

На правах рукописи

ЛЕФТЕРОВА НАТАЛЬЯ ПЕТРОВНА

**КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
ОПЕРАЦИЙ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ**

14.01.05 – кардиология

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
академик РАН

Бокерия Лео Антонович

кандидат медицинских наук

Ваничкин Алексей Викторович

Официальные оппоненты:

Тюлькина Екатерина Евгеньевна - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (специальность «кардиология», шифр -14.01.05).

Исакова Елена Валентиновна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник неврологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" (специальность «нервные болезни», шифр -14.01.11).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2017 г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета Д001.015.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» по адресу: 121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц-зал № 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ННПЦССХ им А.Н. Бакулева» Минздрава России и на сайтах ФГБУ «ННПЦССХ им А.Н. Бакулева» Минздрава России www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.ed.gov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Когнитивные нарушения являются частым последствием кардиохирургических операций и обусловлены целым рядом факторов, среди которых выделяют микроэмболизацию церебральных сосудов, транзиторную церебральную ишемию вследствие гипоперфузии головного мозга во время использования искусственного кровообращения (ИК), развитие системной воспалительной реакции, отек головного мозга [Бокерия Л.А. и др., 2008; Chalegre S. et al., 2014; Floyd T.F. et al., 2006]. Хотя у большинства пациентов в послеоперационном периоде когнитивные нарушения являются слабо и умеренно выраженными, частота развития нейрокогнитивного дефицита после кардиохирургических операций в настоящее время продолжает оставаться высокой, достигая 50-80 % [Anastasiadis K. et al., 2011; Llinas R. et al., 2000]. Нейрокогнитивный дефицит включает в себя нарушения памяти, снижение внимания, а также замедление психомоторных реакций. Наиболее частой жалобой у таких пациентов является снижение памяти [Bevan P.J., 2015; Farhoudi M. et al., 2010].

Существует тесная связь между размерами левых отделов сердца и когнитивным дефицитом. Около 25-85 % пациентов с дилатированными камерами сердца страдают нарушениями когнитивных функций [Athilingam P. et al., 2007; Vogels R.L. et al., 2007; Harkness K. et al., 2011]. Дилатированные камеры сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ведут к нарушениям гемостаза и гиперкоагуляции, микроэмболизации сосудов головного мозга, вызывая тем самым множественные ишемические очаги и как следствие транзиторную гипоперфузию. Микроэмболизация церебрального кровотока у

кардиохирургических пациентов отмечена группой исследователей во главе с Бокерия Л.А. (2008, 2009, 2010). По данным Golukhova E.Z. и Polunina A.G. (2010), была выявлена значимая положительная корреляционная связь между размерами левых камер сердца и микроэмболическим потоком у кардиохирургических пациентов.

Вышеизложенные данные подтверждают актуальность данной проблемы, а также необходимость оптимизации диагностики когнитивных нарушений у данной категории пациентов, выявление предикторов (в том числе и эхокардиографических) развития когнитивных нарушений, а также поиска надежных маркеров и электроэнцефалографических коррелятов послеоперационной когнитивной дисфункции, что в дальнейшем будет способствовать усовершенствованию подхода к стратификации риска среди больных ишемической болезнью сердца (ИБС), а также клапанными пороками сердца и позволит оптимизировать первичную профилактику послеоперационного когнитивного дефицита.

Цель исследования – оценка состояния когнитивных функций у больных ишемической болезнью сердца и клапанными пороками, оперированных в условиях искусственного кровообращения, с использованием эхокардиографических, нейропсихологических и нейрофизиологических методов исследования.

Задачи:

1. Изучить частоту и структуру когнитивных нарушений в раннем и отдаленном периодах у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения.
2. Провести анализ результатов эхокардиографического исследования и когнитивных проб и выявить значимые ассоциации в группах пациентов после операций протезирования клапанов сердца и аортокоронарного шунтирования.

3. Оценить прогностическую значимость размеров и объемов левых камер сердца, а также длительности искусственного кровообращения в отношении ухудшения памяти в послеоперационном периоде.

4. Оценить изменения спонтанной биоэлектрической активности головного мозга в раннем послеоперационном периоде у обследуемых групп пациентов и выявить ассоциации с длительностью искусственного кровообращения и послеоперационным когнитивным дефицитом.

Научная новизна

В настоящей работе впервые представлен обобщенный анализ различных факторов, влияющих на развитие когнитивных нарушений после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения на основании комплексной оценки и сопоставления эхокардиографических, нейропсихологических и электроэнцефалографических данных.

Впервые детально проанализированы взаимосвязи между эхокардиографическими показателями (размером левого предсердия, размером/объемами левого желудочка и фракцией выброса) и когнитивными нарушениями после операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения, а также после операций протезирования клапанов сердца, выявлены клинические и эхокардиографические предикторы, в том числе и независимые. Показано влияние длительности искусственного кровообращения как независимого предиктора развития послеоперационных когнитивных нарушений.

Убедительно показана эффективность применения метода спектрального анализа спонтанной биоэлектрической активности головного мозга для диагностики легких и умеренных неврологических изменений в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных,

продемонстрировано наличие физиологических и патологических изменений биоэлектрической активности головного мозга.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в работе данные о предикторах развития когнитивных нарушений у пациентов, направляемых на операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и операции протезирования клапанов сердца помогут усовершенствовать подход к стратификации риска среди пациентов и позволят оптимизировать первичную профилактику послеоперационного когнитивного дефицита. Использование компьютерной электроэнцефалографии (ЭЭГ) и нейропсихологического тестирования в обследовании кардиохирургических больных позволит оценить эффективность предоперационной подготовки и послеоперационных мероприятий по коррекции неврологических нарушений у данного контингента пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Когнитивные нарушения у кардиохирургических больных, прооперированных в условиях искусственного кровообращения, проявляются в раннем послеоперационном периоде, но впоследствии в отдаленном периоде частично регрессируют. Ведущими проявлениями когнитивной дисфункции у этих пациентов являются снижение вербальной и невербальной памяти и замедление психомоторной скорости.
2. Размеры и объемы левых камер сердца, а также длительность искусственного кровообращения достоверно ассоциируются с когнитивными нарушениями у пациентов после операций на открытом сердце и аортокоронарного шунтирования в условиях ИК.
3. Независимыми предикторами ухудшения памяти после операций протезирования клапанов сердца и АКШ с ИК являются: возраст, наличие фибрилляции предсердий в дооперационном периоде, доопе-

рационный размер левого предсердия, фракция выброса левого желудочка, длительность ИК.

4. Изменения биоэлектрической активности головного мозга, выявляемые в раннем послеоперационном периоде у больных после выполнения аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением и протезирования клапанов сердца достоверно ассоциируются с длительностью искусственного кровообращения и послеоперационным когнитивным дефицитом.

Реализация результатов работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и находят применение при обследовании и лечении пациентов в ФГБУ «ННПЦССХ им А.Н. Бакулева» Минздрава РФ. Так же могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике кардиохирургических и кардиологических центров Российской Федерации.

Апробация работы

Материалы работы обсуждались на XI, XIII ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2007, 2009), XIII, XIV, XV Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2007, 2008, 2009), конгрессе Европейского Общества Кардиологов (Барселона, 2009). Диссертационная работа успешно апробирована 16 декабря 2015 года на объединенной научной конференции отделений неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, отделения хирургического лечения интерактивной патологии, отделения кардиологии приобретенных пороков сердца ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ совместно с кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 9 статей и 2 тезиса в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 157 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 5 глав, включая обсуждение и заключение; выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 171 источник (15 отечественных и 156 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 27 рисунками.

Личное участие автора в разработке проблемы

Автор принимал непосредственное участие в сборе и анализе материала для диссертации. Освоил метод электроэнцефалографии и нейропсихологического тестирования, самостоятельно проводил обследование пациентов в до- и послеоперационном периоде, в том числе и отдаленном. Лично проводились и анализировались полученные данные, статистическая обработка материала, первичная формулировка выводов и практических рекомендаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Всего было обследовано 76 человек (в кардиохирургических группах – 61, в контрольной группе - 15). Кардиохирургические больные были разделены на 2 группы в зависимости от хирургического доступа (со вскрытием камер сердца и без):

I. Группа пациентов после операций на «открытом сердце» (ОС, протезирование аортального или митрального клапанов) (n= 35).

II.Группа пациентов после операций аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (n= 26).

Клинические и демографические характеристики обследованных кардиохирургических пациентов, а также испытуемых, включенных в контрольную группу, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-anamнестические данные обследованных больных и испытуемых контрольной группы

Клинические характеристики	Операции на открытом сердце	Аорто-коронарное шунтирование	Контрольная группа
Количество человек	35	26	15
Пол, муж/жен (кол- во)	17/18	22/4 *	1/14
Возраст, (годы)	52,5 ±10,5	57,5 ± 11,5	41,4±15,7*
Образование (годы)	14,5 ± 2,8	14,0 ± 4,0	14,8± 2,5
Ишемическая болезнь сердца, кол- во	0	26*	0
Инфаркты миокарда в анамнезе, кол- во	0	21*	0
Стенокардия напряжения II - III кл., кол- во	0	18*	0
Митральный стеноз/недостаточность, кол-во	17	0	-
Аортальный стеноз/недостаточность, кол-во	18	0	-
Фибрилляция предсердий, кол- во	12	10	2
Функциональный класс II - III (NYHA), кол-во	30*	20	0
Артериальная гипертензия 2-3 ст., кол-во	8	18*	0
Сахарный диабет, кол-во	1	2	0
Аортокоронарное шунтирование, кол-во	0	26	0
Протезирование клапана сердца, кол-во	35	0	0
Количество шунтов			
2	-	5	-
3	-	11	-
4	-	6	-
5	-	4	-
Длительность ИК, минуты	115,6±49,5	118,8 ± 39,5	-
Длительность пережатия аорты, минуты	73,9±34,5	69,6 ± 21,9	-
Длительность операции, часы	4,4 ±1,8	5,32 ± 0,98	-

* Межгрупповые различия достоверны ($p<0,05$)

Критериями включения больных в исследование явились: возраст от 42 до 69 лет, выполнение операции протезирования аортального

или митрального клапанов, выполнение аортокоронарного шунтирования в условиях ИК, уровень фракции выброса миокарда ЛЖ $> 45\%$.

Критериями исключения из исследования были: перенесенный инсульт в анамнезе, а также в периоперационном периоде, дисциркуляторная энцефалопатия III степени, деменция, острые неврологические расстройства и психические заболевания (включая наркотическую зависимость и хроническую алкогольную интоксикацию) в анамнезе, хирургические вмешательства на сердце и каротидных артериях в анамнезе, проведение общей анестезии в течение предшествующих двух лет, наличие аневризмы ЛЖ, наличие гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных сосудов ($>70\%$), серьезный дефицит зрения и слуха.

В контрольную группу были включены испытуемые, соответствующие вышеперечисленным критериям, за исключением выполнения кардиохирургических вмешательств.

Пациенты были обследованы за 2-3 дня до операции, а также перед выпиской (в среднем на 14 сутки). Помимо общеклинического обследования всем больным проводилась трансторакальная эхокардиография, неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование и ЭЭГ. В контрольной группе также проводилось двухкратное обследование (нейропсихологическое исследование и ЭЭГ) с интервалом в 10-14 дней. В отдаленном периоде (через 1-2 года) было проведено повторное нейропсихологическое тестирование 20 пациентам (общая группа кардиохирургических больных).

В процессе всех операций использовался стандартный протокол анестезии и хирургической техники. В раннем послеоперационном периоде ни у одного из пациентов не отмечались признаки острого нарушения кровообращения головного мозга или делирия.

Методы исследования:

1. ***Трансторакальная эхокардиография.*** При анализе данных учитывали фактический (передне-задний) и индексированный размер левого предсердия (ЛП), фактические и индексированные размеры и объемы левого желудочка (конечносистолический размер - КСР, конечнодиастолический размер - КДР, конечносистолический объем - КСО, конечнодиастолический объем - КДО, ударный объем - УО), фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), наличие/отсутствие нарушений локальной сократимости, тромба в левых камерах сердца, аневризмы левого желудочка.
2. ***Нейропсихологическое тестирование.*** При нейропсихологическом тестировании вербальная память оценивалась с помощью теста «Запоминание чисел» (Digit Span), а невербальная - используя тест «Кубики Коса» (Block Design). Психомоторная скорость оценивалась с помощью теста «Шифровка» (Digit Symbol). Использовался также тест Мини- опросник когнитивного статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), предназначенный для скрининговой оценки ориентированности, памяти, счета, называния предметов, повторения, понимания и конструирования.

Для оценки степени тяжести когнитивных нарушений использовали классификацию академика Яхно Н.Н. (2006).

3. ***Электроэнцефалография.*** Запись спонтанной биоэлектрической активности головного мозга (БЭА) проводили в состоянии расслабленного бодрствования при закрытых глазах. Длительность записи электроэнцефалограммы производилась в течение не менее 7 минут. Для анализа эпох длительностью 4с использовали быстрое преобразование Фурье. Расчет показателей абсолютной мощности и средней частоты производился для каждого из 21 монополярных отведений в

восьми диапазонах частот: дельта-1 (1-2 Hz), дельта-2 (2-4 Hz), тета-1 (4-6 Hz), тета-2 (6-8 Hz), альфа-1 (8-10 Hz), альфа-2 (10-13 Hz) бета-1 (13-20 Hz) и бета-2 (20-30 Hz).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Динамика когнитивных функций в группах АКШ, ОС и контрольной группе

Дооперационный период

В целом, в дооперационном периоде пациенты выполняли когнитивные пробы несколько хуже контрольной группы, однако данная тенденция достигла статистической достоверности при сравнении предоперационных показателей в двух группах пациентов с результатами выполнения контрольной группой теста «Шифровка» ($p < 0,05$). При этом показатели теста в группе АКШ были достоверно ниже по сравнению как с группой контроля, так и с группой ОС. Кроме того, группа пациентов АКШ достоверно отличалась от группы ОС более низкими предоперационными показателями теста MMSE ($p = 0,032$).

Послеоперационный период

Общей для обеих групп негативной тенденцией в раннем послеоперационном периоде являлось снижение вербальной памяти по результатам теста «Запоминание цифр, прямой порядок». Достоверное ухудшение памяти по результатам данного теста было выявлено у 62,9 % пациентов в группе ОС ($p = 0,000$) и у 54,5 % больных в группе АКШ ($p = 0,003$). Группа контроля продемонстрировала некоторое улучшение выполнения теста при повторном исследовании, однако данные изменения не достигли достоверной значимости. Помимо ухудшения результатов выполнения теста «Запоминание цифр, прямой порядок», 40% пациентов в группе ОС продемонстрировали достоверное снижение памяти и по результатам теста «Запоминание цифр, обратный поряд-

док» ($p=0,049$). В группе АКШ у 22,7% пациентов также наблюдалось ухудшение показателей выполнения теста, однако данные изменения не достигли статистической значимости. Важно, что в группе контроля отмечалось достоверное улучшение результатов выполнения теста при повторном обследовании ($p = 0,008$), т.е. наблюдался положительный эффект обучения.

При анализе результатов выполнения теста «Кубики Коса» в послеоперационном периоде было выявлено достоверное ухудшение результатов у 42,9 % пациентов в группе ОС ($p=0,07$), что может свидетельствовать об ухудшении функций зрительно-пространственного конструирования в обследованной когорте кардиохирургических пациентов. В группе АКШ у 40,9 % пациентов наблюдалась подобная тенденция, однако статистически достоверной значимости достигнуто не было. В группе контроля наблюдался эффект обучения ($p=0,007$).

Наконец, в раннем послеоперационном периоде группа пациентов после АКШ характеризовалась замедлением психомоторной скорости в виде ухудшения результатов выполнения теста Шифровка ($p<0,05$). При этом данные изменения были выявлены у 50% пациентов в группе АКШ и 30,9% - в группе ОС. Пациенты АКШ достоверно отличались от контрольной группы, а также группы ОС более низкими периоперационными показателями данной нейропсихологической пробы. В группе контроля наблюдалось достоверное улучшение результатов выполнения пробы ($p=0,034$). Достоверных изменений по результатам теста MMSE ни в одной из исследуемых групп выявлено не было ($p>0,05$).

Отдаленный период

В отдаленном послеоперационном периоде среднегрупповые показатели объема вербальной памяти (запоминание чисел в прямом порядке) достоверно улучшились по сравнению с ранним послеоперационным

периодом ($z=-2,65$, $p=0,008$), при этом тенденция к улучшению была сходной как в группе после операций на открытом сердце, так и у пациентов после АКШ. Достоверных изменений других нейропсихологических проб в отдаленном послеоперационном периоде выявлено не было.

2. Ассоциации размеров и объемов левых камер сердца, длительности искусственного кровообращения и когнитивных нарушений у пациентов после операций на открытом сердце и аортокоронарного шунтирования

Дооперационный период

Корреляционный анализ зависимости результатов выполнения когнитивных проб от размеров и объемов левых камер сердца в дооперационном периоде показал, что в группе ОС и АКШ отмечалась достоверная отрицательная корреляционная связь между размером ЛП и тестом «Запоминание цифр, прямой порядок» ($r_s = -0.50$ и -0.38 соответственно, $p_s < 0.01$). Дополнительно в группе ОС была выявлена значимая отрицательная корреляция между размером ЛП и результатами выполнения теста «Запоминание цифр, обратный порядок» ($r_s = -0.55$, $p_s < 0.01$). В группе АКШ данная связь не достигла статистически значимой достоверности ($r_s = -0.16$, $p_s < 0.5$). Результаты теста «Запоминание цифр, прямой порядок» в группе ОС достоверно снижались с увеличением значения КДР ЛЖ ($r_s = -0.62$, $p_s < 0.05$). В группе АКШ данная связь была менее выраженной, и имела идентичную направленность ($r_s = -0.36$, $p_s < 0.05$).

Послеоперационный период

При анализе размеров и объемов левых камер сердца и результатов выполнения когнитивных проб в послеоперационном периоде в группе ОС и АКШ сохранялась достоверная отрицательная корреляционная связь между размером ЛП и пробой «Запоминание цифр, прямой

порядок», то есть с увеличением размера ЛП наблюдалось достоверное ухудшение результатов пробы в послеоперационном периоде. Данная связь была более выраженной в группе ОС по сравнению с группой АКШ ($r_s = -0.68$ и -0.45 соответственно, $p_s < 0.01$). Кроме того, пациенты в группе ОС с увеличением размера ЛП продемонстрировали достоверно более низкий балл по результатам пробы «Запоминание цифр, обратный порядок» ($r_s = -0.7$, $p_s < 0.01$). Данная связь в группе АКШ не достигла статистической достоверности ($r_s = -0.02$, $p_s > 0.05$).

У пациентов после операций на открытом сердце наблюдалась обратная зависимость между результатами выполнения теста «Кубики Коса» и КДР ЛЖ в послеоперационном периоде ($r_s = -0.42$, $p_s < 0.05$).

Группа АКШ продемонстрировала значимую отрицательную корреляцию между дооперационными объемами ЛЖ и результатами выполнения пробы «Запоминание цифр, обратный порядок» в послеоперационном периоде, то есть при увеличении КСО, КДО и УО ЛЖ наблюдалось ухудшение результатов выполнения данного теста в послеоперационном периоде ($r_s = -0.48, -0.7, -0.5$, соответственно $p_s < 0.05$). У пациентов с более низкими показателями ФВ ЛЖ в до- и послеоперационном периоде результаты выполнения пробы на психомоторную скорость «Шифровка» в послеоперационном периоде были ниже.

2.1. Клинико-инструментальные данные, ассоциированные с ухудшением памяти в послеоперационном периоде

Поскольку ведущим проявлением когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде являлось снижение памяти, был проведен анализ основных клинико-anamnestических данных и эхокардиографических показателей для выявления факторов, ассоциированных с ухудшением памяти в послеоперационном периоде.

В результате проведенного однофакторного регрессионного анализа были выявлены следующие факторы, влияющие на ухудшение памяти у пациентов после операций протезирования клапанов сердца по результатам теста «Запоминание цифр, прямой порядок»: **возраст** [1,001; 95%ДИ 1,000-1,003, $p=0,044$], **наличие фибрилляции предсердий (ФП) в дооперационном периоде** [2,004; 95%ДИ 1,1-3,008; $p=0,002$], **сердечная недостаточность III ФК NYHA** [1,013; 95%ДИ 1,004-1,020; $p=0,036$], **дооперационный размер ЛП** [2,2; 95%ДИ 1,1-6,273; $p=0,003$], **индексированный размер ЛП ($P<0,05$)**, **дооперационный КДР ЛЖ** [1,002; 95%ДИ 1,001-1,006, $p=0,046$], **индексированный КДР ЛЖ ($P<0,05$)**, **ФВ ЛЖ в дооперационном периоде** [1,015; 95%ДИ 1,000-1,021; $p=0,02$].

Из интраоперационных факторов это была **длительность ИК** [1,7; 95% ДИ 1,2-6,246, $p=0,03$], **время пережатия аорты** [1,1; 95% ДИ 1,001-4,601, $p=0,022$], **длительность операции** [1,206; 95% ДИ 1,1-5,012, $p=0,026$].

В группе АКШ факторами, влияющими на ухудшение памяти в послеоперационном периоде по результатам теста «Запоминание цифр, прямой порядок» послужили: **возраст** [1,000, 95%ДИ 0,999-1,000, $p=0,04$], **наличие ФП в дооперационном периоде** [1,8; 95%ДИ 1,2-4,017, $p=0,022$], **сердечная недостаточность III ФК NYHA** [1,302, 95%ДИ 1,000-2,003, $p=0,01$], **дооперационный размер ЛП** [1,821; 95%ДИ 1,066-2,423, $p=0,003$], **индексированный размер ЛП ($P<0,05$)**, **дооперационный КДО ЛЖ** [1,002; 95%ДИ 1,001-1,006, $p=0,048$], **ФВ ЛЖ в дооперационном периоде** [1,016; 95%ДИ 1,000-1,024, $p=0,022$].

Из интраоперационных факторов это была **длительность ИК** [1,4; 95% ДИ 1,001-5,131, $p=0,03$], **время пережатия аорты** [1,002; 95% ДИ

1,001-3,401, $p=0,032$], **длительность операции** [1,300; 95% ДИ 1,2-4,011, $p=0,023$].

Современные методы статистического анализа позволили провести более глубокий анализ факторов, связанных с развитием когнитивной дисфункции после операций с ИК. Нами был проведен многофакторный регрессионный анализ предикторов, связанных с ухудшением памяти в послеоперационном периоде. Было установлено предикторное значение таких факторов как возраст, наличие ФП в дооперационном периоде, размер ЛП и ФВ ЛЖ до операции, а также длительность ИК (таб. 2).

Таблица 2. Независимые предикторы ухудшения памяти после операций с ИК

Показатели	ОС				АКШ			
	бета	станд. ошибка	р	ОР (95% ДИ)	бета	станд. ошибка	р	ОР (95% ДИ)
Возраст (годы)	3,2	1,0	0,03*	1,07 (1,03-1,14)	2,9	1,1	0,004*	1,09 (1,03-1,24)
ФП доопер.	2,9	0,9	0,002*	2,0 (1,3-4,0)	3,1	1,0	0,026*	2,2 (1,3-5,1)
ЛП доопер. (см)	1,0	0,5	0,001*	2,2(1,1-6,8)	1,1	0,9	0,000*	1,73 (1,06-2,65)
ФВ ЛЖ доопер. (%)	2,6	1,1	0,031*	1,11 (1,03-1,21)	2,3	0,5	0,042*	0,77 (0,70-0,84)
Длительность ИК	1,1	0,6	0,042*	1,7 (1,4-6,8)	1,4	0,8	0,03*	1,5 (1,1-4,6)

* Различия статистически достоверны ($p<0,05$)

ROC- анализ показал, что **критическими значениями в отношении ухудшения памяти в послеоперационном периоде** являлись возраст старше 60 лет в группе ОС ($p=0,046$, 95%ДИ: 0,68- 0,78, AUC – 0,69) и старше 58 лет в группе АКШ ($p=0,03$, 95%ДИ: 0,65- 0,74, AUC – 0,66).

Из эхокардиографических показателей в группе ОС критическими значениями в отношении ухудшения памяти в послеоперационном периоде являлись: **размер ЛП $\geq 4,7$ см** ($p=0,024$, 95%ДИ: 0,53-0,85, AUC –

0,74); индекс ЛП (размер ЛП, отнесенный к площади поверхности тела) $\geq 2,3$ см/м² ($p=0,046$, 95%ДИ: 0,48-0,74, AUC – 0,72); КДР ЛЖ $\geq 5,7$ см ($p=0,03$, 95%ДИ: 0,52-0,75, AUC – 0,64) и индекс КДР ЛЖ $\geq 3,2$ см/м² ($p=0,036$, 95%ДИ: 0,44-0,71, AUC – 0,76); ФВ ЛЖ $\leq 48\%$ ($p=0,026$, 95%ДИ: 0,63- 0,72, AUC – 0,7).

Из эхокардиографических показателей в группе АКШ критически-ми значениями в отношении ухудшения памяти в послеоперационном периоде являлись: размер ЛП $\geq 4,5$ см ($p=0,038$, 95%ДИ: 0,48-0,74, AUC – 0,7); индекс ЛП $\geq 2,2$ см/м² ($p=0,032$, 95%ДИ: 0,56-0,82, AUC – 0,68); КДО ЛЖ ≥ 160 мл. ($p=0,038$, 95%ДИ: 0,42-0,72, AUC – 0,62) и индекс КДО ЛЖ ≥ 70 см/м² ($p=0,042$, 95%ДИ: 0,38-0,65, AUC – 0,64), ФВ ЛЖ $\leq 47\%$ ($p=0,032$, 95%ДИ: 0,62- 0,82, AUC – 0,68).

Из интраоперационных показателей развитие когнитивных нарушений после операций могут предсказывать:

- в группе ОС длительность ИК более 120 минут ($p=0,04$, 95%ДИ: 0,52- 0,82, AUC – 0,62), время пережатия аорты более 72 минут ($p=0,025$, 95%ДИ: 0,57- 0,91, AUC – 0,66), длительность операции более 4,3 часа ($p=0,016$, 95%ДИ: 0,43- 0,71, AUC – 0,68);

- в группе АКШ длительность ИК более 105 минут ($p=0,022$, 95%ДИ: 0,66- 0,78, AUC – 0,64), время пережатия аорты более 65 минут ($p=0,018$, 95%ДИ: 0,61- 0,68, AUC – 0,62), длительность операции более 4,1 часа в группе АКШ ($p=0,043$, 95%ДИ: 0,64- 0,88, AUC – 0,66).

Таким образом, проведенный анализ факторов риска показал, что ухудшение памяти после операций с ИК может быть обусловлено: клиническим дооперационным статусом пациентов - возрастом, наличием тяжелых симптомов ХСН, наличием ФП; тяжестью структурных и функциональных нарушений миокарда - увеличением размеров ЛП, линейных и объемных показателей ЛЖ, снижением ФВ ЛЖ; сложностью и

объемом хирургического вмешательства, общей продолжительностью операции - большей длительностью ИК, пережатия аорты и общей продолжительности операции.

3. Исследование взаимосвязи показателей биоэлектрической активности головного мозга с длительностью искусственного кровообращения и когнитивной дисфункцией у кардиохирургических больных

У пациентов в группе ОС с более длительным ИК (>100 минут) наблюдалось повышение мощности альфа-1 в центральных регионах, в то время как у пациентов с менее длительным ИК (<100 минут) регистрировалось снижение этого показателя БЭА в этом регионе ($F=8.94$, $p=0.007$). Межгрупповые различия достигли статистически значимой достоверности только в P3 ($F=5.73$, $p=0.027$), с подобной тенденцией для P4 и Pz ($F_s=3.63$ и 3.92 , $p_s=0.071$ и 0.062 , соответственно).

В группе пациентов АКШ с длительностью ИК более 100 минут снижение глобальных показателей мощности альфа-2 активности было более выраженным по сравнению с пациентами после ИК менее 100 минут ($F=4.01$, $p=0.030$). Межгрупповые различия в динамике глобальных или региональных показателей мощности в иных частотных диапазонах выявлены не были. Также были выявлены межгрупповые различия в динамике глобальных показателей средней частоты дельта-2 активности ($F=6.56$, $p=0.031$) с увеличением данного показателя у пациентов после длительного ИК и уменьшения у пациентов с меньшим периодом ИК.

Наиболее сильные ассоциации между показателями интеллекта и БЭА были зарегистрированы в полярных и лобно-височных отведениях. Результаты выполнения субтестов Шкалы Интеллекта Д.Векслера, оценивающих преимущественно способность извлекать знания из памяти, были достоверно связаны со средне-частотными показателями активности в дельта-диапазоне, а также средней частотой

тета-2 активности в височных отведениях. Достоверные ассоциации между когнитивной пробой «Запоминание чисел» и средней частотой тета-2 носили отрицательный характер в левой височной области ($p < 0,05$). Субтесты, требующие от индивида проанализировать и синтезировать новую информацию, коррелировали с параметрами альфа-активности. Наконец, показатели психомоторной скорости были достоверно связаны с мощностью бета-активности.

ВЫВОДЫ

1. У кардиохирургических больных, подвергшихся аортокоронарному шунтированию с искусственным кровообращением и операциям протезирования клапанов сердца, в раннем послеоперационном периоде (до 14 суток) выявляются признаки когнитивного дефицита, которые в отдаленном периоде (через 1-2 года) частично регрессируют.

2. Ведущим проявлением когнитивного дефицита в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств является снижение вербальной памяти (у 62,9% пациентов после протезирования клапанов сердца и у 54,5% больных после аортокоронарного шунтирования по данным теста «Запоминание цифр, прямой порядок»). У 42,9% пациентов после протезирования клапанов сердца дополнительно выявляется ухудшение невербальной памяти, проявляющееся дефицитом зрительно-пространственного конструирования. У 50% больных, которым выполнено аортокоронарное шунтирование, отмечается послеоперационное замедление психомоторной скорости.

3. Размеры и объемы левых камер сердца достоверно коррелируют с когнитивными нарушениями в послеоперационном периоде. У пациентов после операций протезирования клапанов сердца вербальная память коррелирует с дооперационным размером левого предсердия (ЛП) и конечнодиастолическим размером левого желудочка (КДР ЛЖ), не-

вербальная память - с КДР ЛЖ в послеоперационном периоде. У пациентов после АКШ вербальная память ассоциируется с дооперационным размером ЛП, конечносистолическим, конечнодиастолическим и ударным объемом левого желудочка (КСО, КДО, УО ЛЖ), а психомоторная скорость - с периоперационной фракцией выброса ЛЖ.

4. Ухудшение вербальной памяти в послеоперационном периоде у пациентов после операций протезирования клапанов сердца значимо ассоциировано с возрастом ≥ 60 лет, наличием фибрилляции предсердий (ФП) в дооперационном периоде, сердечной недостаточностью III ФК NYHA, дооперационным размером ЛП $\geq 4,7$ см. (иЛП $\geq 2,3$ см/м²), КДР ЛЖ $\geq 5,7$ см. (иКДР $\geq 3,2$ см/м²), ФВ ЛЖ $\leq 48\%$, в группе АКШ - с возрастом ≥ 58 лет, наличием ФП в дооперационном периоде, сердечной недостаточностью III ФК NYHA, с дооперационным размером ЛП $\geq 4,5$ см. (иЛП $\geq 2,2$ см/м²), КДО ЛЖ ≥ 160 мл (иКДО ≥ 70 см/м²), ФВ ЛЖ $\leq 47\%$. Независимыми предикторами ухудшения памяти после операций протезирования клапанов сердца и АКШ с ИК послужили: возраст, наличие ФП в дооперационном периоде, дооперационный размер ЛП, ФВ ЛЖ.

5. Ухудшение памяти у пациентов после протезирования клапанов сердца значимо ассоциировано с длительностью ИК ≥ 120 минут, временем пережатия аорты ≥ 72 минут, длительностью операции $\geq 4,3$ часа, а в группе АКШ - с длительностью ИК ≥ 105 минут, временем пережатия аорты ≥ 65 минут, длительностью операции $\geq 4,1$ часа. Независимым предиктором в обеих кардиохирургических группах является длительность ИК.

6. В раннем послеоперационном периоде у больных после выполнения аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением и протезирования клапанов сердца выявляются изменения био-

электрической активности головного мозга, выраженность которых зависит от длительности искусственного кровообращения. В качестве маркера послеоперационной когнитивной дисфункции может выступать тета- активность головного мозга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс пред- и послеоперационного наблюдения больных, которым выполняются операции аортокоронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения, а также протезирования клапанов сердца также целесообразно включить нейропсихологическое обследование с целью оценки когнитивной функции.

2. Значения эхокардиографических показателей левых отделов сердца целесообразно использовать в качестве предикторов развития когнитивных нарушений у больных, которым планируется выполнение кардиохирургических вмешательств.

3. Для снижения риска развития ишемии головного мозга у кардиохирургических больных следует рекомендовать максимальное сокращение длительности искусственного кровообращения во время выполнения кардиохирургических вмешательств. У пациентов с высоким риском развития послеоперационных неврологических осложнений аортокоронарное шунтирование по возможности следует выполнять в условиях работающего сердца.

4. В качестве дополнительного доступного и малозатратного метода для оптимизации диагностики когнитивных нарушений в период предоперационной подготовки и после операций протезирования клапанов сердца и аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения может быть использована компьютерная электроэнцефалография.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г., Бегачев А.В., Лефтерова Н.П. Когнитивные функции после операций с искусственным кровообращением в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Креативная кардиология. 2011; 2: 71-88.
2. Бокерия Л.А., Полунина А.Г., Бегачев А.В., Журавлева С.В., Лефтерова Н.П., Голухова Е.З. Ишемическое повреждение головного мозга в кардиохирургии: морфологические корреляты и этиологическая значимость микроэмболов и гипоперфузии. Креативная кардиология. 2008; 1: 103-114.
3. Голухова Е.З., Лефтерова Н.П., Полунина А.Г., Бегачёв А.В., Журавлева С.В., Пак Н.Л. Нейропротекция в кардиохирургии: методы первичной профилактики микроэмболии как основного фактора развития ишемического повреждения головного мозга. Креативная кардиология. 2009; 2:54-60.
4. Голухова Е.З., Полунина А.Г., Журавлева С.В., Бегачёв А.В., Лефтерова Н.П., Брескина Н.Ю. Микроэмболизация церебрального кровотока при операциях с искусственным кровообращением: интраоперационные, гемореологические и эхокардиографические корреляты. Анналы хирургии. 2009; 6:79-87.
5. Шумков К. В., Лефтерова Н. П., Пак Н. Л., Какучая, Т. Т., Смирнова, Ю. Ю., Полунина А. Г., Воеводина, В. М., Мерзляков, В. Ю., Голухова, Е. З., Бокерия Л. А. 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). Креативная кардиология. 2009; 1:28-50.

6. Бокерия Л. А., Голухова, Е. З., Полунина, А. Г., Бегачев, А. В., Журавлева, С. В., Лефтерова Н. П. Церебральный кровоток при операциях с искусственным кровообращением. Креативная кардиология. 2010; 1: 97-108.
7. Голухова Е. З., Полунина А. Г., Лефтерова Н. П., Морелли О. Д., Бегачев, А. В. Электроэнцефалография как инструмент диагностики ишемических изменений головного мозга после аортокоронарного шунтирования. Креативная кардиология. 2012; 1: 107-122.
8. Бокерия Л. А., Полунина А. Г., Лефтерова Н. П., Булаева Н. И., Голухова, Е. З. Фибрилляция предсердий, дилатация левых камер сердца: пусковые механизмы развития когнитивных нарушений у кардиологических пациентов. Креативная кардиология. 2015; 1:38-45.
9. Бокерия Л. А., Голухова, Е. З. , Ваничкин А.В., Полунина А. Г., Лефтерова Н. П., Казановская С.Н. Эхокардиографические корреляты при когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций. Креативная кардиология. 2015; 4:13-25.
10. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г., Шумков К.В., Лукашкин М.А., Дадашева М.А., Лефтерова Н.П. Электроэнцефалографические корреляты нарушений памяти у пациентов после операций с искусственным кровообращением. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2009; 10(6):301.
11. Голухова Е.З., Полунина А.Г., Лефтерова Н.П. Динамика изменений биоэлектрической активности головного мозга и их связь с нейрокогнитивным дефицитом в ранние сроки после кардиохирургических операций. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2007; 8(6): 280.