

СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Петрова М. М.¹, Прокопенко С. В.¹, Еремина О. В.¹, Можейко Е. Ю.¹, Каскаева Д. С.¹, Ганкин М. И.²

Цель. Изучить состояние мозгового кровотока и когнитивные функции у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК), и оценить влияние цитиколина на состояние высших мозговых функций в ранний и более поздний периоды после перенесенного оперативного вмешательства.

Материал и методы. На базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (г. Красноярск) обследовано 66 пациентов с диагнозом ИБС мужского и женского пола. Пациенты были разделены на две группы. В основной группе (n=36) в качестве средства церебральной нейропротекции использовали препарат цитиколин (Цераксон): внутривенно за сутки до операции, в дозе 1000 мг, растворенный в 200 мл 0,9% NaCl, затем в течение 7 суток после операции с последующим приемом препарата в дозе 900 мг/сут. внутрь в течение 2 месяцев. В группе сравнения (n=30) в периоперационном периоде нейропротекция не проводилась.

Результаты. К 12-му месяцу после оперативного вмешательства удалось вернуть показатели когнитивных функций к исходным значениям. В контрольной группе через 12 месяцев после операции КШ когнитивные функции вернулись к дооперационному уровню лишь по тесту зрительное запоминание 5 слов (непосредственное воспроизведение).

Заключение. Нейропротективная терапия цитиколином может рассматриваться как метод, позволяющий улучшить состояние когнитивных функций пациента после таких повреждающих воздействий, как операция с применением ИК, и, тем самым, достичь наиболее высокого уровня повседневного функционирования пациентов после КШ.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 77–84

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-77-84>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, когнитивные нарушения, коронарное шунтирование, транскраниальная доплерография.

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск, Россия.

Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Прокопенко С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, Еремина О. В.* — к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Можейко Е. Ю. — д.м.н., доцент, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, Каскаева Д. С. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО Ганкин М. И. — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики.

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

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ЛСК — линейная скорость кровотока, СМА — средняя мозговая артерия, ССЗ — сердечно-сосудистыми заболеваниями, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, ТКД — транскраниальная доплерография, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ЦНС — центральная нервная система, RI — индекс резистентности, Vps — пиковая систолическая скорость.

Рукопись получена 14.11.2016

Рецензия получена 27.01.2017

Принята к публикации 03.02.2017

CEREBRAL CIRCULATION AND COGNITION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE UNDERWENT CORONARY BYPASS OPERATION

Petrova M. M.¹, Prokopenko S. V.¹, Eremina O. V.¹, Mozheyko E. Yu.¹, Kaskaeva D. S.¹, Gankin M. I.²

Aim. To assess the condition of cerebral circulation and cognitive functions in patients with coronary heart disease (CHD), underwent coronary bypass (CBG) operation under on-pump conditions and to evaluate the influence of citicoline on the higher brain functions at earlier and delayed periods post-surgery.

Material and methods. In the Federal center of cardiosurgery (Krasnoyarsk city) 66 patients studied, with diagnosis CHD. Patients selected to 2 groups. Main group (n=36) as a medium for cerebral neuroprotection we used citicoline (Ceraxon): intravenous, 1 day before surgery, 1000 mg on 200 mL of saline, and then for 7 days after surgery, with further intake of the drug 900 mg/daily for 2 months. In comparison group (n=30) there was no neuroprotection in peri-operation period.

Results. By the 12th month after surgery, cognition returned to baseline values. In controls, by 12 months after CBG, cognition returned to baseline only by the test "visual memory" of 5 words (direct remembering).

Conclusion. Neuroprotection by citicoline might be a method for improvement of cognition in patients after such damaging events as on-pump operation, and therefore make it to reach higher level of daily functioning of post-CBG patients.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 77–84

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-77-84>

Key words: coronary heart disease, cognition impairment, coronary bypass, transcranial Doppler study.

¹V.F. Voyno-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia.

Хирургическая реваскуляризация миокарда путем такой операции, как аортокоронарное шунтирование (АКШ), на настоящий момент является наиболее эффективным способом лечения ишемической

болезни сердца (ИБС), снижающим риск развития сосудистых осложнений [1]. Вместе с тем, давно известно, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) после операции коронарного

шунтирования (КШ) в послеоперационном периоде существует проблема нарушения функций центральной нервной системы (ЦНС). Поражение ЦНС является одним из основных осложнений коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК) [2, 3]. Высокий уровень развития кардиохирургических технологий привел к значительному снижению частоты развития тяжелых неврологических осложнений, таких как инсульт и послеоперационный делирий. На первый план выходят менее выраженные нарушения, проявляющиеся, в первую очередь, изменениями высших психических (когнитивных) функций. Вместе с тем, у пациентов с развившимися цереброваскулярными осложнениями послеоперационный период протекает менее благоприятно. Известно, что послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) может привести к более тяжелому когнитивному расстройству — деменции, которая препятствует деятельности пациентов как профессиональной, так и социальной, что связано с социальной дезадаптацией и ранней инвалидизацией [4, 5]. Развитие ПОКД может привести не только к повышению частоты развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, но к увеличению длительности пребывания пациента в стационаре и периода восстановления после операции, что приводит к увеличению финансовых затрат на лечение.

Актуальность проблемы профилактики послеоперационных когнитивных нарушений встала в последнее время особенно остро и продиктована высокой частотой их встречаемости, удлинением сроков госпитализации, увеличением осложнений, ухудшением качества жизни пациента, увеличением стоимости лечения, а также отсутствием подходов к их медикаментозной коррекции [3, 6]. Вместе с тем, вопросы профилактики нарушений когнитивных функций при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК до сих пор остаются во многом нерешенными [7, 8]. Данная проблема особенно актуальна у пациентов трудоспособного возраста, у которых послеоперационное когнитивное снижение влияет на социальную активность и вероятность возврата к трудовой деятельности. Последствия этого приводят к снижению качества жизни пациентов и их семей, а также отрицательно сказываются на экономике страны и жизни общества в целом [1, 6, 9]. Ранняя диагностика и раннее начало терапии способствуют предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания и развития деменции, улучшению качества жизни пациентов. Диагностика послеоперационной когнитивной дисфункции включает: клинические методы исследования (неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование), инструментальные методы исследования (МРТ — наличие очаговых и диффузных изменений в головном мозгу). В последние годы транскраниальная доплерография (ТКД) стала

одним из ведущих методов оценки неврологических исходов кардиохирургических вмешательств с ИК. В различных исследованиях было зарегистрировано как увеличение скорости церебрального кровотока во время и после операций с ИК, так и, напротив, снижение церебральных гемодинамических показателей [1, 6]. Данные о факторах, влияющих на показатели мозгового кровотока в послеоперационном периоде, противоречивы. Остается неясным, отражают ли выявляемые изменения церебрального кровотока ишемическое страдание структур мозга или же они связаны с влиянием иных факторов. Современная кардиохирургия нуждается в разработке адекватных методов обследования пациентов для своевременного выявления и квалификации возникающих осложнений со стороны ЦНС, как в период ожидания операции, так и после перенесенного кардиохирургического вмешательства.

Материал и методы

На базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (г. Красноярск) обследовано 66 пациентов с диагнозом ИБС мужского и женского пола. Критериями включения в исследование были: возраст до 70 лет, планируемое КШ, согласие пациента на проведение исследования. Из исследования исключались пациенты с тяжелой соматической патологией. Кроме того, предоперационные показатели по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination—MMSE) менее 24 и/или менее 11 баллов по батарее тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB) были критериями исключения из настоящего исследования. Все пациенты получали лечение в соответствии с Российскими Федеральными стандартами терапии послеоперационного периода АКШ, включая антиагреганты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), статины.

Пациенты были разделены на две группы. В основной группе (n=36) в качестве средства церебральной нейропротекции использовали препарат цитиколин (Цераксон, Такеда): внутривенно за сутки до операции, в дозе 1000 мг, растворенный в 200 мл 0,9% NaCl, затем в течение 7 суток после операции с последующим приемом препарата в дозе 900 мг/сут. внутрь в течение 2 месяцев. В группе сравнения (n=30) в периоперационном периоде нейропротекция не проводилась. Средний возраст больных в 1-й группе составил $61,5 \pm 1,1$ года, во 2-й группе $58,9 \pm 1,18$ лет ($p > 0,05$). Всем пациентам выполняли операцию КШ в условиях ИК. Анестезию и перфузию проводили по стандартной схеме. Как видно из таблицы 1, статистически значимых различий по возрасту, времени ИК, функциональному классу стенокардии не выявлено.

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Оригинальный нейропротектор с высокой степенью эффективности



- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивные функции³

1. Warach S., Benfield A., Schlaug G. et al. Ann Neurol. 1996; 40: 527-578. 2. Secades J.J. Rev Neurol. 2011; 52 (2): S1-S62. 3. Fioravanti M., Yanagi M. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD000269.

Сокращенная информация по применению: Цераксон® (Cerahon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР-002287/07. МНН: Цитиколин. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. **Показания к применению.** Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы:** препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** очень редко: аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания:** для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению. На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

000 «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: март 2017



Таблица 1

Клинико-демографические показатели пациентов с ИБС

Показатель	На фоне цитиколина (n=36)	Группа контроля (n=30)	Достоверность
Возраст, лет	61,5±1,1	58,9±1,18	>0,05
Время ИК, мин	87,9±17,9	90,9±21,6	>0,05
Время пережатия аорты средняя, мин	60,1±24,3	64,4±28,2	>0,05
Функциональный класс, %			
II	22 (61)	21 (66)	
III	14 (39)	11 (34)	
ФК по NYHA, %			
II	20 (55,5)	17 (53)	
III	16 (44,5)	15 (47)	
Перенесенный ИМ (чел./%)	32 (88,8)	28 (87)	

Диагноз ИБС верифицировался на основании критериев ВОЗ, наличия ангинозных болей в грудной клетке или их эквивалента, данных анамнеза, инструментальных методов исследования. Оценку функционального класса (ФК) стенокардии проводили по классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976). Оценку ФК сердечной недостаточности (СН) проводили по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964). Тяжесть стенокардии соответствовала II-III ФК (табл. 1). Дооперационное обследование включало: общесоматическое обследование, методы функциональной диагностики (эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий), нейропсихологическое тестирование. Больные были обследованы с использованием стандартной схемы неврологического осмотра.

В исследование включены пациенты с умеренными когнитивными нарушениями, согласно критериям (Peterson R, 1997). Когнитивный дефицит выявляли по шкале MMSE (Folstein MF, 1975), согласно которой количество баллов <28 свидетельствует о наличии умеренного когнитивного расстройства [10]. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью батареи тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB) (Dubois P, et al., 1999), теста рисования часов (Brodsky H, 1997), исследования умственной работоспособности и психического темпа (таблицы Шульце) (Захаров В., 2005) непосредственного и отсроченного воспроизведения слухового и зрительного материала (Dubois B, 2002), теста ассоциаций (семантическая речевая активность) (Bertola L, 2014), серийный счет из шкалы Маттиса (Digitspan, WAIS). Методика “Заучивание 10 слов” проводилась в несколько этапов: 1 этап — с первого предъявления, 2 этап — суммарное воспроизведение в 5 повторениях, 3 этап — отсроченное воспроизведение (Лурия А. Р., 1962). Эмоциональное состояние больных оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В послеоперационном периоде, через 6-12 месяцев проводи-

лись аналогичные обследования: общесоматическое, методы функциональной диагностики (ЭхоКГ, ДССЦДК БЦА), нейропсихологическое тестирование.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами непараметрической статистики при помощи программы Statistica 6.0 (Statsoft Russia). В сравнительном анализе для проверки гипотезы о различии двух зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для независимых выборок — критерий Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи количественных признаков использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Качественные переменные анализировались с помощью критерия χ^2 . Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При обследовании сердечно-сосудистой системы у пациентов при дуплексном сканировании сонных и позвоночных артерий выявлены признаки атеросклероза без гемодинамически значимых изменений. При исследовании показателей центральной гемодинамики (ЭхоКГ) в обеих группах прослеживается схожая направленность изменений показателей ударного объема (УО) и фракции выброса (ФВ) левого желудочка в раннем послеоперационном периоде, через 6 и 12 месяцев. В раннем послеоперационном периоде происходит достоверное снижение УО, ФВ. Снижение ФВ и УО в первые дни после операции, вероятно, связаны с послеоперационной хирургической “травмой” и следствием применения ИК. При этом, в I и II группе средние показатели УО и ФВ в раннем послеоперационном периоде не отличались. Однако, в этих группах через 6 месяцев мы увидели процессы улучшения показателей УО и ФВ, вероятно, связанные с улучшением коронарного кровотока, адаптационными процессами к расширению физической активности и уменьшением влияния послеоперационной хирургической “травмы” (табл. 2, 3).

Однотипная динамика в группах отмечается при изменении линейной скорости кровотока (ЛСК)

Таблица 2

Динамика показателей эхокардиографического обследования в группе на фоне Цераксона (M+s)

Показатели ЭхоКГ	До операции	После операции		
		12 сутки	6 месяцев	12 месяцев
ФВ (%)	45,5±8,61	44,6±8,55	51,4±5,5	57,3±5,17
	p ₁ -p ₂ =0,741 p ₂ -p ₃ =0,001 p ₃ -p ₄ =0,082 p ₁ -p ₄ =0,003			
УО (мл)	63,6±9,2	62,2±5,53	65,2±8,62	70,9±14,0
	p ₁ -p ₂ =0,889 p ₂ -p ₃ =0,044 p ₃ -p ₄ =0,082 p ₁ -p ₄ =0,003			

Таблица 3

Динамика показателей эхокардиографического обследования в группе контроля (M+s)

Показатели ЭхоКГ	До операции	После операции КШ		
		12 сутки	3 месяца	6 месяцев
ФВ (%)	47,2±5,77	45,7±6,25	52,1±5,03	56,7±5,19
	p ₁ -p ₂ =0,431 p ₂ -p ₃ =0,001 p ₃ -p ₄ =0,001 p ₁ -p ₄ =0,001			
УО (мл)	63,9±8,89	63,2±5,08	68,0±8,35	72,5±14,03
	p ₁ -p ₂ =0,967 p ₂ -p ₃ =0,06 p ₃ -p ₄ =0,155 p ₁ -p ₄ =0,001			

Таблица 4

Динамика показателей транскраниальной доплерографии на фоне приема Цераксона (M+s)

Показатели	До операции	После операции КШ			
		2-е сутки	12 сутки	6 месяцев	12 месяцев
Vps, см/с	66,5±11,09	73,1±20,32	88,42±27,5	74,4±18,4	72,9±10,9
СМА, г	p ₁ -p ₂ =0,17 p ₂ -p ₃ =0,023 p ₃ -p ₄ =0,550 p ₄ -p ₅ =0,556 p ₁ -p ₅ =0,102				
Ri	0,56±0,05	0,57±0,04	0,57±0,06	0,55±0,06	0,55±0,05
	p ₁ -p ₂ =0,46 p ₂ -p ₃ =0,266 p ₃ -p ₄ =0,779 p ₄ -p ₅ =0,498 p ₁ -p ₅ =0,528				
Vps, см/с	68,4±12,1	74,6±16,01	82,4±24,2	76,3±14,0	73,2±10,1
СМА, л	p ₁ -p ₂ =0,395 p ₂ -p ₃ =0,021 p ₃ -p ₄ =0,75 p ₄ -p ₅ =0,569 p ₁ -p ₅ =0,331				
Ri	0,54±0,04	0,57±0,04	0,57±0,059	0,55±0,04	0,55±0,03
	p ₁ -p ₂ =0,097 p ₂ -p ₃ =0,168 p ₃ -p ₄ =0,017 p ₄ -p ₅ =0,373 p ₁ -p ₅ =0,916				

Таблица 5

Динамика показателей транскраниальной доплерографии в группе контроля (M+s)

Показатели	До операции	После операции КШ			
		2-е сутки	12 сутки	6 месяцев	12 месяцев
Vps, см/с	64,1±9,75	80,37±30,3	98,8±23,4	75,2±17,4	74,1±9,55
СМА, г	p ₁ -p ₂ =0,064 p ₂ -p ₃ =0,002 p ₃ -p ₄ =0,001 p ₄ -p ₅ =0,81 p ₁ -p ₅ =0,004				
Ri	0,55±0,05	0,57±0,03	0,58±0,06	0,56±0,04	0,56±0,06
	p ₁ -p ₂ =0,49 p ₂ -p ₃ =0,35 p ₃ -p ₄ =0,79 p ₄ -p ₅ =0,90 p ₁ -p ₅ =0,63				
Vps, см/с	68,9±11,86	78,1±18,06	99,8±22,7	76,8±13,3	73,9±10,1
СМА, л	p ₁ -p ₂ =0,032 p ₂ -p ₃ =0,001 p ₃ -p ₄ =0,001 p ₄ -p ₅ =0,133 p ₁ -p ₅ =0,112				
Ri	0,55±0,03	0,57±0,03	0,58±0,05	0,57±0,04	0,56±0,07
	p ₁ -p ₂ =0,29 p ₂ -p ₃ =0,04 p ₃ -p ₄ =0,77 p ₄ -p ₅ =0,72 p ₁ -p ₅ =0,40				

по средней мозговой артерии (СМА) в виде достоверного нарастания скорости кровотока на 2-е и 10-е сутки после операции КШ, при этом нарастает RI (индекс периферического сопротивления). Через 6 месяцев в группах показатели ЛСК по СМА оставались повышенными. Исходя из этих данных, мы предполагаем, что применение Цераксона в послеоперационном периоде напрямую не влияет на ЛСК в СМА. Кровоток в большей степени связан с улучшением выброса ЛЖ на фоне восстановления функции после операции КШ. Отсутствие достоверной динамики по RI подтверждает наше предположение (табл. 4, 5)

Скорость кровотока достоверно коррелировала с ФВ (r=0,481, p<0,05), с ударным объемом (r=0,499, p<0,05). В послеоперационном периоде в основной группе на фоне терапии Цераксоном была отмечена положительная динамика в пробе на запоминание

10 слов, MMSE и Шульге (табл. 6). Мы не получили статистически значимых различий по показателям внимания (“тест повторения цифр”) и беглости речи (латеральные и категориальные ассоциации), при отсроченном воспроизведении (запоминании 10 слов, зрительном запоминании 5 слов) между результатами тестирования до и после операции.

Терапия Цераксоном в послеоперационном периоде способствовала регрессу выраженности и субъективных неврологических симптомов. В большей степени эффект касался вестибулярных нарушений — жалобы на головокружение и неустойчивость при ходьбе встречались в группе сравнения значительно реже по отношению к основной группе (p<0,05).

В группе сравнения, где нейропротекция не проводилась, во всех предлагаемых тестах произошло ухудшение по тестируемым функциям — беглость

Таблица 6

Динамика показателей когнитивных функций после коронарного шунтирования на фоне терапии Цераксоном (M+m)

Нейropsychологический тест		До операции	После операции КШ		
			12 суток	6 месяцев	12 месяцев
MMSE		27,4±1,36	27,5±1,15	28,2±0,92	28,5±0,77
		p ₁₋₂ =0,95	p ₂₋₃ =0,001	p ₃₋₄ =0,01	p ₁₋₄ =0,001
FAB		15,9±0,81	16,1±0,70	16,3±0,82	16,6±0,68
		p ₁₋₂ =0,36	p ₂₋₃ =0,14	p ₃₋₄ =0,002	p ₁₋₄ =0,001
Тест рисования часов		9,27±0,94	9,11±0,85	9,27±0,88	9,30±0,78
		p ₁₋₂ =0,34	p ₂₋₃ =0,05	p ₃₋₄ =0,71	p ₁₋₄ =0,83
Проба на запоминание 10 слов	1 этап	5,38±0,68	5,36±0,83	5,5±0,77	5,58±0,90
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,002	p ₃₋₄ =0,982	p ₁₋₄ =0,001
	2 этап	32,7±5,43	34,8±4,59	35,6±4,38	35,7±4,7
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,002	p ₃₋₄ =0,982	p ₁₋₄ =0,001
	3 этап	5,08±1,13	5,25±1,13	5,44±0,77	5,47±0,50
		p ₁₋₂ =0,608	p ₂₋₃ =0,33	p ₃₋₄ =0,851	p ₁₋₄ =0,063
Зрительное запоминание непосредственное воспроизведение		4,36±0,72	4,27±0,61	4,55±0,5	4,58±0,5
		p ₁₋₂ =0,54	p ₂₋₃ =0,05	p ₃₋₄ =0,68	p ₁₋₄ =0,177
отсроченное воспроизведение		2,83±1,08	2,91±1,13	2,94±0,67	3,02±1,04
		p ₁₋₂ =0,626	p ₂₋₃ =0,426	p ₃₋₄ =0,627	p ₁₋₄ =0,407
Тест ассоциации		16,3±1,62	16,5±1,66	16,8±1,18	16,9±1,22
		p ₁₋₂ =0,206	p ₂₋₃ =0,017	p ₃₋₄ =0,001	p ₁₋₄ =0,042
Тест Шульце		54,4±1,2	58,6±6,97	55,3±5,85	53,0±4,54
		p ₁₋₂ =0,029	p ₂₋₃ =0,032	p ₃₋₄ =0,001	p ₁₋₄ =0,077

Примечание: статистически значимым принимался уровень различий при значении p<0,05, тест Вилкоксона.

Таблица 7

Динамика показателей когнитивных функций после коронарного шунтирования в группе контроля (M+m)

Нейropsychологический тест		До операции	После операции КШ		
			12 суток	6 месяцев	12 месяцев
MMSE		27,6±1,2	26,3±1,75	26,9±1,24	27,1±1,25
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,017	p ₃₋₄ =0,011	p ₁₋₄ =0,005
FAB		16,2±1,37	15,4±1,67	15,9±1,47	16,2±1,25
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,01	p ₃₋₄ =0,088	p ₁₋₄ =0,886
Тест рисования часов		8,9 ± 1,27	8,4±1,45	8,6±0,99	8,86±0,86
		p ₁₋₂ =0,003	p ₂₋₃ =0,858	p ₃₋₄ =0,027	p ₁₋₄ =0,453
Проба на запоминание 10 слов	1 этап	5,66±1,21	5,06±0,98	5,3±0,74	5,43±0,62
		p ₁₋₂ =0,037	p ₂₋₃ =0,454	p ₃₋₄ =0,307	p ₁₋₄ =0,537
	2 этап	37,8±5,7	33,3± 4,8	35,2±4,38	36,7±3,53
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,027	p ₃₋₄ =0,001	p ₁₋₄ =0,387
	3 этап	5,5±1,22	5,1±0,94	5,4±0,72	5,43±0,62
		p ₁₋₂ =0,099	p ₂₋₃ =0,017	p ₃₋₄ =0,307	p ₁₋₄ =0,537
Зрительное запоминание непосредственное воспроизведение		4,33±0,66	3,7±0,63	4,0±0,69	4,3±0,59
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,017	p ₃₋₄ =0,007	p ₁₋₄ =0,001
отсроченное воспроизведение		3,2±0,55	2,7±0,59	2,93±0,44	3,16±0,46
		p ₁₋₂ =0,004	p ₂₋₃ =0,049	p ₃₋₄ =0,017	p ₁₋₄ =0,813
Тест ассоциации		17,2±2,04	15,2±2,29	16,1±2,1	16,6±1,77
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,017	p ₃₋₄ =0,005	p ₁₋₄ =0,068
Тест Шульце		51,2±20,3	56,2±19,0	54,1±16,8	52,2 ± 9,75
		p ₁₋₂ =0,001	p ₂₋₃ =0,017	p ₃₋₄ =0,41	p ₁₋₄ =0,08

Примечание: статистически значимым принимался уровень различий при значении p<0,05, тест Вилкоксона.

речи, нарушение динамического праксиса, непосредственное и отсроченное воспроизведение набора слов, снижение внимания (табл. 7).

Мнестические нарушения носили неспецифический характер, не было избирательного поражения

одной из сенсорных модальностей (слухо-речевой, зрительной). Нарушались в равной степени процессы запоминания и воспроизведения. Отмечались выраженные колебания уровня непосредственного воспроизведения 10 слов (после 2-4 попыток), что говорит

о флюктуации, снижении темпа интеллектуальной деятельности, характерной для поражения структур I функционального блока по А. Р. Лурия. Таким образом, во 2-й группе после операции отмечены когнитивные расстройства в виде снижения и колебания уровня непосредственного воспроизведения, снижения отсроченного воспроизведения на фоне снижения уровня внимания и темпа психической деятельности.

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования I и II группы на 8-10 сутки, выявлены статистически значимые различия: MMSE ($p=0,001$), Шульте ($p=0,046$), при исследовании ассоциативного мышления ($p=0,007$), при зрительном запоминании 5 слов (непосредственное воспроизведение) $p=0,003$ (тест Манна-Уитни).

В основной группе пациентов через 6 месяцев после КШ на фоне терапии цитиколином отмечена положительная динамика: дооперационного уровня показатели достигнуты по всем тестам, но статистически значимые изменения когнитивных функций выявлены только по тестам MMSE ($p=0,001$) и шкале FAB ($p=0,002$), в субтестах на “динамический праксис”, а также при исследовании внимания по таблицам Шульте ($p=0,001$). Результаты 6-месячного катamnестического наблюдения на фоне терапии цитиколином представлены в таблице 6.

В группе сравнения через шесть месяцев наблюдения показатели когнитивных функций несколько улучшились, но не достигли дооперационного уровня. Отмечено достоверное улучшение слухоречевой памяти по показателям теста заучивания 10 слов при отсроченном воспроизведении ($p=0,01$), при общем количестве воспроизведений в 5 попытках ($p=0,017$), в то же время по сравнению с ранним послеоперационным периодом показатели непосредственного воспроизведения не претерпели статистически значимых изменений ($p=0,45$) (тест Вилкоксона). При исследовании зрительной памяти выявлена положительная динамика при непосредственном ($p=0,01$), отсроченном ($p=0,02$) воспроизведении по сравнению с 8-10 сутками после КШ. Отмечается достоверное улучшение по тестам FAB ($p=0,01$), MMSE ($p=0,01$), а также конструктивный праксис — “тест рисования часов” ($p=0,08$), таблица 7.

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования I и II группы через 6 месяцев выявлены статистически значимые различия: MMSE ($p=0,001$), при исследовании ассоциативного мышления ($p=0,002$), при зрительном запоминании 5 слов (непосредственное воспроизведение) $p=0,002$ (тест Манна-Уитни).

В динамике через 12 месяцев в основной группе у пациентов после коронарного шунтирования на фоне терапии цитиколином сохраняется стабильная положительная динамика по всем тестам, но статистически значимые изменения когнитивных функ-

ций выявлены по тестам MMSE ($p=0,001$) и шкале FAB ($p=0,001$), тесте на ассоциативное мышление ($p=0,027$), а также при запоминании 10 слов (непосредственное воспроизведение), $p=0,001$. В контрольной группе через 12 месяцев наблюдения показатели когнитивных функций достигли дооперационного уровня только по тесту зрительное запоминание 5 слов (непосредственное воспроизведение), $p=0,001$. Но отмечено достоверное улучшение MMSE ($p=0,005$), а также показателей зрительного запоминания (непосредственное воспроизведение), $p=0,001$.

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования I и II группы через 12 месяцев выявлены статистически значимые различия: MMSE ($p=0,001$), при тесте рисования часов ($p=0,002$), при зрительном запоминании 5 слов (отсроченное воспроизведение), $p=0,002$ (тест Манна-Уитни).

С целью выявления взаимосвязей между полученными данными нами проведен корреляционный анализ по методу Спирмена, который показал, что с увеличением возраста ухудшались результаты тестирования по шкалам FAB ($r=0,55$, $p<0,05$), при исследовании внимания по таблицам Шульте ($r=0,34$, $p<0,05$), по тесту рисования часов ($p=0,48$, $p<0,05$), при исследовании ассоциативного мышления ($r=0,51$, $p<0,05$). С увеличением времени ИК ухудшались результаты тестирования по шкалам FAB ($r=0,55$, $p<0,05$), при заучивании 10 слов в отсроченном воспроизведении ($r=0,35$, $p<0,05$), при исследовании ассоциативного мышления ($r=0,39$, $p<0,05$).

За весь период наблюдения у пациентов, включенных в исследование, не отмечалось серьезных неблагоприятных явлений и летальных исходов.

Проведена оценка взаимосвязи показателей нейропсихологического тестирования с уровнем тревоги, корреляционный анализ подтвердил отсутствие зависимости между выраженностью тревоги и качеством выполнения нейропсихологических тестов ($r=0,02$; $p>0,05$).

Заключение

Развитие ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, является актуальной медико-социальной задачей. Влияние общей анестезии и операционной травмы на человеческий организм по-прежнему представляет большой научный интерес. Послеоперационная когнитивная дисфункция — это расстройство когнитивных функций человека, развивающееся в раннем и сохраняющееся в отдаленном послеоперационном периоде. Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие значимость данной проблемы [6, 11, 12], до сих пор отсутствует единая позиция в отношении послеоперационной когнитивной дисфункции.

Состояние церебрального кровотока во время ИК и в послеоперационном периоде определяется сово-

купным воздействием целого ряда биофизических и патофизиологических факторов. Имеет место повреждение мозгового кровотока, действие оперативного вмешательства.

В условиях ИК и умеренной гипотермии скорость церебрального кровотока в норме замедляется. В то же время, гемодилюция на фоне объемной кровопотери приводит к увеличению скорости кровотока в мозговых артериях вследствие снижения вязкости крови. Такая тенденция имеет место у большинства кардиохирургических пациентов в течение первых недель после операции с ИК [1, 13, 14]. Вместе с тем, восстановление коронарного кровообращения приводит к улучшению ФВ, ударного объема, с последующим позитивным влиянием и на мозговую гемодинамику.

Анализируя полученные данные, мы отметили значимое снижение исходного уровня когнитивных функций через 8-10 дней после КШ в группе без использования ранней нейропротекции. В нейропсихологическом статусе у значительной части пациентов были выявлены регуляторные и нейродинамические нарушения. Результаты тестирования указывали на преобладающую дисфункцию лобно-подкорковых структур. В группе пациентов на фоне приема цитиколина результаты тестирования показали сохранение дооперационного уровня когнитивного функционирования, несмотря на проведенное оперативное вмешательство, отмечено даже улучшение показателей некоторых тестов, касающихся подкорково-лобной дисфункции. К 6 месяцу после оперативного вмешательства удалось вернуть показатели когнитивных функций к исходным значениям. На наш взгляд, это объясняется тем, что происходит улучшение

холинергической передачи, благодаря модулирующему действию цитиколина на глутамат- и дофаминергические нейротрансмиттерные системы [3, 7]. Учитывая вышеизложенное, актуально применение послеоперационных мер, направленных на нейропротекцию. Одним из методов нейропротекции послеоперационной когнитивной дисфункции считается применение цитиколина.

В контрольной группе на фоне сопоставимого улучшения ФВ, УО и улучшения скорости кровотока, когнитивные нарушения оказались более стойкими. Это свидетельствует о том, что улучшение гемодинамики в результате АКШ недостаточно для восстановления ПОКД, необходимым является дополнительное нейропротективное действие. В контрольной группе через 12 месяцев после операции КШ когнитивные функции вернулись к дооперационному уровню лишь по тесту зрительное запоминание 5 слов (непосредственное воспроизведение).

Несомненно, улучшение когнитивных функций было связано и с позитивным действием КШ на увеличение сократительной способности сердца, а, следовательно, и церебральную перфузию. При этом дополнительное применение цитиколина, вероятно, уменьшило негативное воздействие различных факторов оперативного вмешательства. Таким образом, нейропротективная терапия цитиколином может рассматриваться как метод, позволяющий улучшить состояние когнитивных функций пациента после таких повреждающих воздействий, как операция с применением ИК, и тем самым достичь более высокого уровня повседневного функционирования пациентов после КШ.

Литература

1. Bokeria LA, Goluhova EZ, Polunina AG, et al. Cerebral blood flow in surgery operations with cardia bypass. *Creative cardiology*. 2010; 1: 97-108. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г., и др. Церебральный кровоток при операциях с искусственным кровообращением. *Креативная кардиология*. 2010; 1: 97-108).
2. Levin EA, Postnov VG, Vasyatkina AG, et al. Postoperative cognitive disorders in cardiac surgery: pathogenesis, morphofunctional correlates, diagnostics. *Bulletin SO RAMN*. 2013; 33(4): 90-106. Russian (Левин Е.А., Постнов В.Г., Васяткина А.Г. и др. Послеоперационные когнитивные дисфункции в кардиохирургии: патогенез, морфофункциональные корреляты, диагностика. *Бюллетень СО РАМН*. 2013; 33 (4): 90-106).
3. Petrova MM, Prokopenko SV, Eremina OV, et al. The use of cytololine after bypass surgery. *Doctor*. 2014; 8: 75-8. Russian (Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., и др. Применение цитиколина после операции коронарного шунтирования. *Врач*. 2014; 8: 75-8).
4. Moroz VV, Kornienko AN, Mozalev AS, et al. The problem of brain disturbance in cardiac surgery with cardia bypass. *General reanimatology*. 2008; IV (4): 16-20. Russian (Мороз В.В., Корниенко А.Н., Мозалев А.С., и др. Проблема повреждения головного мозга при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. *Общая реаниматология*. 2008; IV (4): 16-20).
5. Fontes M. T. Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery. *Anesth. Analg*. 2013; 116: 456-8.
6. Bokeria LA, Goluhova EZ, Vanichkin AV. Echocardiographic correlates in cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Creative cardiology*. 2015; 4: 13-25. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В. Эхокардиографические корреляты при когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций. *Креативная кардиология*. 2015; 4: 13-25).
7. Bertola L, Mota N, Copelli M, et al. Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6: 1-10.
8. Ovezov AM. Citokoline in prophylaxis of postoperative cognitive dysfunction in total intravenous anesthesia. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2013; 7: 27-32. Russian (Овезов А.М. Цитколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7: 27-32).
9. Petrova MM, Shnyder NA, Eremina OV. Characteristics of cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2008; 7(2): 36-9. Russian (Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Характеристика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7(2): 36-9).
10. Selnes OA. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366: 250-7.
11. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesth. Scand*. 2010; 54 (8): 951-56.
12. Evered L. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth. Analg*. 2011; 112: 1179-85.
13. Bokeria LA, Polunina AG, Goluhova EZ. Microembolization of cerebral blood flow in surgical operations with cardia bypass: intraoperative, hemorological and echocardiographic correlates. *Annals of surgery*. 2009; 6: 79-87. Russian (Бокерия ЛА, Полунина АГ, Голухова ЕЗ. Микроэмболизация церебрального кровотока при операциях с искусственным кровообращением: интраоперационные, геморологические и эхокардиографические корреляты. *Анналы хирургии*. 2009; 6: 79-87).
14. Bonser PM, Pagano D. *Brain Protection in Cardiac Surgery*. Springer — Verlag/London Limited. 2011; 19: 45-55.