

Снижение риска нейрокогнитивных нарушений у пациентов кардиохирургического профиля, прооперированных в условиях искусственного кровообращения

Чигарева И.А. аспирант НИИОЗММ ДЗМ, член МНОАР, член координационного совета молодых специалистов АРР г. Санкт-Петербурга

Введение: Обзор посвящен современным представлениям о причинах развития нарушения функции головного мозга при кардиохирургических вмешательствах, выполненных в условиях искусственного кровообращения.

Ключевые слова: психоневрологические осложнения, искусственное кровообращение.

Abstract: The article deal analyzes today's concepts on the causes of cerebral dysfunction at surgery under extracorporeal circulation. Key words: anesthesia, psychoneurological complications, extracorporeal circulation, cognitive status, pathology of cardiovascular system

Для цитирования: Chigareva I.Reducing the risk of neurocognitive impairment for patients with cardiac surgery, performed under conditions of artificial circulation.
DOI:10.13140/RG.2.2.22620.03209

Введение: в течение последних лет качество оказания кардиохирургической помощи улучшилось за счет совершенствования хирургической техники и анестезиологического и реанимационного обеспечения, искусственного кровообращения, внедрения новых технологий, материалов и лекарственных средств. При этом, несмотря на снижение количества осложнений после проведения кардиохирургических вмешательств, частота их все еще остается высокой, а спектр осложнений практически не меняется с годами, что является посылкой для дальнейших разработок мер профилактики и увеличения эффективности лечения послеоперационных осложнений [1;2]. Одними из наиболее тяжелых осложнений после кардиохирургических операций являются неврологические дисфункции. Проблема неврологического дефицита после операций на сердце остаётся одной из актуальных проблем на протяжении всей истории кардиохирургии. Тяжелые последствия данной категории осложнений влекут за собой медицинские, материальные и социальные проблемы [2]. Неврологические осложнения нередко становятся фатальными, а иногда являются обратимыми с последующей частичной или полной реабилитацией больного. Именно неврологические осложнения являются ведущей причиной инвалидизации и

ухудшения качества жизни после кардиохирургических операций [3]. Задачи кардиоанестезиологии в настоящее время также расширяются и включают в себя не только собственно анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств, но и более широкий спектр лечебных и профилактических мер, направленных на периоперационную органопротекцию и снижение количества послеоперационных осложнений [Murkin J.M. и др., 2011; Zanatta P. и др., 2011; Трубникова О.А. и др., 2015; Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015; Hernández- García C., Rodríguez-Rodríguez A., Egea-Guerrero J.J., 2016]. НО относятся к одним из самых тяжелых осложнений после кардиохирургических операций. Их развитие увеличивает летальность, удлиняет время госпитализации пациентов и в отделении реанимации, и в стационаре, увеличивает период реабилитации, является ведущей причиной инвалидизации и ухудшения качества жизни после кардиохирургических операций [Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Fudickar A. и др., 2011; Nicolini F. и др., 2013]. Независимо от спектра симптомов и степени их выраженности, послеоперационные НО в дальнейшем могут становиться не только медицинской, но и социальной проблемой [Иванов С.В., 2005; Kellermann K., Jungwirth B., 2010]. В любом случае,

дисфункция центральной нервной системы увеличивает сроки госпитализации и стоимость лечения, приводит к возникновению осложнений со стороны других органов и систем [5]. Все больше внимания в последние годы уделяют изучению послеоперационных когнитивных и психических дисфункций, развивающихся после операций на сердце [4]. Данные о том, что послеоперационная когнитивная дисфункция может служить пусковым моментом дальнейшего прогрессирующего ухудшения состояния головного мозга (ГМ), за счет развития нейродегенеративных заболеваний в более отдаленном послеоперационном периоде, делают дальнейшее изучение данного вопроса еще более актуальным. [4]. В настоящее время целевыми задачами специалистов являются уже не только улучшение ранних результатов и минимизация тяжелых осложнений, но и оптимизация отдаленных результатов и качества жизни пациента в целом [5]. В связи с оптимизацией медицинской помощи населению, развитием эндоваскулярных технологий, лекарственного обеспечения и увеличения продолжительности жизни, отмечается увеличение среднего возраста кардиохирургических пациентов с 64 лет в 2001 к 67 годам в 2010 [6]. Задачи кардиоанестезиологии в настоящее время также расширяются и включают в себя не только собственно анестезиологическое обеспечение

оперативных вмешательств, но и более широкий спектр лечебных и профилактических мер, направленных на периоперационную органопротекцию и снижение количества послеоперационных осложнений [7]. Этиология и патогенез неврологических нарушений ГМ зависит от вида НО. При этом нужно отметить, что часто причины и особенно течение патологического процесса являются сходными для НО различной степени тяжести. Такие процессы как воздушная и материальная эмболии, нарушение метаболизма и кровообращения, отек ГМ, ишемические и гипоксические нарушения, нейротоксические воздействия в той или иной степени вызывают НО [8]. Безусловно, главными причинами развития самого тяжелого вида НО - инсульта являются материальные или массивные воздушные эмболии. К тяжелым повреждениям также приводят ишемия и длительная гипоксия ГМ. Они могут развиваться в связи с выраженной интраоперационной нестабильностью гемодинамики или проведением реанимационных мероприятий. В данном случае 21 поражение ГМ может носить тотальный характер и сопровождается формированием отека ГМ, зон геморрагии, внутричерепной гипертензией и дислокацией мозговых структур [9]. Многие авторы описывают негативное влияние низкого уровня гематокрита (Ht) и гемоглобина (Hb) у

кардиохирургических пациентов, а также выраженной гемодилуции во время ИК в развитии неврологических осложнений. Была описана глубокая десатурация при выраженной гемодилуции ($Ht < 16\%$) при нормальном перфузионном давлении, нормакапнии, высоких показателях парциального давления кислорода в артериальной и смешанной венозной крови. Сниженный Ht во время ИК является независимым прогнозирующим маркером НО. Ht во время ИК необходимо поддерживать в диапазоне 25-29% [10]. В последние годы появляется все больше данных о том, что избыточная глубина анестезии обладает губительным действием на функцию ГМ, приводя к апоптозу клеток мозга. В немногочисленных экспериментальных работах было доказано, что негативное влияние на мозг оказывает искусственная вентиляция легких (ИВЛ), особенно, использование высоких дыхательных объемов (ДО). Некоторые авторы выделяют и послеоперационные факторы риска развития НО, такие как позднее время пробуждения, долгая ИВЛ, длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), долгая послеоперационная госпитализация [11]. Нужно отметить, что во многих исследованиях было доказано негативное влияние различных анестетиков на функцию ГМ. При этом механизм их действия является

многообещающим с точки зрения реализации стратегии фармакологической защиты ГМ и существуют работы, подтверждающие их нейропротективные свойства. Основным возможным механизмом нейропротективного действия анестетиков является подавление спонтанной электрической активности нейронов, уменьшение энергопотребления, а, следовательно, и восприимчивости мозга к гипоксии с большей вероятностью сохранности его функций, особенно коры ГМ. Свойств модуляции патофизиологических каскадов, обусловленных ишемией, у анестетиков нет. Мы остановимся на нейропротективных возможностях препаратов, которые были использованы в нашем исследовании. Пропофол. Пропофол является алкилфенолом, обладающим гипнотическими свойствами. Пропофол уменьшает церебральный кровоток (ЦК), внутричерепное давление (ВЧД) и церебральный метаболизм. Препарат вызывает снижение АД вследствие уменьшения системного сосудистого сопротивления и сердечного выброса. Его действие характеризуется быстрым пробуждением. Пропофол может снижать ЦК на фоне снижения АД, что иногда приводит к уменьшению церебральной оксигенации. Этих нежелательных явлений удастся избежать при соблюдении технологии титрования препарата. Пропофол обладает свойствами антагониста кальция, также описаны его антиоксидантные свойства. [Zhou W. и др., 1997; Shu L. и др., 2012]. Пропофол может обеспечивать подавление спонтанной активности ЭЭГ, уменьшая таким образом потребность мозга в кислороде до 50% [Shu L. и др., 2012]. На экспериментальных моделях церебральной ишемии были подтверждены нейропротективные свойства пропофола [Schifilliti D. и др., 2010; Nagman F. и др., 2012], например, представлены данные об уменьшении кальций-индуцированного апоптоза [Adembri C. и др., 2006] и уменьшении размеров инфаркта ГМ. 47 Однако в

клинических испытаниях не были подтверждены нейропротективные свойства пропофола в дозе, необходимой для подавления спонтанной ЭЭГ активности [Schifilliti D. и др., 2010]. В работе Gelb с соавт. [Gelb A.W. и др., 2002] было показано, что препарат уменьшает выраженность церебральной ишемии, но не обеспечивает длительного нейропротективного эффекта [Schifilliti D. и др., 2010; Shu L. и др., 2012]. В других работах было показано, что продолжительная нейропротекция пропофолом может быть достигнута только при умеренном повреждении мозга. Существуют данные о том, что сама по себе анестезия пропофолом не вызывает когнитивного дефицита при отсутствии других причин [Engelhard K. и др., 2004; Shu L. и др., 2012]. Нельзя сбрасывать со счетов важное преимущество пропофола – быстрое прекращение его действия с минимальной остаточной седацией.

Дексмететомидин. Данный препарат не относится к средствам для проведения анестезии, однако, в последнее время он широко используется как компонент анестезиологического пособия, так как в многочисленных клинических исследованиях было выявлено его положительное влияние на исходы оперативных вмешательств. При периоперационном применении дексамететомидина отмечено снижение госпитальной, 30-дневной и годичной летальности, уменьшение общей частоты послеоперационных осложнений [Ji F. и др., 2014]. Помимо этого было доказано, что на фоне применения дексамететомидина снижаются дозы и нежелательные эффекты других анестетиков. Продемонстрирована эффективность использования препарата для профилактики делирия у хирургических больных, то есть применение его в качестве первичного нейропротектора [12].

Нейропротективный эффект дексамететомидина связывают с его воздействием на α_2 - адренергические рецепторы, а также с его влиянием на имидазолиновые рецепторы 1-го и 2-го типа [Dahmani S. и др., 2008]. При применении дексамететомидина в эксперименте были продемонстрированы уменьшение объема некроза мозгового вещества при ишемии ГМ [Ma D. и др., 2004], подтвержденное снижением концентрации лактатдегидрогеназы

[Karmarkar S.W., Bottum K.M., Tischkau S.A., 2010]. Было продемонстрировано, что данный препарат предотвращает апоптоз и некроз при глутамат-индуцированной гибели клеток [Ma D. и др., 2004]. Нейропротективные свойства дексмететомидина были 48 подтверждены уменьшением степени неврологического дефицита после ишемического повреждения мозга на фоне его применения [Ma D. и др., 2004; Sato K. и др., 2010]. И все же, основным направлением применения дексмететомидина является послеоперационная седация в ОРИТ [Barr J., Kishman C.P., Jaeschke R., 2013]. Доказано, что в сравнении с другими седативными препаратами, дексмететомидин продемонстрировал свою эффективность как вторичный нейропротектор, уменьшая продолжительность делирия и длительность ИВЛ [Козлов И.А., 2013; Kunisawa T., 2011]. Можно предположить, что дексмететомидин является универсальным (первичным и вторичным) нейропротектором и очень перспективен для применения в кардиохирургии.

Галогенсодержащие ингаляционные анестетики (ИА). Все представители группы ИА обладают сходным влиянием на ГМ, однако, между ними существуют некоторые отличия. ИА вызывают расширение церебральных сосудов с увеличением ЦК. Благодаря этому прямому эффекту ИА нарушают сопряжение между метаболизмом мозга и мозговым кровотоком. Нужно отметить, что в отличие от внутривенных препаратов, угнетение ЭЭГ активности ИА не сопровождается каким-либо снижением мозгового кровотока [Kitano H. и др., 2007]. В рекомендациях Американской Кардиологической Ассоциации (АНА), Американской Коллегии Кардиологов (АСС), Американской Ассоциации Инсульта (АСА) [Hiratzka L.F. и др., 2010] но при кардиохирургических вмешательствах предложено разделять на 2 типа: к 1-му относят инсульты, переходящие ишемические атаки и фатальные церебральные нарушения, ко 2-му – спутанность сознания, возбуждение, дезориентацию или судорожные припадки без признаков локального повреждения ГМ, а также диффузные повреждения ГМ, сопровождающиеся

кратковременной дезориентацией или обратимым снижением интеллекта и памяти, часто требующие специальных методов диагностики. Последние также называют послеоперационной когнитивной дисфункцией (ПОКД). Другие авторы [Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010] предлагают несколько другую терминологию, которая при этом не меняет сути классификации. Они разделяют НО на неврологическую и нейрокогнитивную дисфункции, первая из которых является клинически очевидным центральным нарушением (инсульт, гипоксическая энцефалопатия), а вторая - нарушением когнитивных функций, зачастую, трудно определяемым и диагностируемым. Несколько неопределенным при данном виде разделения НО является место послеоперационного делирия, значимость которого в структуре НО является несомненной. Принципиальным отличием является предложение авторов выделять ПОКД в отдельный пункт классификации, так как появляется все больше данных о ее клинической значимости, несмотря на частое отсутствие ярких клинических проявлений. При данном варианте классификации появляются уже 3 типа НО - 1) Инсульт, 2) Энцефалопатия (в том числе, делирий), 3) ПОКД. Такой вариант разделения НО является наиболее информативным и охватывает как патоморфологическую и патофизиологическую структуру поражения ГМ, наличие нарушения сознания, так и отражает тяжесть данного поражения [Goto T., Maekawa K., 2014]. Делирий - это остро развившийся клинический синдром, который характеризуется изменением уровня сознания, снижением внимания или дезорганизацией мышления. Делирий является проявлением острой церебральной недостаточности. Это состояние может быть обусловлено повреждением анатомических структур мозга каким-либо патологическим процессом, а также развиваться на фоне интоксикации любого генеза [Лихванцев В.В., 2015; Frontera J.A., 2011]. Развитие делирия ассоциировано с ухудшением результатов лечения, увеличением осложнений, госпитальной и отдаленной летальности, увеличением пребывания в отделении реанимации,

более высокой стоимостью лечения [O’Keeffe S., Lavan J., 1997; Inouye S.K. и др., 1998; Bellelli G. и др., 2007; Brown С.Н., 2014]. В классификации делирия выделяют гипоактивный делирий (43,5%), смешанный (54,1%), гиперактивный (1,6%) [Попугаев К.А., Савин И.А., Лубнин А.Ю. и соавт, 2012; Гельфанд Б.Р., Краснов В.Н., 2014; Peterson J.F. и др., 2006]. В некоторых клинических ситуациях, например, если речь идет о субсиндромальном или гипоактивном делирии, грань между которым и ПОКД является достаточно тонкой и определяется выраженностью симптомов и необходимостью коррекции при помощи специальных средств. ПОКД - это когнитивное расстройство, развивающееся в ранний и сохраняющееся в поздний послеоперационный период, клинически проявляющееся нарушениями памяти и других высших корковых функций, а также трудностями концентрации внимания, подтвержденное данными нейропсихологического тестирования. ПОКД влечет за собой проблемы обучения, снижение умственной работоспособности и настроения [Wolman R.L. и др., 1999; Arrowsmith J.E. и др., 2000]. ПОКД относится к особой разновидности осложнений после хирургических вмешательств. Формально не являясь «осложнением», так как часто не приводит к необходимости применения дополнительных препаратов, не всегда удлиняет период пребывания в отделении реанимации и в стационаре в целом, не увеличивает стоимость лечения и даже часто не приводит к ощутимому дискомфорту пациентов. Тем не менее, ПОКД в любом случае связано с медицинским воздействием и затрагивают функцию высшей нервной деятельности [Selnes O.A. и др., 2001]. Более того, существуют данные о том, что ПОКД может служить пусковым моментом дальнейшего прогрессирующего ухудшения состояния ГМ, за счет развития нейродегенеративных заболеваний в более отдаленном послеоперационном периоде, особенно, у пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к такому виду заболеваний [Tardiff В.Е. и др., 1997; Wan Y. и др., 2010]. К ПОКД относят нарушение интеллектуальных и психических функций,

таких как скорость понимания и обработки новой информации, внимание, обучаемость, стабильность настроения, циркадные ритмы. При данно виде НО отмечают ухудшение познавательной функции, изменения психомоторной деятельности, нарушения сна, развитие личностных, тревожных и аффективных расстройств, а также депрессии [Иванов С.В., 2005; Fudickar A. и др., 2011]. Интересным вариантом анализа и классификации ранних неврологических осложнений является предложенное их разделение на преходящие (отмечают в88,3%) и непреходящие неврологические симптомы - в 11,7% [Nicolini F. и др., 2013].

1.1.2. Частота развития неврологических осложнений при операциях на сердце. Проблема НО в структуре послеоперационных осложнений была и остается значительной проблемой кардиохирургии. В последнее время наметилась тенденция к снижению частоты грубого повреждения ГМ, хотя на этапах становления кардиохирургии частота подобных осложнений была высокой (34-44% против 0,6-10% в настоящее время) [Moody D.M. и др., 1995; Selim M., 2007; Li J., Bi Q., 2012]. Частота периоперационного инсульта безусловно зависит от типа и сложности кардиохирургического вмешательства. Так, при реконструктивных вмешательствах на восходящей аорте она составляет — 8,7%; при изолированном АКШ с ИК— 1-6%, АКШ без ИК - 0,6-6%, при сочетании АКШ с протезированием клапанов — 7,4%. Изолированное вмешательство на клапанах сердца сопровождается формированием инсульта в 4,8-8,8%, а при одномоментном хирургическом вмешательстве на 2-3 клапанах — в 9,7% наблюдений. При других операциях на открытом сердце частота развития инсульта увеличивается до 4,2- 13% [Медведева Л.А., Еременко А.А., 2015; Nina V.J. da S. и др., 2012; Selim M., 2007; Pillai J.B., Suri R.M., 2008; Kellermann K., Jungwirth B., 2010; Miyazaki S. и др.,2011; Li J., Bi Q., 2012]. Нужно отметить, что многие авторы до сих пор при анализе НО уделяют основное внимание именно инульту, как наиболее тяжелому осложнению, влияющему на ранние результаты кардиохирургического лечения

[Likosky D.S. и др., 2003; Nina V.J. da S. и др., 2012]. Действительно, в модели по прогнозированию 30-дневной летальности и осложнений, предложенной обществом европейских торакальных хирургов, развитие инсульта является одним из наиболее значимых факторов. Годовая летальность при развитии инсульта составляет 15%-30%, тогда как при развитии нефатальных НО – 10% [Shroyer A.L.W. и др., 2003; Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Grocott H.P., Tran T., 2010; Kellermann K., Jungwirth B., 2010]. Летальность в группе больных с НО была в 8-10 раз выше, чем в группе больных без признаков повреждения центральной нервной системы (ЦНС). Помимо инсульта в последнее время все большее внимание исследователей привлекают менее тяжелые НО, в первую очередь делирий и ПОКД. Частота возникновения делирия в кардиохирургии составляет по разным данным от 4,1% до 52% и более [Miyazaki S. и др., 2011; Brown C.H. и др., 2015]. Некоторые авторы выделяют также гипоксически-метаболическую ЭП, которая также относится к НО 2 типа [Li J., Bi Q., 2012]. По различным данным дисфункция ЦНС в кардиохирургии проявляется в виде нейрокогнитивных и психических нарушений у 20%-90%, которые могут сохраняться у 15-56% пациентов до одного года, в некоторых случаях остаются до 5 лет после операции [Newman M.F. и др., 2001; Selnes O.A. и др., 2001; Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Stroobant N. и др., 2010; Miyazaki S. и др., 2011; Nina V.J. da S. и др., 2012]. Хотелось бы отметить, что наиболее часто в структуре ранней ПОКД встречались нарушения нейродинамики и памяти (31,3%). В структуре стойкой ПОКД сохранялись те же изменения. Результаты исследования продемонстрировали, что когнитивный статус пациентов после кардиохирургических вмешательств не улучшается в течение года [Трубникова О.А. и др., 2015]. По некоторым данным НКФ восстанавливается полностью примерно у половины больных [Selnes O.A. и др., 2006; Fontes M.T. и др., 2013]. НКФ в отдаленном периоде коррелирует со Шкалой ежедневной жизненной активности (Instrumental Activities of Daily Living scores), а ПОКД значительно влияет на качество жизни

больного и владение некоторыми необходимыми навыками на пример, такими, как управление автомобилем или способность вернуться к работе [Ahlgren E. и др., 2003; Fontes M.T. и др., 2013]. Этиология и патогенез неврологических нарушений ГМ зависит от вида НО. При этом нужно отметить, что часто причины и особенно течение патологического процесса являются сходными для НО различной степени тяжести. Такие процессы как воздушная и материальная эмболии, нарушение метаболизма и кровообращения, отек ГМ, ишемические и гипоксические нарушения, нейротоксические воздействия в той или иной степени вызывают НО [Медведева Л.А., Еременко А.А., 2015; Tagarakis G.I. и др., 2011]. Безусловно, главными причинами развития самого тяжелого вида НО - инсульта являются материальные или массивные воздушные эмболии. К тяжелым повреждениям также приводят ишемия и длительная гипоксия ГМ. Они могут развиваться в связи с выраженной интраоперационной нестабильностью гемодинамики или проведением реанимационных мероприятий. В данном случае поражение ГМ может носить тотальный характер и сопровождается формированием отека ГМ, зон геморрагии, внутричерепной гипертензией и дислокацией мозговых структур [Newman M.F. и др., 2006]. Одним из основных факторов риска развития инсульта после кардиохирургических вмешательств является атеросклеротическое поражение артерий ГМ и аорты. Артериолосклероз и изменение эластичности артерий у пожилых пациентов также являются неблагоприятным фоном, на котором развиваются инсульты. По многочисленным данным более чем у 50% пациентов, которым выполняются операции АКШ, имеется сопутствующее внутричерепное или экстракраниальное поражение артерий, которое увеличивает риск развития послеоперационных НО в несколько раз [Шевченко Ю.Л. и др., 2009; Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф., 2010; Murkin J.M., 2004; Murkin J.M. и др., 2007]. Около половины инсультов происходит в первые же сутки после вмешательства. В данном случае эмболия является следствием манипуляций на сердце и аорте, а также

может быть связана с проведением ИК. Более позднее развитие инсульта вследствие эмболии может быть связано с нарушениями ритма сердца, в первую очередь фибрилляции предсердий, на фоне гиперкоагуляции, развитием периоперационного инфаркта миокарда (ИМ) или отсроченной эмболизацией из трабекулярной зоны левого желудочка (ЛЖ). В случае наличия у пациентов гемодинамически значимых стенозов артерий ГМ, даже кратковременная нестабильность гемодинамики может привести к формированию тромбоза и ишемии в данной зоне ГМ [Selim M., 2007]. Менее тяжелые НО 2 типа, которые клинически проявляются обратимыми нарушениями функции ГМ, например в виде транзиторной ишемической атаки (ТИА), делирия или судорожного синдрома, также в той или иной степени сопровождаются острым диффузным поражением ГМ вследствие перенесенных гипоксических, дисциркуляторных, дисметаболических или микроэмболических эпизодов. Данный вид НО может проявляться диффузной мелкоочаговой неврологической дисфункцией или преходящими нарушениями мозгового кровообращения с локальными зонами поражения. При преимущественном поражении корковых структур на первый план клинической картины выходят делириозные расстройства или тяжелые очевидные когнитивные нарушения [Goto T., Maekawa K., 2014]. Описано множество факторов, которые могут влиять на развитие ПОКД. Эти факторы часто пересекаются с причинами более грубых неврологических дисфункций, а некоторые патогенетические факторы рассматривают исключительно как причину ПОКД [Vokeriia L.A. и др., 2007; Rosso L. и др., 2012]. Снижение доставки кислорода к ГМ является универсальным фактором, запускающим патологические процессы. Достоверное влияние как абсолютного снижения оксигенации ГМ ниже нормальных значений во время оперативного вмешательства, так и значимого снижения относительно ее исходных показателей на развитие НО разных типов было продемонстрировано многочисленными исследованиями. Безусловно, степень повреждения церебральных функций во многом зависит от

длительности снижения оксигенации и исходных возможностей ауторегуляции ГМ [Медведева Л.А., Еременко А.А., 2015; Murkin J.M. и др., 2011; Zheng F. и др., 2013]. Повышение восприимчивых к мозговой ишемии маркеров, таких как S-100 и нейрон-специфическая енолаза (NSE) является предиктором снижения познавательной функции в послеоперационном периоде [Lazibat I. и др., 2012; Вауган Н. и др., 2013]. При исследовании воздействия гипероксии на ГМ во время ИК достоверного влияния на НКФ выявлено не было [Fontes M.T. и др., 2014]. Существуют работы о том, что одним из предикторов развития ПОКД является увеличенная экстракция кислорода [Newman M.F. и др., 1994]. Такой показатель как уровень перфузионного артериального давления (**АД**) во время ИК, представляемый многими авторами как значимый в развитии НО, по другим данным, проявляет свое влияние на ГМ только при выходе из нормального коридора значений или при выраженном нарушении ауторегуляции сосудов ГМ. Например, в одном из исследований высокое среднее артериально давление (АД_{ср}) порядка 80–110 мм рт. ст. по сравнению с 45–60 мм рт. ст. во время ИК было связано с достоверно ($p=0,026$) более редким развитием острого нарушения мозгового кровообращения ОНМК (2,4 и 7,2% соответственно). При этом частота ПОКД в группах при анализе через 6 месяцев достоверно не отличалась. В другом исследовании была продемонстрирована зависимость АД_{ср} и познавательного снижения в раннем послеоперационном периоде [Караваев Б.И., Лебедева Р.Н., 1998; Burkhardt C.S. и др., 2011; Hedberg M., Voivie P., Engström K.G., 2011; Sierpe M. и др., 2011]. Существуют работы, в которых не подтверждается взаимосвязь перфузионного АД во время ИК и послеоперационных познавательных нарушений [Charlson M.E. и др., 2007]. Независимость АД_{ср} и оксигенации ГМ определяет нормальную здоровую ауторегуляцию в широком диапазоне значений перфузионного давления. Существует корреляция между нарушением ауторегуляции, уровнем АД_{ср} и оксигенацией ГМ [Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф., 2010; Burkhardt C.S. и др., 2011; Murkin J.M. и др., 2007]. Многочисленные

исследования подтвердили сохранение механизмов ауторегуляции ГМ во время кардиохирургических операций, включая этап ИК для большинства пациентов (исключение - пациенты с выраженной и длительно существующей АГ и СД) [Hori D. и др., 2015]. Часть исследований свидетельствуют о значимой роли системной воспалительной реакции (СВР) в развитии различных НО [Шевченко Ю.Л. и др., 2009]. СВР при операциях с ИК, вызванная контактом крови с инородной поверхностью оксигенатора, сопровождается активизацией провоспалительных медиаторов, запуском циклооксигеназных реакций, а медиаторы воспаления, попадая в кровоток, вызывают эндотелиальную дисфункцию и изменяют проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [Abbott N.J., 2000; Gonzalvo R. и др., 2007]. Однако вопрос о том, первично ли региональное воспаление в ГМ или оно является ответной реакцией мозга на ИК (микроэмболия и отек ГМ), остается до конца не ясным [Светлова Н.Ю., 2006; McBride W.T. и др., 2007; Grocott H.P., Stafford-Smith M., 2006]. Воспалительный ответ может ухудшать НКФ, что имеет некие общие патогенетические процессы с болезнью Альцгеймера [Wan Y. и др., 2010; Li X. и др., 2013]. Известно, что механизм дисфункции ГЭБ может быть связан с усилением экспрессии гена транскрипции фактора FOS [Cavaglia M. и др., 2004; Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015]. Уровень воспалительных биомаркеров у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями исходно более высокий, чем у больных без патологии сердечно-сосудистой системы, что может свидетельствовать о наличии у них хронического воспалительного процесса, который, в свою очередь, предрасполагает эту категорию больных к развитию НО [Baigam H. и др., 2013]. Представлены данные о том, что в патогенез ПОКД могут быть вовлечены такие вещества как фактор некроза опухоли (TNF- α), β -амилоид, интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 6 (IL-6), аполипопротеин E4, система комплемента, P-селектин и C-реактивный белок [Baufreton C. и др., 2005; Cibelli M. и др., 2010; Terrando N. и др., 2011; Cai Y. и др., 2012; Reinsfelt B. и др., 2012;

Klinger R.Y. и др., 2013; Li X. И др., 2013; Reinsfelt B. и др., 2013]. Существуют также клинические и экспериментальные исследования о негативном влиянии гипергликемии (ГГ) на неврологический статус. ГМ является инсулиннезависимым органом, то есть глюкоза попадает в его клетки вне зависимости от наличия инсулина методом простой диффузии. Содержание глюкозы в ткани мозга коррелирует с уровнем гликемии и составляет от 22 до 35% плазменной концентрации глюкозы (в норме 1,5 - 4,5 мкмоль/г или $1,7 \pm 0,9$ ммоль/л). Для адекватной функции ГМ, уровень ее должен поддерживаться в узком коридоре нормальных значений, так как глюкоза является главным энергетическим субстратом для мозга. И гипер-, и гипогликемия влияют на когнитивные функции и нейродегенеративные процессы. ГГ в присутствии мозговой ишемии увеличивает производство и высвобождение активирующих нейромедиаторов-аминокислот, таких как глутамат и аспартат, которые являются ключевыми посредниками в запуске ишемических каскадов в мозге [Lecomte P. и др., 2011]. Кроме того, ГГ увеличивает воспалительный ответ, что подтверждается увеличенными плазменными концентрациями С-реактивного белка, кортизола и цитокинов, которые сами являются нейротоксическими [Rybka J., 2010]. ГГ увеличивает субстрат анаэробного метаболизма при ишемии, что приводит к лактатацидозу и дисбалансу внутриклеточного гомеостаза. Нарушаются процессы гликолиза, синтеза белка, гомеостаза ионов, функции нейромедиаторов, ферментов, свободнорадикального окисления, транспорта глутамата, что, в свою очередь, усиливает повреждение ГМ [Zhang W.-F. и др., 2012]. Возможными механизмами нейротоксического действия ГГ являются: развитие оксидативного стресса в нейронах на фоне ГГ, который приводит к их повреждению и дисфункции; увеличение содержания норадреналина и адреналина в ГМ на фоне ГГ и инсулинорезистентности, а также снижение содержания серотонина и его производных, т.е. нарушение медиаторной активности. ГГ может вызывать дисфункцию дофаминергической, серотонинергической, адренергической и

холинергической систем ГМ, также, как и гипогликемия на фоне неадекватного лечения инсулином [Shpakov A.O., 2012]; истощение запасов L-аргинина и жирных 25 кислот на фоне ГГ, что приводит к возникновению дефицита оксида азота (NO) и увеличивает риск развития инсульта [Das U.N., 2010]; угнетение функции так называемых разобщающих белков, которые, возможно, участвуют в защите митохондрий от активных форм кислорода [Cardoso S. и др., 2013]; влияние вариабельности гликемии на деполяризацию мембран, что может вызывать трансмембранные нарушения [Hoffmann U. и др., 2013]. Своевременно не скорректированная ГГ на этапе реперфузии является триггером ишемического нейронального повреждения. Механизм этого феномена до конца неизвестен. Натриево-глюкозный транспортер переносит глюкозу в клетки вместе с ионами Na⁺, что заканчивается деполяризацией мембран. Результаты исследований демонстрируют, что натриево-глюкозный транспортер активируется при постишемической ГГ и может участвовать в механизме нейронального повреждения [Yamazaki Y., Harada S., Tokuyama S., 2012]. В конечном счете все вышеописанные процессы приводят к необратимым нарушениям в области пенумбры и ухудшению течения церебрального повреждения [Anderson R.E. и др., 1999]. В многочисленных исследованиях была показана связь НО различной степени тяжести после операций с ИК и периоперационной ГГ, более того, было подтверждено ее негативное влияние на летальность [Puskas F. и др., 2007; Carvalho G. и др., 2011; Murkin J.M. и др., 2011]. Патологическое влияние *длительно существующей* ГГ на ГМ не вызывает сомнений. Известно, что при СД и 1-го, и 2-го типа развиваются и прогрессируют когнитивные дисфункции. Оба типа СД при хронической ГГ и микроангиопатии влияют на замедление психической и двигательной активности, внимание и организаторские способности, а также замедляют передачу в нейронах, способствуют атрофии коры, развитию структурных нарушений в белом веществе, изменению нейрометаболизма [McCrimmon R.J., Ryan C.M., Frier B.M., 2012]. Острая стрессовая ГГ

значительно ухудшает прогноз при нейрохирургических и неврологических заболеваниях. Например, ГГ уменьшает годовую выживаемость при инсульте, а также увеличивает раннюю летальность после ишемического инсульта [Fang Y. и др., 2013]. ГГ также является прогностическим фактором при травме ГМ [Frutos Bernal E. и др., 2013]. Была выявлена значимая взаимосвязь между уровнем глюкозы крови и величиной 26 внутричерепного давления в первые 24 ч после черепно-мозговой травмы [Williams L.S. и др., 2002]. У пациентов с ГГ была отмечена меньшая отдаленная выживаемость и худшие функциональные показатели после повреждений ГМ. [Parsons M.W. и др., 2002]. По данным экспериментальных исследований ГГ значительно осложняет эпизоды церебральной ишемии у взрослых особей [Zhang W.-F. и др., 2012]. При этом ранняя инсулинотерапия ГГ в сочетании с тромболизом активатором плазминогена при инсульте продемонстрировала хорошие клинические результаты [Fan X. и др., 2013]. В кардиохирургии поддержание нормогликемии во время операции путем инфузии инсулина достоверно предотвращает ухудшение кратковременной и долгосрочной памяти [Schricker T. и др., 2014]. Многие авторы описывают негативное влияние низкого уровня гематокрита (Ht) и гемоглобина (Hb) у кардиохирургических пациентов, а также выраженной гемодилюции во время ИК в развитии неврологических осложнений. K. Karkouti et al. описывали глубокую десатурацию при выраженной гемодилюции (Ht < 16%) при нормальном перфузионном давлении, нормокапнии, высоких показателях парциального давления кислорода в артериальной и смешанной венозной крови [Karkouti K. и др., 2005]. На фоне совершенствования методик обеспечения кардиохирургически вмешательств отмечается тенденция к снижению количества грубых НО. Тем более актуальными представляются вопросы профилактики, выявления и осознания так называемых минимальных неврологических дисфункций, частота которых по-прежнему остается высокой после оперативных вмешательств на сердце. Значимость данной патологии в структуре

послеоперационной заболеваемости и ее влияние на качество жизни пациентов описаны выше. Основным методом выявления ПОКД в настоящее время является нейрокогнитивное тестирование пациентов, которое должно носить сравнительный характер на этапах до и послеоперативного вмешательства. К сожалению, данный вид обследования не является стандартным клиническим подходом и представляет в настоящее время в основном научный интерес для анестезиологов-реаниматологов, кардиологов и неврологов, работающих в области кардиохирургии. При этом выводы, сделанные учеными и выявленные ими причины ПОКД должны быть суммированы и проанализированы для оптимизации клинических подходов к периоперационному обеспечению кардиохирургических пациентов. По данным литературы, при помощи тестов можно исследовать такие составляющие когнитивного статуса как вербальная и невербальная память, зрительно-пространственный синтез, психомоторная скорость, моторная ловкость внимание и концентрация, исполнительные функции, память, язык, зрительно конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация [Vokeriia L.A. и др., 2005]. В основном после операций кардиохирургического профиля исследователи регистрировали снижение вербальной и невербальной памяти. Для некоторых больных был характерен дефицит зрительно-пространственного конструирования, а у пожилых пациентов после АКШ имело место послеоперационное замедление психомоторной скорости. Более того, в некоторых исследованиях были выявлены специфичные тесты к конкретным вариантам изменения функции ГМ, например, к степени выраженности интраоперационной эмболизации правого полушария головного мозга у пациентов в возрасте моложе 60 лет - тест зрительной памяти Бентона (Benton visual retention test) [Vokeriia L.A. и др., 2005]. Было также установлено, что цифровые тесты, такие как тест Шульте, являются оптимальными и наиболее приемлемыми для анализа НКФ и ее динамики в клинических условиях. Напротив, тест Frontal Assessment Battery (FAB), например, лучше подходит для

выявления грубой нейрокогнитивной дисфункции, в том числе, лобной симптоматики у пациентов различного профиля [Кулешов Л.Н., 2003; Dubois В. и др., 2000; Vokeriia L.A. и др., 2005]. В большинстве случаев для первичной синдромальной диагностики когнитивных нарушений достаточно применения скрининговых нейропсихологических шкал. Из них лучше прочих зарекомендовала себя скрининговая краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE), которая используется уже более 30 лет для определения когнитивных расстройств неврологами и психиатрами большинства стран мира. Она является достаточно надежным инструментом для первичного скрининга когнитивных нарушений [Wade D.T., 1992; Molloy D.W., Standish T.I., 1997]. Аналогичным методом выявления когнитивных расстройств является тест «Информация-Память-Концентрация внимания» (Information – Memory – Concentration Test), который представляет собой короткую структурированную шкалу оценки когнитивных функций [Wade D.T., 1992]. Тест FAB используют для скрининга деменции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур, т.е. когда чувствительность MMSE может оказаться недостаточной. Это более сложная методика, которая позволяет выявлять нарушения мышления, анализа, обобщения, выбора, беглости речи, праксиса, реакции внимания. [Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2005; Dubois В. и др., 2000]. В последнее время в обиход неврологов и врачи других специальностей прочно входит тест рисования часов. Простота и необычайно высокая информативность данного теста, в том числе и при легкой деменции, делает его одним из наиболее общеупотребительных инструментов для диагностики данного клинического синдрома. Выполнение данного теста нарушается как при деменциях лобного типа, так и при альцгеймеровской деменции и деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур. Необходимо помнить, что когнитивные и психоэмоциональные расстройства тесно взаимосвязаны патофизиологически и клинически. Так, когнитивные и тревожно-депрессивные

расстройства могут усугублять друг друга, также ПОКД может протекать под маской тревожно-депрессивных расстройств. Поэтому для полноценной оценки когнитивного и психоэмоционального статуса больного необходимо проводить нейропсихологическое тестирование с целью выявления тревожных и депрессивных расстройств. Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) предназначена для первичного выявления и оценки степени тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики взрослых лиц любого возраста. Измеряемые переменные: психологические проявления тревоги и депрессии [Eaton W. и др., 2004]. В 1994 г. было разработано соглашение об оптимальных подходах к диагностике послеоперационных когнитивных нарушений у кардиохирургических больных [Murkin J.M. и др., 1995], включающее в себя тест на запоминание слов (Rey Auditory Verbal Learning Test, или RAVLT), тест на установление последовательности цифр и букв (Trail Making Test, parts A and B, или TMT A and B) и тест на тонкую моторику рук (Grooved Pegboard), и именно эти тесты были рекомендованы для оценки НКФ в кардиохирургии. Однако со временем были исследованы и внедрены для послеоперационного тестирования многие другие нейрокогнитивные тесты. Были разработаны и целые блоки тестов когнитивной емкости, например базовый блок тестов когнитивной емкости, включающий 7 подтестов: Digit Discrimination, Mental Arithmetic, Chinese Character Rotation, Digit Working Memory, Dual-word recognition, Tri-digit Recognition, and Meaningless Figure Recognition. [Qian Y., Zhang Z., Meng X., 2005]. Еще одним методом диагностики нарушений функции ГМ является определение так называемого *когнитивного вызванного потенциала P300*. Данная методика применяется для оценки ментальных функций и может быть использована для выявления ПОКД на разных клинических моделях [Kunihara T. и др., 2007; Fakin R. и др., 2012]. Отсутствие единых подходов к времени тестирования также отмечается в различных публикациях. Если тестирование НКФ накануне

операции является общепринятым стандартом, то сроки повторных послеоперационных тестирований могут значительно отличаться у различных авторов. Описаны ранние тестирования непосредственно после экстубации трахеи, тестирования на следующие сутки, на третий, седьмой, четырнадцатый и т.д. послеоперационные сутки. Отдаленные тестирования проводят через месяц, три, шесть и год после операции в зависимости от возможностей исследователей и доступности пациентов в домашних условиях [Miyairi T. и др., 2004; Qian Y., Zhang Z., Meng X., 2005; Erol D.D., Ibis H.A., 2008; Stroobant N. и др., 2010; Schricker T. и др., 2014]. Более отдаленная от времени операции оценка долгосрочного снижения познавательных функций может быть необъективной, поскольку у пожилых пациентов процессы физиологического старения и возрастной деменции вносят свои коррективы в результаты тестирования. Помимо вышеприведенных проблем тестирования описаны и такие как отсутствие установленных неврологических коррелятов и изменений когнитивных функций, не решена проблема преодоления эффекта обучения при повторном тестировании, не до конца установлена клиническая значимость выявляемых нейропсихологических нарушений у кардиохирургических больных [Polunina A.G. и др., 2014]. В последнее время появились единичные работы, в которых была предпринята попытка определения информативности и применимости различных тестов для послеоперационной оценки нейрокогнитивного статуса [Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В., 2015]. Адекватное и своевременное выявление интеллектуально-мнестических и тревожно-депрессивных расстройств при нейрокогнитивном и нейропсихологическом тестировании и, соответственно, их коррекция улучшают результаты лечения пациентов кардиохирургического профиля. Основным направлением применения дексметомидина является послеоперационная седация в ОРИТ [Barr J., Kishman C.P., Jaeschke R., 2013]. Доказано, что в сравнении с другими седативными препаратами, дексметомидин продемонстрировал свою эффективность как вторичный нейропротектор, уменьшая

продолжительность делирия и длительность ИВЛ [Козлов И.А., 2013; Kunisawa T., 2011]. Можно предположить, что дексмететомидин является универсальным (первичным и вторичным) нейропротектором и очень перспективен для применения в кардиохирургии.

Галогенсодержащие ингаляционные анестетики (ИА). Все представители группы ИА обладают сходным влиянием на ГМ, однако, между ними существуют некоторые отличия. ИА вызывают расширение церебральных сосудов с увеличением ЦК. Благодаря этому прямому эффекту ИА нарушают сопряжение между метаболизмом мозга и мозговым кровотоком. Нужно отметить, что в отличие от внутривенных препаратов, угнетение ЭЭГ активности ИА не сопровождается каким-либо снижением мозгового кровотока [Kitano H. и др., 2007]. ИА проявляют нейропротективные свойства посредством угнетения глутаматной эксайтотоксичности на экспериментальных моделях фокальной и тотальной ишемии головного мозга. Повышение активности калиевых каналов ИА четко коррелирует с их нейропротективными свойствами [Kitano H. и др., 2007; Bayliss D.A., Barrett P.Q., 2008]. Активация GABA- или блокада NMDA-рецепторов может быть основой механизма нейропротекции ИА. Эффект пре- и посткондиционирования ИА, возможно, реализуется через активацию NO-синтазы, индуцируемого гипоксией фактора 1 α и через рецептор аденозина A1, что было подтверждено в эксперименте [Kitano H. и др., 2007; Lee J.J. и др., 2008; Schifilliti D. и др., 2010; Zhang H.-P. и др., 2010; Zhu W. и др., 2010]. На примере изофлюрана было доказано, что ИА уменьшают повреждение нейронов, снижают уровень лактатдегидрогеназы и улучшают неврологические результаты после перенесенной ишемии ГМ. При этом известно, что ИА замедляют, но не предотвращают гибель нейрональных клеток [Kanbak M. и др., 2007; Zhang H.-P. и др., 2010; Zhu W. и др., 2010]. Существуют лишь единичные работы о нейротоксическом эффекте ИА. Например, получены данные о том, что при применении ИА первых

поколений, в мозге происходит увеличение количества I-амилоида, связанного с развитием болезни Альцгеймера. [Bianchi S.L. и др., 2008]. Многочисленные исследования ИА продемонстрировали их несомненное положительное влияние на функцию высшей нервной деятельности. Было показано, что даже у пациентов с исходной когнитивной дисфункцией использование ИА минимизирует риск усугубления когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций в сравнении с пропофолом [Culley D.J. и др., 2003; Kanbak M. и др., 2007; Royse C.F. и др., 2011; Schoen J. и др., 2011]. Представляется, что именно современные галогенсодержащие ИА являются наиболее простым и эффективным анестетическим нейропротектором – великолепно выполняют свою функцию обезболивания, при этом вызывают эффекты ишемического пре- и посткондиционирования. Эти препараты также обладают минимальным остаточным действием, а их применение позволяет проводить раннюю активизацию пациентов. На основании всего вышесказанного, согласительная конференция, проведенная ведущими западными специалистами включила ИА в список 10 факторов, достоверно влияющих на летальность в кардиохирургии [Landoni G. и др., 2011].

Конфликт интересов. Автор отрицает конфликт интересов. Работа была выполнена по одной из тем, актуальных для анестезиологии и реаниматологии. В данном обзоре я попыталась изучить проблему развития когнитивных дисфункций у пациентов кардиохирургического профиля в послеоперационный период.

Благодарности: Хочу выразить свою признательность А.Н. Кузовлеву, д.м.н., заведующему лабораторией НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского «ФНКЦ РР», за доброе ко мне отношение с первого дня, за помощь в написании работы и непосредственного участия при разборе сложных для меня вопросов.

Адрес для корреспонденции:

Чигарева Ирина Александровна,
Первый МГМУ им.И.М.Сеченова
lycopodium@mail.ru

Список литературы:

- 1) Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Zanatta P. и др., 2011; Nicolini F. и др., 2013; Culley D.J., Crosby G., 2016; Kuroda K. и др., 2016
- 2) Nicolini F. и др., 2013; Culley D.J., Crosby G., 2016; Kuroda K. и др., 2016.
- 3) Голухова Е.З. и др., 2009 [Мороз В.В., Салмина А.Б., Фурсов А.А. и др., 2008; Lütz A., Spies C., 2011; Paarmann H. и др., 2012.
- 4) Carrascal Y., Guerrero A.L., 2010; Fudickar A. и др., 2011; Haga K.K. и др. Goto T., Maekawa K., 2014
- 5) Бокерия Л.А. и др., 2005; Мороз В.В., Салмина А.Б., Фурсов А.А. и др., 2008; Tweddell J.S., Ghanayem N.S., Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015.
- 6) Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L., 2015
- 7) Murkin J.M. и др., 2011; Zanatta P. и др., 2011;
- 8) Медведева Л.А., Еременко А.А., 2015; Tagarakis G.I. и др., 2011
- 9) Murkin J.M. и др. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. // Ann. Thorac. Surg. 1995. Т. 59. № 5. С. 1289-95.
- 10) Miyairi T. и др. Neurocognitive outcome after retrograde cerebral perfusion // Ann. Thorac. Surg. 2004. Т. 77. № 5. С. 1630-1634.

11))Еременко А.А., Чернова Е.В., 2014; Lin Y.Y. и др., 2012; Barr J., Kishman C.P., Jaeschke R., 2013[Barr J., Kishman C.P., Jaeschke R., 2013]

12)Pignay-Demaria V, Lesperance F, Demaria RG et al. Depression and Anxiety and Outcomes of Coronary Artery Bypass Surgery. Ann Thorac Surg 2003; 75: 314-21

13)*Пограничная психическая патология в общемедицинской практике. Под ред. А.Б.Смулевича М.: Издательский дом "Русский врач", 2000.*

14)О.И. Боева кафедра внутренних болезней №1 с курсом поликлинической терапии Ставропольской государственной медицинской академии,2007г.

15)Ю.И. Бузинашвили, С.Г. Амбатъелло, Ю.А. Алексихина, М.В. Пащенко. Влияние ИК на состояние когнитивных функций у больных с ишемической болезнью сердца. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова: Научно-практический рецензируемый журнал. - 2005. - Том 105, N 1 . - С. 30-35

16)Г. Л. Кренкель. Структура и динамика психических расстройств у больных в дооперационном и раннем послеоперационном периодах при операциях на сердце. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2007. - Т. 107, N 10. - С. 18-25.

17)Ю. И. Бузиашвили, Ю. А. Алексахина, С. Г. Амбатъелло, С. Т. Мацкеплишвили. Использование когнитивных вызванных потенциалов Р300 в диагностике нарушений высших психических функций после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова : Научно-практический рецензируемый журнал. - 2005. - Том 105, N 2 . - С. 51-54

18)С.В. Федулова. Мониторинг мозгового кровотока при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. Автореф. дисс. к.м.н., М.,2007г.

19)Л.А. Ермакова. Материалы Сибирского психологического форума. 16-18 сентября 2004г. – Томск: Томский государственный университет, 2004. – С. 383.

20)С.В. Федулова, Е.Ф. Дутикова, В.А. Сандриков. Автоматическое определение эмболии при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. ГУ РНЦХ им академика Б.В Петровского РАМН. IV заседание РОСЭКТ. Защита головного мозга и проблемы психоневрологических осложнений в кардиохирургии, М., 2008- С. 52-53.

21)К.Б.Никитин, А.А.Белкин, А.Л.Левит, Т.Л.Булдакова. Влияние температурного режима искусственного кровообращения на мозговой кровоток при операциях реваскуляризации миокарда. Межобластной кардиохирургический центр, Екатеринбург. Материалы III съезда РосЭКТ, Суздаль, 2001.- С.15-16.

22)И.А.Каретников, З.З.Надирадзе, В.А.Подкаменный, Ю.В.Желтовский, Б.Г.Пушкарев. Сочетание кардиopleгии и активации ГАМК-эргической системы при операциях в условиях искусственного кровообращения. Государственная областная клиническая больница, Иркутск. Материалы III съезда РосЭКТ, Суздаль, 2001.

23)С.Г.Сидельников, Л.Г.Князькова, Г.И.Сергеева, М.В.Агеева, Т.А.Могутнова, Н.А.Белоусова. Воспалительный ответ и маркеры цереброваскулярных нарушений при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. ФГУ «ННИИ патологии кровообращения Росздрава», Новосибирск. Материалы V съезда РосЭКТ, М., 2006.

24)А.Н.Корниенко, М.В.Кецкало, С.В.Шахмаева, А.А.Мильцын. Коррекция нейропсихологических расстройств после операций в

условиях искусственного кровообращения. Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого, Красногорск. Материалы V съезда РосЭКТ, М., 2006.

25) А.А.Киряев, И.В.Исаева, И.С.Арабаджян, Л.С.Барац, А.В.Зуева, А.В.Степанов. Делирий после операции реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Московский Центр интервенционной кардиоангиологии, Москва. Материалы V съезда РосЭКТ, М., 2006.

26) В.Г.Постнов, С.Г.Сидельников, М.В.Агеева. Церебральные функции у больных, перенесших искусственное кровообращение длительностью более 180 минут. ФГУ «ННИИ патологии кровообращения Росздрава», Новосибирск. Материалы V съезда РосЭКТ, М., 2006.-С.47-48.

27) С.Г.Сидельников, М.В.Агеева, В.Г.Постнов. Опыт применения краткой шкалы оценки психического статуса при обследовании пациентов, оперированных в условиях экстракорпорального кровообращения. Материалы V съезда РосЭКТ, М., 2006г.

28) В.В.Гришин, А.В.Мещеряков, Е.М.Миербеков, И.Е.Рыкунов, Е.В.Флеров, А.Е.Юматов, А.Г.Яворовский. Выбор фармакологических средств для лечения острой правожелудочковой недостаточности в постперфузионном периоде у кардиохирургических больных. Медикаментозная инотропная поддержка при синдроме малого сердечного выброса у кардиохирургических больных.// II Всеросс. конгресс «Человек и лекарство» - Москва.- 2000г.

29) Петросян Т.Г., Мазурок В.А., Решетова Т.В. Возможности использования лидокаина в анестезиологическом обеспечении кардиохирургических операций с целью коррекции ранних послеоперационных когнитивных и аффективных нарушений. ГОУ ДПО Медицинская Академия последипломного образования, Санкт-Петербург. IV заседание РОСЭКТ. Защита головного мозга и проблемы психоневрологических осложнений в кардиохирургии, М., 2008- С. 44-45.

30) Koivula M, Paunonen-Ilmonen M, Tarkka MT et al. Fear and anxiety in patients awaiting coronary artery bypass grafting. *Heart Lung* 2001; 30 (4): 302-11.

31) Fitzsimons D, Parahoo K et al. Patient anxiety while on a waiting list for coronary artery bypass surgery: A qualitative and quantitative analysis. *Heart lung* 2003; 32 (1): 23-8.

32) Смулевич А.Б. Расстройства личности и соматическая болезнь (к проблеме нажитых ипохондрических психопатий). *Психиатрия*. 2005; 5: 13-21.

33) von Wachter M, Junger S et al. Psychosocial stress and utilization of medical services after coronary bypass operation. *Klinik. fur Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin, Universitatsklinikum der RWTH Aachen. Gesundheitswesen* 2000; 62 (8-9): 451-6.

34) Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Пирихаланшвили З.К. Коронарное шунтирование у пациентов с инсультами в анамнезе. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2007; 2: 46-50.

35) Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунин А.Г., Брескина Н.Ю. Методы оценки неврологических исходов в кардиохирургии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2005; 2: 8-14.

36) Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Анналы хирургии* 2004; 1: 23-27.

37) Мороз В.В. Реаниматология- настоящее и будущее. *Общая реаниматология* 2005; 1(1): 6-8.

38)Censori B. Partziguian T. Casto Z. et al. Doppler microembolic signals predict ischemic recurrences in symptomatic carotid stenosis. Acta Neurol. Scand. 2000; 101: 327-331.

39)Rapp J.H.. Pan X.M., Sharp F.R. et al. Atheroemboli to the brain: Size threshold for causing acute neuronal cell death. J. Vasc. Surg. 2000; 32: 68-76.

40)Кузнецов А.Л. Ишемический инсульт: риск церебральной эмболии при различных формах кардиальной патологии: автореф. дис. к.м.н. М., 2002г.

41)Овечкин А.М. Профилактика послеоперационного болевого синдрома: патогенетические основы и клиническое применение: автореф. дис. д.м.н. М., 2000.

42)Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: клинические и терапевтические аспекты // Журнал «Трудный пациент». - № 7. - 2006.

43)Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: Изд-во ТРТУ- 2000.-680с.

44)Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). — Таганрог: Изд-во ТРТУ. —2004.-358с.

45)Murkin J.M, Marizke J.S., Buchan A.M. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000 V. 110. P. 349-362.

46)Замотаев Ю.Н. Клинические и психодинамические аспекты реабилитации больных после АКШ. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.

47)Baker RA, Andrew MJ, Schrader G, Knight JL. Preoperative depression and mortality in coronary artery bypass surgery: Preliminary findings. Austral New Zealand J Surgery 2001; 71 (3): 139-42.

48) Rector T.S. Measurement of clinical efficacy in studies of heart failure [letter; comment] //Circulation; 2000; 97: 707.

49)Guyatt G.H. Measurement of health-related quality of life in heart failure//J Amer Coll Cardiol 2001; 4 (Suppl. A): 185A-191A.

50)Либис Р.А., Коц Я.И., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Качество жизни как критерий успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью//Рус. мед. журн. 2000; 2: 84-7.

51)Волков В.С., Виноградов В.Ф. Особенности социально-психологического статуса больных хронической ишемической болезнью сердца // Кардиология 2001; 3: 15-6.

52)Fitzsimons D, Parahoo K et al. Patient anxiety while on a waiting list for coronary artery bypass surgery: A qualitative and quantitative analysis. Heart lung 2003; 32 (1): 23-8.

53)Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психические расстройства в кардиохирургии. Психокardiология. 2005; с. 331-94.

54)Мороз В.В. Фундаментальные проблемы реаниматологии: Тр. ин-та. 3. Шок. Введение в проблему. М., 2003.

55) Л.В.Божьева, Р.Н.Борисов, А.А.Еременко, Т.П.Зюляева, А.В.Матюнин, Н.И.Чаус. Использование Са-блокаторов в лечении послеоперационной артериальной гипертензии у больных после АКШ. Российский научный центр хирургии РАМН, Москва, Россия, 2000г.

56)М.Ю.Андрианова, А.Е.Белоус, И.И.Дементьева, В.А.Иванов, В.И.Мильчаков, Н.А.Трекова, М.А.Чарная. Метаболизм и функциональная способность миокарда при различных видах реперфузии сердца. Российский научный центр хирургии РАМН, Москва, Россия, 2002г.

57) В.А. Иванов, Л.М. Кузнецова, В.В. Домнин, Е.П. Евсеев, Д. А. Подчасов, С.О. Попов, В.Ю. Кашин. Протезирование митрального клапана с сохранением подклапанных структур. Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно сосудистые заболевания Том 2, №6, 2001, С.28.

58) ИИ. Дементьева, Е.А. Кукаева, Е.М. Миербеков, В.И. Мильчаков, Е.В. Флеров. Исследование некоторых аспектов метаболизма головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях гипотермической и нормотермической перфузии. Российский научный центр хирургии РАМН, Москва, Россия, 2000г.

59) ИИ. Дементьева, А. Кукаева, Е.М. Миербеков, В.И. Мильчаков, Е.В. Флеров, М.М. Шмырин, А.Г. Яворовский. Фиброоптическая оксиметрия крови, оттекающей от головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях ИК. Российский научный центр хирургии РАМН, Москва, Россия, 2000г.

60) ИИ. Дементьева, А. Кукаева, Е.М. Миербеков, В.И. Мильчаков, Е.В. Флеров, М.М. Шмырин, А.Г. Яворовский. Мониторинг метаболизма головного мозга как основа контроля его адекватной защиты в период остановки кровообращения в условиях глубокой гипотермии. Российский научный центр хирургии РАМН, Москва, Россия, 2000г.

61) Greeley W.J., Kern F.H., Ungerleider R.M., et al. - The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants and children. - J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2000. - v.101. - P.783-794.

62) Banoub M., Kagan-Koepke T.D., Shenaq S. - Anesthesia for thoracic aortic surgery. - In: Cardiac anesthesia: principles and clinical practice. - Ed. by F.G. Estafanous, P.G. Barash, and J.G. Reves. - Philadelphia: J.B. Lippincott Company. - 2000. - P.545-595.

63)Greeley W.J., Kern F.H., Schulman S.R. - Congenital heart disease. - In: Cardiac anesthesia: principles and clinical practice. - Ed. by F.G. Estafanous, P.G. Barash, and J.G. Reves. - Philadelphia: J.B. Lippincott Company. - 2000. - P.457-489.

64)Ruokonen E., Takala J., Uusaro A. - Effect of vasoactive treatment on the relationship between mixed venous and regional oxygen saturation. - Crit. Care Med. - 2000. - v.19, N11. - P.1365-1369.

65)Silvay G., Reich D.L., Vela-Kantos F. - Jugular bulb oxygen saturation in surgery requiring deep hypothermic circulatory arrest. - EACTA 95. Abstract, book, O3. - Madrid. - 2000.

66)Discussion II //Acta anaesth. Scand.- 2000.- V.37.- P.56-61.

67)Esterfanous F.G., Tarazi R.C.// Americ.J.Cardiol. -2000.- V.46.- P.685-694.

68)Roberts A.J., Niarchos A.P., Subramanian V.A. et al. //L.Thorac.Cardiovasc. Surg.- 2000-V.74.- P. 846 ~ 859.

69)Wallach R., Karp R, Reves J.G.et al. //Americ. J. Cardiol- 2000.- V.46.- P. 559-565.

70)Feneck R.O., Underwood S.M., Walesby R.C. //Ibid. - 2000.- P.33-37.

71)Foual F.M., Estafaunous F.G., Tarazi R.C. //Amer. J.Cardiol.- 2000.- V.41.- P.564 -569.

72)Gerd F., Rettig L., Bette A. // Cardiovasc. Drags Ther.- 2000.- V.2.- P. 401-406.

73)Hof R.P. // Amer. J. Cardiol.- V.59.- P. 37-42.

74)Landymore R.W., Murphy D.A., Kinley C.E. //Canad. J. Surg. - 2000. - V.23.- P. 468 - 470.

75)Bolli R., Jerondi M., PatelB.,e.a.: Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxydant therapy began at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stanning" is a manifestation of reperfusion injury.// Circ. Res.,2000, v.65, p.607-22.

76)Brunwald E., Kloner R.: The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction.// Circulation, 1982, v.66, p.1146-49.77)Jennings R., Reimer K, Hill M.,e.a.// Circulat. Res., 2000, v.49, p.892-900.

78)Rosenkranz E., Okamoto F., Buckberg G.,e.a.: Biochemical studies: Failure of tissue ATP to predict recovery of contractile function after controlled reperfusion. studies of controlled reperfusion after ischemia.// J.Thorac Cardiovasc. Surg.,2000, v.92, p.488-501.

79)Kane J.,Murfy M., Bisset j.,e.a.: Mitochondrial function oxygen extraction, epicardial S-T segment changes and tritiated digoxin distribution after reperfusion of ischemic myocardium. // AmJ.Cardiol, 2000, v.36, p.218-24

80)Lucchesi B.: Myocardial reoxygenation injury.//The Upjohn Company, Kalamazzo, Michigan, 2000.

81)Shaw P.J. - Neurological complications of cardiovascular surgery: ILProcedures involving the heart and thoracic aorta. - Int. Anesth Clin. -2000. - v.24, N.4. - P.159-199.37.

82)Taggart D.P., Reece I.J., Wheatley D.J. - Cerebral deficit after elective cardiac surgery. - Lan-cet. - 2000. - v.I, N.8523. - P.47.38.

83)Tufo H.M., Ostfeld A.M., Shekelle R. - Central nervous system dysfunction following open-heart surgery. - J.A.M.A - 2000. - v.212. - P.1333-1340.39.

84) Stockard J.J., Bickford R.G., Schauble J.F. - Pressure-dependent cerebral ischemia during cardiopulmonary bypass. - Neurology. - 2000. - v.23. - P.521-529.

85) Allen B., Okamoto F., Buckberg G., e.a.: Benefits of marked hypocalcemia and diltiazem on regional recovery. Studies of controlled reperfusion after ischemia: Reperfusate composition. J Thorac Cardiovasc Surg., 2000, v. 92, p.564-72.

86) Allen B., Okamoto F., Buckberg G., e.a.: Considerations of reperfusate "duration" vs "dose" on regional functional, biochemical and histochemical recovery. Ibid., p.594-601

87) Bical O., Gerhardt M., Paumier D., e.a.: Comparison of different types of cardioplegia and reperfusion on myocardial metabolism and free radical activity.// Circulation, 2000, v.84, p.375-79.

88) Buckberg G.: Myocardial temperature management during aortic clamping for cardiac surgery.// J Thorac Cardiovasc Surg., 1991, v.102, p.895-903.

89) Chevion M., Jiang Y., HarEl R., e.a.: Copper and iron mobilized following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury.// Proc.Nat J.Acad Sci USA, 2000, v.90, p.1102-06.

90) Hochachka P.: Protection of tissues against hypoxia.// Amsterdam, 2000, p.1-12.

91) Hori M., Kitakaze M., Sato H., e.a.: Staged reperfusion attenuates myocardial stunning in dogs. Role of transient acidosis during early reperfusion.// Circulation, 2000, v.84, p.2135-45.

92) Jennings R., Reimer K, Hill M., e.a.// Circulat. Res., 1981, v.49, p.892-900

- 93) Барком Е.Д., Пырьев В.Б. Отдаленные результаты лечения коарктации аорты.
- 94) Л.А. Бокерия, В.П. Подзолков, Хассан-Али, Ю.И. Бондарев, И.И. Каграманов. Протезирование клапанов при врожденных пороках сердца. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва, 2000г.
- 95) Лазарев С.М., Князьков Р.З. Исследование регионарной сократительной функции миокарда правого желудочка сердца при сложных врожденных пороках. СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, 2001г.
- 96) Окунева Г.Н., Стенин В.Г. Оценка радикальной коррекции больных тетрадой Фалло по данным физиологических методов исследования. НИИ патологии кровообращения МЗ РФ, Новосибирск, Россия, 2002г.
- 97) Литасова Е.Е., Караськов А.М., Семенов И.И., Железнов С.И., Синельников Ю.С. Хирургическое лечение врожденного аортального стеноза у взрослых пациентов, НИИ патологии кровообращения МЗ РФ, Новосибирск, Россия, 2002г.
- 98) Широков М.В. Хирургическое лечение изолированных врожденных аневризм синуса Вальсавы, осложненных прорывом в камеры сердца. Специализированная клиническая кардиохирургическая больница. Нижний Новгород. Россия, 2002г.
- 99) Константинов Б. А., Белов Ю.В., Соборов М.А., Самсолян К.М., Кузнечевский Ф.В. Аневризма восходящей аорты: хирургическая тактика. Российский научный центр хирургии РАМН, Москва, Россия, 2000г.
- 100) Семеновский М.Л., Мякишев В.Б., Соколов В.В., Козлов И.А., Матвеев Ю.Г. Перспективные направления в хирургии восходящей аорты. НИИТ и ИО Минздрава РФ, Москва, Россия, 2000г.