирования / Г.Ю. Алексеевич, М.В. Родиков, Е.Ю. Можейко и соавт. // *Креативная кардиология*. – 2015. - № 4. – С. 5-12.
3. Алексеевич, Г.Ю. Сравнительная оценка тяжести когнитивной дисфункции у больных с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования в зависимости от способа оперативного вмешательства / Г.Ю. Алексеевич, М.В. Родиков, М.М. Петрова и соавт. // *Сибирский медицинский журнал*. – 2015. – Т. 136, № 5. – С. 77-81.
4. Алешина, Е.Д. Когнитивный вызванный потенциал Р300: методика, опыт применения, клиническое значение / Е.Д. Алешина, Н.Н. Коберская, И.В. Дамулин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2009. - № 109 (8). – С.77-84.
5. Андреев, А.В. Вспомогательное кровообращение при операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце (обзор литературы) / А.В. Андреев, В.А. Никифоров // *Здравоохранение Чувашии*. – 2013. – Т. 36, № 4. – С. 47-52.
6. Базанова, О.М. Вариабельность и воспроизводимость индивидуальной частоты альфа-ритма ЭЭГ в зависимости от экспериментальных условий / О.М. Базанова // *Журнал высшей нервной деятельности*. - 2011. - № 61. – С. 102–111.
7. Базанова, О.М. Успешность обучения и индивидуальные частотно-динамические характеристики альфа-активности электроэнцефалограммы / О.М. Базанова, Л.И. Афтанас // *Вестник РАМН*. - 2006. - № 6. – С. 30–33.
8. Барбараш, Л.С. Послеоперационные неврологические нарушения I типа у пациентов после коронарного шунтирования / Л.С. Барабаш, О.Л. Барбараш, Е.С. и соавт. // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2011. – Т. 4, № 5. – С. 14–17.

9. Беляев, А. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в клинике / А. Беляев, К. Пек Кюнг, Н. Бреннан и соавт. // Russian electronic journal of radiology. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 14-23.
10. Бокерия, Л.А. Когнитивные функции после операций с искусственным кровообращением в раннем и отдаленном послеоперационном периоде / Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова, Н.П. Лефтерова и соавт. // Креативная кардиология. – 2011. - № 1. – С. 71-88.
11. Бокерия, Л.А. Методы оценки неврологических исходов в кардиохирургии / Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова, А.Г. Полунина и соавт. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2005. - № 2. – С. 8-14.
12. Бокерия, Л.А. Применение системы EuroSCORE для оценки операционного риска у пациентов с дилатационным поражением левого желудочка в сочетании с патологией клапанов сердца / Л.А. Бокерия, И.И. Скопин, В.А. Мироненко и соавт. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. - № 4. – С. 11-13.
13. Бокерия, Л.А. Результаты хирургической реваскуляризации миокарда с использованием искусственного кровообращения и на работающем сердце у женщин / Л.А. Бокерия, А.К. Жалилов, В.Ю. Мерзляков и соавт. // Бюллетень НЦССХ Им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2014. – Т. 15, № 3. – С. 39-46.
14. Бузиашвили, Ю.И. Использование когнитивных вызванных потенциалов P300 в диагностике нарушений высших психических функций после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения / Ю.И. Бузиашвили, Ю.А. Алексахина, С.Г. Амбатьелло и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 2. – С. 51-54.
15. Буккиева, Т.А. Функциональная МРТ покоя. Общие вопросы и клиническое применение / Т.А. Буккиева, Д.С. Чегина, А.Ю. Ефимцев и соавт. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 150-170.
16. Гарин, Д.П. Изменение акустических вызванных потенциалов (P300) при хронической ишемии мозга / Д.П. Гарин, И.Е. Поверенова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 2, № 4. – С. 86-90.

17. Гелис, Л.Г. Прогностическая оценка операционного риска у кардиохирургических пациентов с острым коронарным синдромом / Л.Г. Гелис // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2014. – Т. 37, № 3. – С. 53-59.
18. Голдобин, В.В. Клинические и гемореологические изменения у женщин в остром периоде ишемического инсульта / В.В. Голдобин, Е.Г. Ключева, Асадуллаева П.М. и соавт. // Проблемы женского здоровья. – 2012. - № 3. – С. 30-37.
19. Гордеев, С.А. Применение метода эндогенных связанных с событиями потенциалов мозга P300 для исследования когнитивных функций в норме и клинической практике / С.А. Гордеев // Физиология человека. - 2007. - № 2. – С. 121–133.
20. Горулева, М.В. Качество жизни и психо-когнитивный статус больных, перенесших аортокоронарное шунтирование / М.В. Горулева, О.С. Ганенко, Р.С. Ковальцова и соавт. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 113, № 9. – С. 68-71.
21. Дайникова, Е. И. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции / Е.И. Дайникова, Н.В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. - № 2. – С. 62-68.
22. Ерёмина, О.В. Когнитивные нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.В. Ерёмина, М.М. Петрова, С.В. Прокопенко и соавт. // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. - № 6. – С. 48-56.
23. Ефимова, Н.Ю. Изменение мозгового кровотока и когнитивной функции у больных, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения // Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И.Ю. Ефимова и соавт. // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 6. – С. 40-46.
24. Жаворонкова, И.А. Когнитивные способности кардиохирургических больных (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 26-31.
25. Зуева, И.Б. Когнитивный вызванный потенциал P300: роль в оценке когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией и ожирением / И.Б.

- Зуева, К.И. Ванаева, Е.Л. Санец // Бюллетень СО РАМН. – 2012. - Т. 32, № 5. С. 55-62.
26. Ибрагимов, М.С. Факторы риска у пациентов кардиохирургического профиля с поражением церебральных артерий / М.С. Ибрагимов, С.Т. Мацкеплишвили // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2013. - № 3. – С. 87-92.
27. Королева, С.В. Семакс - универсальный препарат для терапии и исследований / С.В. Королева, Н. Ф. Мясоедов // Известия РАН. Серия биологическая. - 2018. - № 6. - С. 669-682.
28. Каленова, И. Е. Опыт применения терапевтической гипотермии в лечении ишемического инсульта / И.Е. Каленова, И.А. Шаринова, О.А. Шевелев и соавт. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. - № 2. – С. 41-45.
29. Клыпа, Т.В. Возможности фармакологической нейропротекции у кардиохирургических больных (часть 1). Препараты для общей анестезии / Т.В. Клыпа, А.А. Еременко, А.Н. Шепелюк и соавт. // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 43-49.
30. Кудашев, И.Ф. Предикторы неврологических осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, направляемых на операцию реваскуляризации миокарда / И.Ф. Кудашев, И.Ю. Сигаев // Клиническая физиология кровообращения. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 192-196.
31. Лебедева, Н.Н. Функциональный коннектом: сети покоя (resting state networks) при некоторых неврологических и психиатрических состояниях / Н.Н. Лебедева, Л.А. Майорова, И.С. Самоаева // Успехи физиологических наук. – 2017. - № 3. – С. 29-44.
32. Левин, Е.А. Послеоперационные когнитивные дисфункции в кардиохирургии: патогенез, морфофункциональные корреляты, диагностика / Е.А. Левин, В.Г. Постнов, А.Г. Васяткина и соавт. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 33, № 4. – С.90-106

33. Левин, Е.А. Психофизиологические исследования в кардиохирургии / Е.А. Левин, В.Г. Постнов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 3. – С. 45-49.
34. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 256 с.
35. Левченкова, О.С. Возможности фармакологического прекондиционирования / О.С. Левченкова, В.Е. Новиков // Вестник РАМН. – 2016. - № 1. - С. 16-24.
36. Максимов, С.А. Применение регрессионного анализа и деревьев классификации для расчета дополнительного популяционного риска ишемической болезни сердца / С.А. Максимов, Д.П. Цыганкова, Г.В. Артамонова // Анализ риска здоровью. – 2017. - № 3. – С. 31-39.
37. Медведева Л.А. Нейрокогнитивное и нейропсихологическое тестирование в кардиохирургии / Л.А. Медведева, О.И. Загоруйко, Ю.В. Белов и соавт. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. - № 2. – С. 80-90.
38. Михайленко, А.А. Топическая диагностика в неврологии / А.А. Михайленко. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 262 с.
39. Мялюк, П.А. Профилактика цереброваскулярных осложнений при коронарном шунтировании / П.А. Мялюк, А.В. Марченко, В.Б. Арутюнян и соавт. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 148-156.
40. Новицкая-Усенко, Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога / Л.В. Новицкая-Усенко // Медицина неотложных состояний. – 2017. – Т. 83, № 4. – С. 9-15.
41. Овезов, А.М. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции / А.М. Овезов, М.В. Пантелеева, А.В. Князев и соавт. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. - № 3. – С. 101-105.
42. Одинак, М.М. Нервные болезни: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. М.М. Одинака. – СПб.: Спецлит, 2014. – 526 с.
43. Петрова, М.М. Когнитивные нарушения у больных, подвергшихся операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / М.М.

- Петрова, С.В. Прокопенко, О.В. Еремина и соавт. // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – Т. 93, № 3. – С. 25-32.
44. Петрова, М.М. Применение цитиколина после операции коронарного шунтирования / М.М. Петрова, С.В. Прокопенко, О.В. Еремина и соавт. // Врач. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 75-78.
45. Пирадов, М.А. Передовые технологии нейровизуализации / М.А. Пирадов, М.М. Танащян, М.В. Кротенкова и соавт. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. - № 4. – С. 11-18.
46. Подкаменный, В.А. Динамика когнитивных функций у больных ИБС, оперированных без искусственного кровообращения на «Работающем сердце» / В.А. Подкаменный, Д.И. Лиханди, Ю.В. Желтовский и соавт. // Сибирский медицинский журнал. – 2014. - № 6. – С. 55-58.
47. Помешкина, С.А. Приверженность к медикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию / С.А. Помешкина, И.В. Боровик, Е.В. Крупянко и соавт. // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 4. – С. 71–76.
48. Постнов В.Г., Караськов А.М., Ломиворотов В.В. Неврология в кардиохирургии. - Новосибирск.: ННИИПК, 2011. - 287 с.
49. Постнов, В. Г. Церебральные функции у больных, перенесших искусственное кровообращение длительностью более 180 минут / В.Г. Постнов, С.Г. Сидельников, М.В. Агеева // Материалы V съезда РосЭКТ. – Москва, 2006. – С. 47–48.
50. Постнов, В.Г. Гипоксическая энцефалопатия после протезирования клапанов сердца: этиопатогенез, диагностические критерии, лечение / В.Г. Постнов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. - № 3. – С. 62-66.
51. Савостьянов, А.Н. Методология исследования психофизиологических последствий послеоперационного стресса у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство / А.Н. Савостьянов, В.Г. Постнов, М.Х. Кадочникова и соавт. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2008. - № 1. – С. 25-29.

52. Сагатов, И.Е. Прогнозирование вероятности послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов путем оценки и стратификации рисков / И.Е. Сагатов // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 38, № 3. – С. 79-80.
53. Селиверстов, Ю.А. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга / Ю.А. Селиверстов, Е.В. Селиверстова, Р.Н. Коновалов и соавт. // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2014. - № 1. – С. 16-19.
54. Семенов, С.Е. Портнов Ю.М. Исследование перфузии при нарушениях церебрального кровообращения. Часть II (частная КТ – и МР- семиотика, паттерны патологических изменений). Обзор / С.Е. Семенов, Ю.М. Портнов, А.А. Хромов и соавт. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. - № 1. – С. 102-117.
55. Сеунг, С. Коннектом. Как мозг делает нас тем, что мы есть / С. Сеунг. – М.: БИНОМ, 2015. – 440 с.
56. Смертина, Е.Г. Церебральные осложнения у пациентов после кардиохирургических операций / Е.Г. Смертина, М.С. Столяров, М.В. Старосоцкая и др. // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2016. - №2. – С. 726-732.
57. Соколова, Н.Ю. Реваскуляризация миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца: стратификация периоперационных и отдаленных рисков / Н.Ю. Соколова, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 25-36.
58. Соленкова, А.В. Послеоперационные когнитивные изменения у больных пожилого и старческого возраста / А.В. Соленкова, А.А. Бондаренко, А.Ю. Лубнин и соавт. // Анестезиология и реаниматология. – 2012. - № 4. – С. 13-18.
59. Суслина, З.А., Кардионеврология: современное состояние и перспективные направления / З.А. Суслина, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 2. – С. 4-10.

60. Суханов, А.В. Опыт применения препарата «Семакс» в терапии когнитивных нарушений у лиц молодого возраста, перенесших повторные закрытые черепно-мозговые травмы / А. В. Суханов // Астраханский медицинский журнал. – 2019. - № 1. – С. 70-78.
61. Суханов, С.Г. Предикторы цереброваскулярных нарушений у пациентов после операции коронарного шунтирования / С.Г. Суханов, А.В. Марченко, П.А. Мялюк и соавт. // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 3. – С. 34-40.
62. Танащян, М.М. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / М.М. Танащян, Д.Ю. Бархатов, Н.А. Глотова и соавт. // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2011. - № 3. – С. 181–187.
63. Тарасова, И.В. Изменения электрической активности мозга, ассоциированные со стойкой послеоперационной когнитивной дисфункцией у пациентов, перенесших коронарное шунтирование / И.В. Тарасова, О.А. Трубникова, О.Л. Барабаш и соавт. // Сибирский научный медицинский журнал. - 2017. – Т. 37, № 3. – С. 32-38.
64. Тарасова, И.В. Изменения электроэнцефалограммы у пациентов с ранней и стойкой послеоперационной когнитивной дисфункцией при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением / И.В. Тарасова, О.А. Трубникова, О.Л. Барабаш и соавт. // Неврологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 136-141.
65. Тарасова, И.В. Методические подходы к диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции в кардиохирургической клинике / И.В. Тарасова, О.А. Трубникова, И.Н. Кухарева и соавт. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. - № 4. – С. 73-78.
66. Тарумов, Д.А. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в оценке функционального состояния головного мозга у пациентов, страдающих опиоидной наркоманией / Д.А. Тарумов, Ш.К. Абдулаев, А.Г.

- Труфанов и соавт. // Вестник российской военно-медицинской академии. 2018. - № 63. – С. 72-80.
67. Тибекина, Л.М. Факторы риска церебральных осложнений после кардиохирургических операций / Л.М. Тибекина, Е.Г. Смертина, В.Д. Золотов и соавт. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2017. - № 3. – С. 61-66.
68. Трубникова, О.А. Структура когнитивных нарушений и динамика биоэлектрической активности мозга у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда / О.А. Трубникова, И.В. Тарасова, А.С. Мамонтова и соавт. // Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 8. – С. 57-62.
69. Трубникова, О.А. Методологические проблемы оценки состояния когнитивного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.А. Трубникова, Т.В. Куприянова, Е.С. Каган и соавт. // Успехи современной науки и образования. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 66-71.
70. Трубникова, О.А. Структура и частота выявления когнитивных нарушений у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда / О.А. Трубникова, И.В. Тарасова, О.Л. Барабаш и соавт. // Креативная кардиология. – 2015. - № 4. – С. 5-12.
71. Труханова, И.Г. Когнитивные дисфункции после операции аортокоронарного шунтирования у лиц старших возрастных групп (обзор литературы) / И.Г. Труханова, С.В. Булгакова, Н.О. Захарова и соавт. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. - №1. – С. 79-84.
72. Тунгусов, Л.С. Периоперационные инсульты у пожилых пациентов после коронарного шунтирования / Л.С. Тунгусов, А.В. Молочков, И.И. Чернов // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2016. - № 4. – С. 22-26.
73. Филимонова, П.А. Внутрибольничный инсульт у пациентов кардиохирургического профиля / П.А. Филимонова, Л.И. Волкова, А.М. Алашеев и соавт. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 28-33.

74. Цирятьева, С.Б. Влияние искусственного кровообращения на развитие послеоперационной когнитивной дисфункции / С.Б. Цирятьева, А.А. Архипов // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 28, № 4. – С. 17-20.
75. Цыган, Н.В. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты / Н.В. Цыган, М.М. Одинак, А.С. Пелешок и соавт. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – Т. 38, № 2. – С. 119-127.
76. Цыган, Н.В. Патогенетические варианты повреждения головного мозга и фармакологическая церебропротекция на модели состояния головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения / Н.В. Цыган, А.П. Трашков // Военно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 355, № 10. – С. 34-35.
77. Цыган, Н.В. Послеоперационная мозговая дисфункция / Н.В. Цыган, М.М. Одинак, Г.Г. Хубулава и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 4. – С. 34-39.
78. Цыган, Н.В. Послеоперационная мозговая дисфункция при хирургических операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения / Н.В. Цыган, Р.В. Андреев, А.С. Пелешок и соавт. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – Т. 50, № 2. – С. 198-203.
79. Цыган, Н.В. Частота клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции при операциях коронарного шунтирования / Н.В. Цыган, Р.В. Андреев, А.С. Пелешок и соавт. // 3-й Азиатско-тихоокеанский конгресс по военной медицине: Сб. научн. тр. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 159-160.
80. Шепелюк, А.Н. Факторы риска послеоперационных энцефалопатий в кардиохирургии / А.Н. Шепелюк, Т.В. Клыпа, Ю.В. Никифоров // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8, № 5. – С. 47-55.
81. Шишнева, Е. В. Послеоперационный делирий у кардиохирургических пациентов: частота и предикторы развития / Е.В. Шишнева, Е.В. Лебедева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2013. - № 3. - С. 82-83.

82. Шонбин, А. Н. Современный подход к стратификации риска кардиохирургических операций по шкалам EuroScore и EuroScore II / А.Н. Шонбин, Д.О. Быстров, А.С. Заволжин и соавт. // Экология человека. – 2012. - № 3. – С. 28-31.
83. Шрадер, Н.И. Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования / Н.И. Шрадер, В.Л. Шайбакова, В.В. Лихванцев и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 3. – С. 76–81.
84. Шумков, К. В. Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце: сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов и послеоперационных осложнений (нарушения ритма сердца, когнитивные и неврологические расстройства, реологические особенности и состояние системы гемостаза) / К.В. Шумков, Н.П. Лефтерова, Н.Л. Пак и соавт. // Креативная кардиология. – 2009. - № 1. – С. 28-50.
85. Abu-Omar, Y. The role of microembolisation in cerebral injury as defined by functional magnetic resonance imaging / Y. Abu-Omar, A. Cifelli, P.M. Matthews et al. // European journal of cardio-thoracic surgery. – 2004. – Vol. 26, № 3. – P. 581-591.
86. Adams, H.P. Ischemic cerebrovascular complications of cardiac procedures / H.P. Adams // Circulation. – 2010. – Vol. 121, № 7. – P. 846–847.
87. Ahmed, W.A. Female sex as an independent predictor of morbidity and survival after isolated coronary artery bypass grafting / W.A. Ahmed, P.J. Tully, J.L. Knight et al. // The Annals of Thoracic Surgery. – 2011. – Vol. 92, № 1. – P. 59-67.
88. Altarabsheh, S.E. Off-pump coronary artery bypass reduces early stroke in octogenarians: a meta-analysis of 18,000 patients / S.E. Altarabsheh, S.V. Deo, A.M. Rababa'h et al. // The Annals of Thoracic Surgery. – 2015. – Vol. 99, № 5. – P. 1568-1575.
89. Andrejaitiene, J. Early post-cardiac surgery delirium risk factors / J. Andrejaitiene, E. Sirvinskas // Perfusion. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 105–112.
90. Apostolakis, E. Myocardial revascularization without extracorporeal circulation; Why hasn't it convinced yet? / E. Apostolakis, N.A. Papakonstantinou, I. Koniari // Annals of Cardiac Anaesthesia. – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 219-225.

91. Bauer, G. EEG patterns in hypoxic encephalopathies (post-cardiac arrest syndrome): fluctuations, transitions, and reactions / G. Bauer, E. Trinka, P.W. Kaplan // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 2013. – Vol. 30, № 5. – P. 477-489.
92. Bendszus, M. Brain damage after coronary artery bypass grafting / M. Bendszus, W. Reents, D. Franke et al. // *Archives of neurology*. – 2002. – Vol. 59, № 7. – P. 1090-1095.
93. Bergeron, E.J. Neuroprotection strategies in aortic surgery / E.J. Bergeron, M.S. Mosca, M. Aftab et al. // *Cardiology Clinics*. – 2017. – Vol. 35, № 3. – P. 453-465.
94. Bolooki, H. The controversy in clinical results among men and women after coronary bypass operation / H. Bolooki // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49, № 14. – P. 1559-1560.
95. Boodhwani, M. Effects of sustained mild hypothermia on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind / M. Boodhwani, F. Rubens, D. Wozny et al. // *The journal of thoracic and cardiovascular surgery*. - 2007. - Vol. 134, № 6. - P. 1443–1452.
96. Brown, C. The association of brain MRI characteristics and postoperative delirium in cardiac surgery patients / C. Brown, R. Faigle, L. Klinker // *Clinical Therapeutics*. – 2015. – Vol. 37, № 12. – P. 2686-2699.
97. Brown, E. N. General anesthesia, sleep and coma. Mechanisms of disease. Review article / E.N. Brown, R. Lydic, N.D. Schiff // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. - № 363. – P. 2638-2650.
98. Browndyke, J.N. Resting-state functional connectivity and cognition after major cardiac surgery in older adults without preoperative cognitive impairment: preliminary findings / J.N. Browndyke, M. Berger, T.B. Harshbarger // *J Am Geriatr Soc*. – 2017. - № 1. – P. 82-92.
99. Collie, A. Determining the extent of cognitive change after coronary surgery: a review of statistical procedures / A. Collie, D.G. Darby, M.G. Falletti et al. // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2002. Vol. 73, № 6. – P. 2005–2011.

100. Cook, D.J. Postcardiac surgical cognitive impairment in the aged using diffusion-weighted magnetic resonance imaging / D.J. Cook, J. Huston, M.R. Trenerry et al. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 83, № 4. – P. 1389–1395.
101. Cropsey, C. Cognitive dysfunction, delirium, and stroke in cardiac surgery patients / C. Cropsey, J. Kennedy, J. Han et al. // *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 309-317.
102. Dominici, C. Neurological outcomes after on-pump vs off-pump CABG in patients with cerebrovascular disease / C. Dominici, A. Salsano, A. Nenna et al. // *J Card Surg*. – 2019. - № 10. – P. 941-947.
103. Ebinger, M. Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: A reliable tissue clock? / M. Ebinger, I. Galinovic, M. Rozansk et al. // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, № 2. – P. 250–255.
104. Evered, L.A. Prevalence of Dementia 7.5 Years after Coronary Artery Bypass Graft Surgery / L.A. Evered, B.S. Silbert, D.A. Scott et al. // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 125, № 1. – P. 62-71.
105. Filsoufi, F. Incidence, imaging analysis, and early and late outcomes of stroke after cardiac valve operation / F. Filsoufi, P.B. Rahmanian, J.G. Castillo et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2008. - № 101. – P. 1472-1478.
106. Folstein, M.F. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *J. Psychiatr. Res*. – 1975. – Vol. 12, № 3. – P. 189-198.
107. Franck, M. No convincing association between post-operative delirium and post-operative cognitive dysfunction: a secondary analysis / M. Franck, K. Nerlich, B. Neuner et al. // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 60, № 10. – P. 1404-1414.
108. Fu, S.P. Impact of off-pump techniques on sex differences in early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafts / S.P. Fu, Z. Zheng, X. Yuan et al. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2009. - № 87. – P. 1090-1096.
109. Fujimura, M. Quantitative analysis of early postoperative cerebral blood flow contributes to the prediction and diagnosis of cerebral hyperperfusion syndrome after

- revascularization surgery for moyamoya disease / M. Fujimura, K. Niizuma, H. Endo et al. // *Neurological Research*. – 2015. – Vol. 37, № 2. – P. 131–138.
110. Gerriets, T. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting / T. Gerriets, N. Schwarz, G. Bachmann et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 105, № 8. – P. 1095-1101.
111. Gerriets, T. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting / T. Gerriets, N. Schwarz, G. Bachmann et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 105, № 8. – P. 1095-1101.
112. Gerriets, T. Protecting the brain from gaseous and solid micro-emboli during coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial / T. Gerriets, N. Schwarz, G. Sammer et al. // *European Heart Journal*. – 2010. - № 31. – P. 360-368.
113. Glumac, S. Postoperative cognitive decline after cardiac surgery: a narrative review of current knowledge in 2019 / S. Glumac, G. Kardum, N. Karanovic // *Med Sci Monit*. – 2019. - № 3. – P. 3262-327.
114. Goto, T. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery / T. Goto, K. Maekawa // *Journal of Anesthesia*. – 2014. - № 28. – P. 242-248.
115. Hanif, S. Electroencephalography findings in patients with acute post coronary artery bypass graft encephalopathy / S. Hanif, S. Sinha, K.A. Siddiqui // *Neurosciences*. – 2014. – Vol. 19, № 4. – P. 331-333.
116. Hillis, L.D. AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American college of cardiology foundation. American heart association task force on practice guidelines / L.D. Hillis, P.K. Smith, J.L. Anderson et al. // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2012. – Vol. 143, №1. – P. 4-34.
117. Hornero, F. Off-pump surgery in preventing perioperative stroke after coronary artery bypass grafting: a retrospective multicentre study / F. Hornero, E. Martín, R. Rodríguez et al. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 44, № 4. – P. 725-731.

118. Howard, R.S. Hypoxic-ischaemic brain injury: imaging and neurophysiology abnormalities related to outcome / R.S. Howard, P.A. Holmes, A. Siddiqui et al. // *An International Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 105, № 6. – P. 551-561.
119. Hu, Q. Hyperbaric oxygen preconditioning: a reliable option for neuroprotection / Q. Hu, A. Manaenko, N. Matei et al. // *Medical Gas Research*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 20-32.
120. Humphreys, J.M. The importance of depression and alcohol use in coronary artery bypass graft surgery patients: risk factors for delirium and poorer quality of life // J.M. Humphreys, L.A. Denson, R.A. Baker et al. // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 51-87.
121. Indja, B. Neurocognitive and psychiatric issues post cardiac surgery / B. Indja, M. Seco, R. Seamark // *Heart, Lung and Circulation*. – 2017. – Vol. 26, № 8. – P. 779-785.
122. Ito, A. Postoperative neurological complications and risk factors for preexisting silent brain infarction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting / A. Ito, T. Goto, T. Baba et al. // *Journal of Anesthesia*. – 2012. - № 26. – P. 405-411.
123. Kadoi, Y. Preoperative depression is a risk factor for postoperative short-term and long-term cognitive dysfunction in patients with diabetes mellitus / Y. Kadoi, C. Kawauchi, M. Ide et al. // *Journal of Anesthesia*. – 2011. - № 25. – P. 10-17.
124. Keith, J.R. Why serial assessments of cardiac surgery patients' neurobehavioral performances are misleading / J.R. Keith, D.J. Cohen, L.B. Lecci // *Annals of Thoracic Surgery*. - 2007. – Vol. 83, № 2. – P. 370–373.
125. Knipp, S.C. Early and long-term cognitive outcome after conventional cardiac valve surgery / S.C. Knipp, C. Weimar, M. Schlamann et al. // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 24, №4. – P. 543-540.
126. Koek, H.L. Short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction in men versus women / H.L. Koek, A. de Bruin, F. Gast et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2006. – Vol. 98, № 8. – P. 993-999.

127. Kotekar, N. Postoperative cognitive dysfunction – current preventive strategies / N. Kotekar, A. Shenkar, R. Nagaraj // *Clinical Interventions in Aging*. - 2018. - № 13. – P. 2267-2273.
128. Krenk, L. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction / L. Krenk, L.S. Rasmussen, H. Kehlet // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2010. – Vol. 54, № 8. – P. 951-956.
129. Lazar, H.L. Should off-pump coronary artery bypass grafting be abandoned? / H.L. Lazar // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, № 4. – P. 406-413.
130. Lee, E-J. Stroke risk after coronary bypass graft surgery and extent of cerebral artery atherosclerosis / E-J. Lee, K-H. Choi, J-S. Ryu et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. - № 57. – P. 1811-1818.
131. Lewis, M.S. Detection of postoperative cognitive decline after coronary artery bypass graft surgery is affected by the number of neuropsychological tests in the assessment battery / M.S. Lewis, P. Maruff, B.S. Silbert et al. // *Annals of Thoracic Surgery*. - 2006. – Vol. 81, № 6. – P. 2097–2104.
132. Lewis, M.S. The sensitivity and specificity of three common statistical rules for the classification of post-operative cognitive dysfunction following coronary artery bypass graft surgery / M.S. Lewis, P. Maruff, B.S. Silbert et al. // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2006. – Vol. 50. – P. 50-57.
133. Lin, L. Perfusion patterns of ischemic stroke on computed tomography perfusion / L.Lin, A. Bivard, M.W. Parsons // *Stroke*. – 2013. - № 15. – P. 164–173.
134. Lombard, F.W. Neurocognitive dysfunction following cardiac surgery / F.W. Lombard, J.P. Mathew // *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 102-110.
135. Luchowski, P. Predictors of intracranial cerebral artery stenosis in patients before cardiac surgery and its impact on perioperative and long-term stroke risk / P. Luchowski, J. Wojczal, K. Buraczynska et al. // *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. – 2015. – Vol. 49, № 6. – P. 395-400.

136. Maekawa, K. Impaired cognition preceding cardiac surgery is related to cerebral ischemic lesions / K. Maekawa, T. Goto, T. Baba et al. // *Journal of Anesthesia*. – 2011. - № 25. – P. 330–336.
137. McPherson, J.A. Delirium in the cardiovascular ICU: exploring modifiable risk factors / J.A. McPherson, C.E. Wagner, L.M. Boehm et al. // *Critical care medicine*. – 2013. - № 41. – P. 405-413.
138. Merie, C. Risk of stroke after coronary artery bypass grafting: effect of age and comorbidities / C. Merie, L. Kober, P.S. Olsen et al. // *Stroke*. – 2012. - № 43. – P. 3-43.
139. Merino, J.G. Blood-brain barrier disruption after cardiac surgery / J.G. Merino, L.L. Latour, A. Tso et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2013. – Vol. 34, № 3. - P. 518–523.
140. Messe, S.R. Stroke after aortic valve surgery: results from a prospective cohort / S.R. Messe, M.A. Acker, S.E. Kasner et al. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, № 22. – P. 2253–2261.
141. Murkin, J.M. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery / J.M. Murkin, S.P. Newman, D.A. Stump D.A. et al. // *Annals of Thoracic Surgery*. - 1995. – Vol. 59, № 5. – P. 1289-1292.
142. Nasreddine, Z.S. The Montreal cognitive assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian et al. // *J. Amer. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53. – P. 695-699.
143. Nelson, A.M. Opioid-induced decreases in rat brain adenosine levels are reversed by inhibiting adenosine deaminase / A.M. Nelson, A.S. Battersby, H.A. Baghdoyan et al. // *Anesthesiology*. – 2009. - № 111. – P. 1327-1333.
144. Newman, S. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review / S. Newman, J. Stygall, S. Hirani et al. // *Anesthesiology*. – 2007. – Vol. 106, № 3. P. 572–590.
145. Norkiene, I. Incidence and risk factors for early postoperative cognitive decline after coronary artery bypass grafting / I. Norkiene, R. Samalavicius, I. Misiuriene et al. // *Medicina*. - 2010. - Vol. 46, № 7. - P. 460–464.

146. Omiya, H. Preoperative brain magnetic resonance imaging and postoperative delirium after off-pump coronary artery bypass grafting: a prospective cohort study / H. Omiya, K. Yoshitani, N. Yamada et al. // *Canadian Journal of Anesthesia*. – 2015. – Vol. 62, № 6. – P. 595-602.
147. Otomo, S. Pre-existing cerebral infarcts as a risk factor for delirium after coronary artery bypass graft surgery / S.Otomo, K. Maekawa, T. Goto et al. // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. - 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 799–804.
148. Ottens, T.H. Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: a randomized clinical trial / T.H. Ottens, J.M. Dieleman, A-MC Sauër et al. // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 121, № 3. – P. 492–500.
149. Pacini, D. Cerebral functions and metabolism after antegrade selective cerebral perfusion in aortic arch surgery / D. Pacini, L. Di Marco, A. Leone et al. // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2010. – Vol. 36, № 7. – P. 1322-1331.
150. Patel, N. Impact of perioperative infarcts after cardiac surgery / N. Patel, M.A. Horsfield, C. Banahan et al. // *Stroke*. – 2015. Vol. 46, № 3. – P. 680–686.
151. Patel, N. Intraoperative embolization and cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review / N. Patel, J.S. Minhas, E.M. Chung // *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 225-231.
152. Patel, N. The presence of new MRI lesions and cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review / N. Patel, J.S. Minhas, E.M. Chung // *Journal of Cardiac Surgery*. – 2015. - Vol. 30, № 11. – P. 808-812.
153. Polunina, A.G. Cognitive dysfunction after on-pump operations: neuropsychological characteristics and optimal core battery of tests / A.G. Polunina, E.Z. Golukhova, A.B. Guekht et al. // *Stroke Research and Treatment*. – 2014. - Vol. 2014. – P. 65-78.
154. Polunina, A.G. Selection of neurocognitive tests and outcomes of cardiac surgery trials // *Annals of Thoracic Surgery*. - 2008. – Vol. 85, № 1. – P. 362–372.
155. Rasmussen, L.S. The assessment of postoperative cognitive function / L.S. Rasmussen, K. Larsen, P. Houx et al. // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2001. - Vol. 45, № 3. – P. 275–289.

156. Ravven, S. Depressive symptoms after CABG surgery: a meta-analysis / S.Ravven, C. Bader, A. Azar et al. // *Harvard Review of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 21, № 2. – P. 59-69.
157. Rincon, F. Targeted temperature management in brain injured patients / F. Rancon // *Neurologic Clinics*. – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 665-694.
158. Roques, F. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients // F. Roques, S.A. Nashef, P. Michel et al. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 1999. – Vol. 15, № 6. – P. 816-822.
159. Rundshagen, I. Postoperative cognitive dysfunction / I. Rundshagen // *Deutsches Arzteblatt International*. – 2014. – Vol. 111, № 8. – P. 119-125.
160. Sacco, R.L. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association / R.L. Sacco, S.E. Kasner, J.P. Broderick et al. // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, № 7. – P. 2064-2089.
161. Salavert, J. Functional imaging changes in the medial prefrontal cortex in adult ADHD / J. Salavert, J.A. Ramos-Quiroga, A. Moreno-Alcázar et al. // *Journal of attention disorders*. – 2018. - № 7. – P. 679-693.
162. Schiff, S. The effect of aging on auditory components of event-related brain potentials / S. Schiff, P. Valenti, P. Andrea // *Clinical Neurophysiology*. – 2008. – Vol. 119, № 8. – P. 1795-1802.
163. Schwarz, N. Cognitive decline and ischemic microlesions after coronary catheterization. A comparison to coronary artery bypass grafting / N. Schwarz, M. Schoenburg, H. Mollmann et al. // *American Heart Journal*. – 2011. – Vol. 162, № 4. – P. 756–763.
164. Selnes, O.A. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery / O.A. Selnes, R.F. Gottesman, M.A. Grega et al. // *The new England journal of medicine*. – 2012. – Vol. 366. – P. 250-257.

165. Selnes, O.A. Neurocognitive outcomes 3 years after coronary artery bypass graft surgery: a controlled study / O.A. Selnes, M.A. Grega, M.M. Bailey et al. // *Annals of Thoracic Surgery*. - 2007. – № 84. - P. 1885-1896.
166. Shaw, P.J. Neurological complications of cardiovascular surgery // *International Anesthesiology Clinics*. – 1986. - Vol. 24, N 4. - P. 159–200.
167. Sheth K.N. Neurologic complications of cardiac and vascular surgery / K.N. Sheth, E. Nourollahzadeh // *Handbook of clinical neurology*. – 2017. - № 141. – P. 573-592.
168. Sidiyakina, I.V. Rehabilitation of patients with chronic cardiac insufficiency in cases of peracute and acute severe cardioembolic stroke / I.V. Sidiyakina, T.V. Isaeva // *Exercise therapy and sports medicine*. – 2013. – Vol. 110, № 2. – P. 28-32.
169. Sirvinskas, E. Effects of intraoperative external head cooling on short-term cognitive function in patients after coronary artery bypass graft surgery / E. Sirvinskas, E. Usas, A. Mankute et al. // *Perfusion*. – 2013. – Vol. 29, № 2. – P. 1-6.
170. Song, Z. Association of CT perfusion and postoperative cognitive dysfunction after off-pump coronary artery bypass grafting / Z. Song, P. Fu, M. Chen et al. // *Neurological Research*. – 2016. – Vol. 38, № 6. – P. 533-537.
171. Sun, X. Silent brain injury after cardiac surgery: a review: cognitive dysfunction and magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging findings / X. Sun, J. Lindsay, L.H. Monsein et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60, № 9. – P. 791-797.
172. Sunderland, T. Clock drawing in Alzheimer's disease: A novel measure of dementia severity / T. Sunderland // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1989. – Vol. 37, № 8. – P. 725-729.
173. Tsai, T.L. An update on postoperative cognitive dysfunction / T.L. Tsai, L.P. Sands, J.M. Leung // *Advances in anesthesia*. – 2010. - № 28. – P. 269–284.
174. Van Harten, A.E. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia / A.E. Van Harten, T.W. Scheeren, A.R. Absalom // *Anaesthesia*. – 2012. - № 67. – P. 280–293.

175. Wang, J. Comparison of the incidence of postoperative neurologic complications after on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients: A meta-analysis of 11 studies / J. Wang, C. Gu, M. Gao et al. // *Int J Cardiol.* – 2015. - № 15. – P. 195-197.
176. Wolman, L.R. Cerebral injury after cardiac surgery – identification of a group at extraordinary risk / L.R. Wolman, A.N. Nussmeier et al. // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30. – P. 514-517.
177. Xu, B. Relationship between neurological complications, cerebrovascular and cerebral perfusion following off-pump coronary artery bypass grafting / B. Xu, Q. Qiao, M. Chen et al. // *Neurological Research.* – 2015. – Vol. 37, № 5. – P. 421-426.
178. Zhang, X. Perioperative hyperglycemia is associated with postoperative neurocognitive disorders after cardiac surgery / X. Zhang, X. Yan, J. Gorman et al. // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2014. - № 10. – P. 361-370.
179. Zhu, Z.G. Comparison of outcomes between off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: a meta-analysis / Z.G. Zhu, W. Xiong, J.L. Ding et al. // *Braz J Med Biol Res.* – 2017. - № 3. – P. 5711-5718.
180. Zigmond, A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983. – Vol. 67. – P. 361–70.

Краткая шкала оценки психического статуса MMSE

| ШКАЛА MMSE | | | |
|--|---|---------------------|-----------------|
| № | Ориентация больного | Неверно 0 баллов | Верно 1 балл |
| Неврологическое исследование ОРИЕНТАЦИИ | | | |
| 1 | Какое сегодня число? | | |
| 2 | Какой сейчас месяц? | | |
| 3 | Какой сейчас год? | | |
| 4 | Какой сегодня день недели? | | |
| 5 | Какое сейчас время года? | | |
| 6 | В каком городе мы с Вами находимся? | | |
| 7 | В какой области мы находимся? | | |
| 8 | Назовите учреждение, в котором Вы сейчас находитесь | | |
| 9 | На каком этаже мы находимся? | | |
| 10 | В какой стране мы находимся? | | |
| Неврологическое исследование ВОСПРИЯТИЯ | | | |
| <i>«Слушайте меня внимательно, сейчас мы будем исследовать ваше внимание. Я произнесу 3 слова, ваша задача – запомнить слова. Я попрошу Вас повторить эти слова через некоторое время. Когда я вас попрошу – произнесите слова «Мяч, Флаг, Дверь» медленно и четко.»</i> | | | |
| Попросите повторить слова. Повторяйте тест до тех пор, пока пациент правильно не произнесет все три слова (не более 5 попыток). Зафиксируйте результат первой попытки: | | | |
| 11 | Ответил «Мяч» | | |
| 12 | Ответил «Флаг» | | |
| 13 | Ответил «Дверь» | | |
| Неврологическое исследование ВНИМАНИЯ И СЧЕТА | | | |
| Попросите пациента от 100 последовательно вычитать 7. Остановите пациента после пяти вычислений. Правильно: 93, 86, 79, 72, 65. За каждый правильный ответ 1 балл. За правильность всего теста 5 баллов | | | |
| 14 | Правильно «93» | | |
| 15 | Правильно «86» | | |
| 16 | Правильно «79» | | |
| 17 | Правильно «72» | | |
| 18 | Правильно «65» | | |
| Неврологическое исследование ПАМЯТИ | | | |
| Попросите повторить три слова, которые вы просили запомнить в разделе «восприятие» | | | |
| 19 | Ответил «Мяч» | | |
| 20 | Ответил «Флаг» | | |
| 21 | Ответил «Дверь» | | |
| Неврологическое исследование функции РЕЧИ | | | |
| 22 | Покажите пациенту часы и спросите «Что это?». 1 балл за правильный ответ | | |
| 23 | Покажите пациенту ручку и спросите «Что это?». 1 балл за правильный ответ | | |
| 24 | Попросите пациента повторить «Не если, и, или нет» 1 балл за задачу | | |
| ВЫПОЛНЕНИЕ ОПЕРАЦИЙ ИЗ ТРЕХ ДЕЙСТВИЙ | | | |
| <i>«Возьмите бумагу в правую руку, сложите пополам и положите на колено»</i> | | | |
| 25 | Пациент взял лист бумаги в правую руку – 1 балл | | |
| 26 | Пациент сложил пополам – 1 балл | | |
| 27 | Пациент положил на колено – 1 балл | | |
| ЧТЕНИЕ | | | |
| Покажите лист бумаги с надписью «Закройте глаза». Попросите пациента прочитать надпись и сделать то, что написано. | | | |
| 28 | Пациент закрыл глаза – 1 балл | | |
| ПИСЬМО Попросите пациента на чистой бумаге написать предложение, в котором содержится существительное и глагол. Предложение должно быть осмысленным | | | |
| 29 | Пациент написал предложение – 1 балл | | |
| КОПИРОВАНИЕ На листе бумаги нарисованы два пересекающихся пятиугольников. Просим пациента перерисовать картинку | | | |
| 30 | На листе бумаги нарисованы два пересекающихся пятиугольников. Просим пациента перерисовать картинку | | |

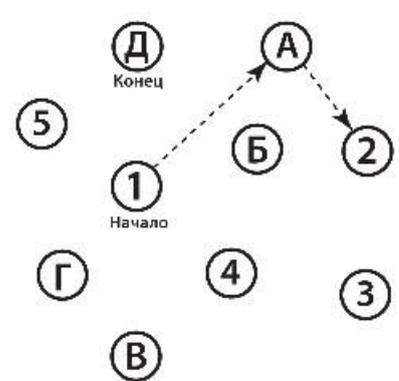
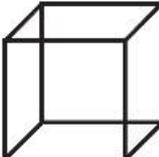
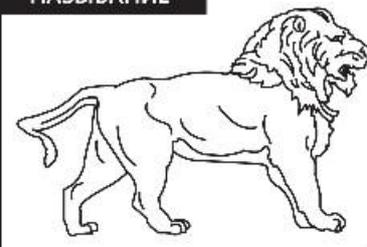
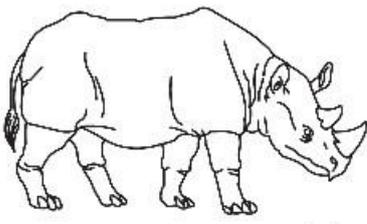
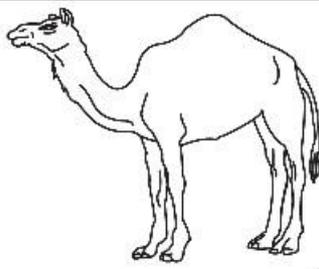
Интерпретация результатов теста исследования когнитивных признаков:

- 30 – 28 баллов – норма, нарушения когнитивных функций отсутствует
- 27 – 24 баллов – когнитивные нарушения
- 23 – 20 баллов – деменция легкой степени выраженности
- 19 – 11 баллов – деменция умеренной степени выраженности
- 10 – 0 баллов – тяжелая деменция

Монреальская шкала оценки когнитивных функций MoCA

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: _____
 Образование: _____ Дата рождения: _____
 Пол: _____ ДАТА: _____

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|--|-----------------|---------------------|---------|---------|--------|---------|-----------|-----|--|--|--------------|--|-----------|--|--|--|--|--|-------------------|
| <p>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</p>  <p style="text-align: right;">[]</p> | <p>Скопируйте куб</p>  <p style="text-align: right;">[]</p> | <p>Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div> <p style="text-align: right;">[] [] []</p> <p style="text-align: center;">Контур Цифры Стрелки</p> | <p>БАЛЛЫ</p> <p style="text-align: right;">___/5</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>НАЗЫВАНИЕ</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  <p style="text-align: center;">[]</p> |  <p style="text-align: center;">[]</p> |  <p style="text-align: center;">[]</p> | <p>___/3</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ПАМЯТЬ</p> | <p>Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">ЛИЦО</td> <td style="text-align: center;">БАРХАТ</td> <td style="text-align: center;">ЦЕРКОВЬ</td> <td style="text-align: center;">ФИАЛКА</td> <td style="text-align: center;">КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Попытка 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Попытка 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> | | | | ЛИЦО | БАРХАТ | ЦЕРКОВЬ | ФИАЛКА | КРАСНЫЙ | Попытка 1 | | | | | | Попытка 2 | | | | | | <p>нет баллов</p> |
| | ЛИЦО | БАРХАТ | ЦЕРКОВЬ | ФИАЛКА | КРАСНЫЙ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Попытка 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Попытка 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ВНИМАНИЕ</p> | <p>Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [] 7 4 2</p> | | | <p>___/2</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок. [] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ</p> | | | | <p>___/1</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Срочно считайте по 7 из 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.</p> | | | | <p>___/3</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>РЕЧЬ</p> | <p>Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []</p> | | | <p>___/2</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву П [] _____ (N ≥ 11 слов)</p> | | | | <p>___/1</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>АБСТРАКЦИЯ</p> | <p>Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [] поезд - велосипед [] часы - линейка</p> | | | <p>___/2</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</p> | <p>Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">ЛИЦО</td> <td style="text-align: center;">БАРХАТ</td> <td style="text-align: center;">ЦЕРКОВЬ</td> <td style="text-align: center;">ФИАЛКА</td> <td style="text-align: center;">КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">[]</td> </tr> </table> | ЛИЦО | БАРХАТ | ЦЕРКОВЬ | ФИАЛКА | КРАСНЫЙ | [] | [] | [] | [] | [] | <p>Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ</p> | | <p>___/5</p> | | | | | | | | |
| ЛИЦО | БАРХАТ | ЦЕРКОВЬ | ФИАЛКА | КРАСНЫЙ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [] | [] | [] | [] | [] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</p> | <p>Подсказка категории</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>Множественный выбор</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ОРИЕНТАЦИЯ</p> | [] Дата | [] Месяц | [] Год | [] День недели | [] Место [] Город | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>___/6</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Тест рисования часов

10 баллов – норма
Нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время.



9 баллов
Незначительные неточности расположения стрелок.



8 баллов
Более заметные ошибки в расположении стрелок.



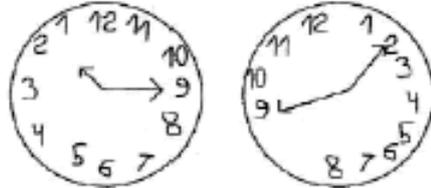
7 баллов
Стрелки показывают совершенно неправильное время.



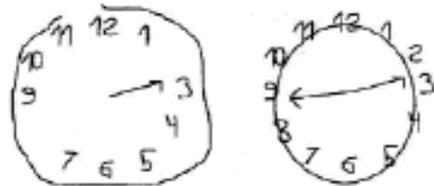
6 баллов
Стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком).



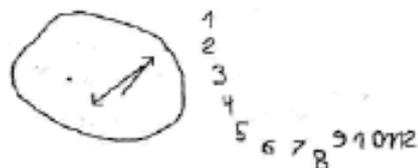
5 баллов
Неправильное расположение чисел на циферблате: они следуют в обратном порядке (против часовой стрелки) или расстояние между числами неодинаковое.



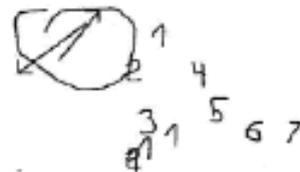
4 балла
Утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга.



3 балла
Числа и циферблат более не связаны друг с другом.



2 балла
Деятельность больного показывает, что он пытается выполнить инструкцию, но безуспешно.



1 балл
Больной не делает попыток выполнить инструкцию.

Таблица 1 для теста Шульте

| | | | | |
|----|----|----|----|----|
| 13 | 6 | 5 | 15 | 22 |
| 1 | 4 | 2 | 21 | 17 |
| 8 | 11 | 3 | 18 | 16 |
| 12 | 9 | 19 | 25 | 23 |
| 7 | 14 | 20 | 24 | 10 |

4brain.ru

Таблица 2 для теста Шульте

| | | | | |
|----|----|----|----|----|
| 9 | 23 | 10 | 1 | 22 |
| 16 | 15 | 24 | 3 | 14 |
| 18 | 21 | 7 | 20 | 4 |
| 17 | 25 | 8 | 6 | 11 |
| 5 | 2 | 19 | 13 | 12 |

4brain.ru

Таблица 3 для теста Шульте

| | | | | |
|----|----|----|----|----|
| 7 | 3 | 6 | 9 | 20 |
| 10 | 23 | 17 | 12 | 18 |
| 14 | 16 | 13 | 15 | 1 |
| 8 | 2 | 4 | 22 | 21 |
| 19 | 25 | 24 | 5 | 11 |

4brain.ru

Таблица 4 для теста Шульте

| | | | | |
|----|----|----|----|----|
| 4 | 8 | 20 | 15 | 22 |
| 23 | 9 | 1 | 5 | 19 |
| 24 | 16 | 11 | 17 | 14 |
| 21 | 7 | 6 | 10 | 12 |
| 3 | 18 | 25 | 13 | 2 |

4brain.ru

Таблица 5 для теста Шульте

| | | | | |
|----|----|----|----|----|
| 5 | 10 | 2 | 15 | 3 |
| 1 | 7 | 16 | 8 | 13 |
| 6 | 12 | 25 | 21 | 18 |
| 22 | 19 | 11 | 20 | 14 |
| 24 | 4 | 9 | 23 | 17 |

4brain.ru

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS – Часть I

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

1. **Я испытываю напряжение, мне не по себе**
 - 3 - все время
 - 2 - часто
 - 1 - время от времени, иногда
 - 0 - совсем не испытываю
2. **Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться**
 - 3 - определенно это так, и страх очень велик
 - 2 - да, это так, но страх не очень велик
 - 1 - иногда, но это меня не беспокоит
 - 0 - совсем не испытываю
3. **Беспокойные мысли крутятся у меня в голове**
 - 3 - постоянно
 - 2 - большую часть времени
 - 1 - время от времени и не так часто
 - 0 - только иногда
4. **Я легко могу присесть и расслабиться**
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверно, это так
 - 2 - лишь изредка, это так
 - 3 - совсем не могу
5. **Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь**
 - 0 - совсем не испытываю
 - 1 - иногда
 - 2 - часто
 - 3 - очень часто
6. **Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться**
 - 3 - определенно, это так
 - 2 - наверно, это так
 - 1 - лишь в некоторой степени, это так
 - 0 - совсем не испытываю
7. **У меня бывает внезапное чувство паники**
 - 3 - очень часто
 - 2 - довольно часто
 - 1 - не так уж часто
 - 0 - совсем не бывает

Количество баллов здесь _____

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS – Часть II

Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

1. **То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство**
 0 - определенно, это так
 1 - наверное, это так
 2 - лишь в очень малой степени, это так
 3 - это совсем не так
2. **Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное**
 0 - определенно, это так
 1 - наверное, это так
 2 - лишь в очень малой степени, это так
 3 - совсем не способен
3. **Я испытываю бодрость**
 3 - совсем не испытываю
 2 - очень редко
 1 - иногда
 0 - практически все время
4. **Мне кажется, что я стал все делать очень медленно**
 3 - практически все время
 2 - часто
 1 - иногда
 0 - совсем нет
5. **Я не слежу за своей внешностью**
 3 - определенно, это так
 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени
 0 - я слежу за собой так же, как и раньше
6. **Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения**
 0 - точно так же, как и обычно
 1 - да, но не в той степени, как раньше
 2 - значительно меньше, чем обычно
 3 - совсем так не считаю
7. **Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы**
 0 - часто
 1 - иногда
 2 - редко
 3 - очень редко

Количество баллов здесь _____

- 0-7 баллов → «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)
 8-10 баллов → «субклинически выраженная тревога / депрессия»
 11 баллов и выше → «клинически выраженная тревога / депрессия»

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель научно-клинического совета
зам. генерального директора
по научно-лечебной работе ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский
центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России
д.м.н. проф.
М.А.Карпенко



Май 2020 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

В практику работы отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России Санкт-Петербурга результатов научно-исследовательской работы Портник Ольги Александровны на тему: «Клинико-неврологическая и нейровизуализационная диагностика постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения и возможности нейропротекции».

Настоящим подтверждается, что результаты диссертационного исследования Портник О.А. внедрены в лечебно-диагностическую работу магнитно-резонансной томографии, что позволяет повысить эффективность клинико-инструментальной диагностики постгипоксической энцефалопатии, а также значительно усовершенствовать патогенетическую терапию церебральных осложнений у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, из Санкт-Петербурга и других регионов РФ.

Врач рентгенолог

Врач рентгенолог

Врач рентгенолог

Ефимцев А.Ю.

Соколов А.В.

Шмедых Н.Ю.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ имени В.А.Алмазова»к.м.н. доцент
Е.В.Пармон

_____ марта 2020 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации института медицинского образования (ИМО) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов научной работы по результатам кандидатской диссертации на тему: «Клинико-неврологическая и нейровизуализационная диагностика постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения и возможности нейропротекции» аспиранта кафедры неврологии и психиатрии Портник Ольги Александровны.

Мы, нижеподписавшиеся в составе: декана лечебного факультета ИМО д.м.н. доцента Г.А. Кухарчик, заведующего кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ИМО д.м.н. проф. Г.Е. Труфанова, заведующего научно-исследовательской лабораторией лучевая визуализация НИО лучевой диагностики к.м.н. доцента кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ИМО А.Ю. Ефимцева подтверждаем, что результаты диссертационного исследования на тему: «Клинико-неврологическая и нейровизуализационная диагностика постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения и возможности нейропротекции» очного аспиранта кафедры неврологии и психиатрии Портник Ольги Александровны внедрены в образовательный процесс для обучающихся на кафедре и используются в лекциях и практических занятиях для клинических ординаторов по теме: «Диагностика заболеваний центральной нервной системы».

Декан лечебного факультета ИМО
д.м.н. доцент

Г.А. Кухарчик

Зав. кафедрой лучевой диагностики и
медицинской визуализации ИМО
д.м.н. профессор

Г.Е. Труфанов

Зав. научно-исследовательской лабораторией
лучевая визуализация НИО
лучевой диагностики к.м.н. доцент

А.Ю. Ефимцев

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор института медицинского образования
ФГБУ «ИМИЦ» имени В.А.Алмазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



к.м.н. доцент
Е.В.Пармон

2020 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс кафедры неврологии и психиатрии института медицинского образования (ИМО) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов научной работы по результатам кандидатской диссертации на тему: «Клинико-неврологическая и нейровизуализационная диагностика постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения и возможности нейропротекции» аспиранта кафедры неврологии и психиатрии Портник Ольги Александровны.

Мы, нижеподписавшиеся в составе: декана лечебного факультета ИМО д.м.н. доцента Г.А. Кухарчик, заведующей кафедрой неврологии и психиатрии ИМО д.м.н. доцента Т.М. Алексеевой, заведующей учебной частью кафедры неврологии и психиатрии ИМО к.м.н. доцента Е.Б. Паниной подтверждаем, что результаты диссертационного исследования на тему: «Клинико-неврологическая и нейровизуализационная диагностика постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения и возможности нейропротекции» очного аспиранта кафедры неврологии и психиатрии Портник Ольги Александровны внедрены в образовательный процесс для обучающихся на кафедре и используются в лекциях и практических занятиях для клинических ординаторов по теме: «Сосудистые заболевания центральной нервной системы».

Декан лечебного факультета ИМО
д.м.н. доцент

Г.А. Кухарчик

Зав. кафедрой неврологии и психиатрии ИМО
д.м.н. доцент

Т.М. Алексеева

Зав. учебной частью кафедры неврологии и психиатрии ИМО
к.м.н. доцент

Е.Б. Панина

