

Портик О.А., Царевская Ю.Н., Ефимцев А.Ю., Алексеева Т.М., Труфанов Г.Е.  
 ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России,  
 Санкт-Петербург, Россия  
 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

## Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: клиничко-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты

Постгипоксическая энцефалопатия является частым осложнением аортокоронарного шунтирования (АКШ), включающим в себя инсульт, делирий раннего послеоперационного периода, послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД). Обсуждаются более выраженные распространенность и тяжесть ПОКД при проведении операции с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК).

**Цель исследования** — анализ различных типов мозговой дисфункции у пациентов, перенесших АКШ, и определение роли в ее развитии периоперационных факторов.

**Пациенты и методы.** В исследование включено 53 пациента, перенесших АКШ по поводу ишемической болезни сердца в плановом порядке. В 1-ю группу вошли 20 пациентов, оперированных на работающем сердце; во 2-ю группу — 33 пациента, у которых шунтирование выполнялось с использованием АИК. Проводились нейропсихологическое тестирование и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (структурные и функциональные методики).

**Результаты и обсуждение.** Постгипоксическая энцефалопатия диагностирована у 10% пациентов 1-й группы и у 67% больных 2-й группы ( $p=0,05$ ), причем именно у пациентов 2-й группы наблюдались все три типа мозговой дисфункции. Такие факторы, как возраст старше 70 лет, средний уровень образования, курение, индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, фракция выброса  $<50\%$ , стенокардия напряжения III класса, длительность операции  $>210$  мин, пережатия аорты  $>55$  мин, работы АИК  $>115$  мин, продемонстрировали статистически значимую связь с появлением ПОКД ( $p<0,05$ ). Во 2-й группе при выполнении МРТ отмечалось ослабление положительной функциональной связи медиальной префронтальной коры с задним отделом поясной извилины ( $<0,005$ ), у 18% пациентов выявлены зоны острой ишемии.

**Заключение.** Хирургическая реваскуляризация миокарда с использованием АИК сопровождается более высокой вероятностью возникновения ПОКД, чем АКШ на работающем сердце. При использовании АИК выявлены следующие факторы, способствующие развитию ПОКД: увеличение возраста, низкий когнитивный статус до операции, курение, длительное использование АИК.

**Ключевые слова:** постгипоксическая энцефалопатия; инсульт в кардиохирургии; послеоперационная когнитивная дисфункция; искусственное кровообращение; работающее сердце.

**Контакты:** Ольга Александровна Портик; [olgaportik@gmail.com](mailto:olgaportik@gmail.com)

**Для ссылки:** Портик ОА, Царевская ЮН, Ефимцев АЮ и др. Постгипоксическая энцефалопатия у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: клиничко-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):35–42.

*Posthypoxic encephalopathy in patients undergoing coronary artery bypass surgery: clinical, neuropsychological, and neuroimaging aspects*

Portik O.A., Tsarevskaya Yu.N., Efimtsev A.Yu., Alekseeva T.M., Trufanov G.E.

V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia  
 2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341

Posthypoxic encephalopathy is a frequent complication after coronary artery bypass surgery (CABG), which includes stroke, early postoperative delirium, and postoperative cognitive dysfunction (PCD). The more pronounced prevalence and severity of the latter during surgery using extracorporeal circulation are currently being discussed.

**Objective:** to analyze various types of cerebral dysfunction in patients undergoing CABG and to determine the role of perioperative factors in its development.

**Patients and methods.** The investigation enrolled 53 patients who had undergone elective CABG for coronary heart disease. Group 1 included 20 patients who had undergone beating-heart surgery; Group 2 comprised 33 patients, in whom CABG had been performed using extracorporeal circulation (ECC). Neuropsychological testing and brain magnetic resonance imaging (MRI) (structural and functional techniques) were carried out.

**Results and discussion.** Posthypoxic encephalopathy was diagnosed in 10 and 67% of patients in Group 1 and 2, respectively ( $p=0.05$ ); these were precisely all the three types of brain dysfunction which were observed in Group 2 patients. Factors, such as over 70 years of age; median level of education; smoking; body mass index  $>30$  kg/m<sup>2</sup>; ejection fraction  $<50\%$ ; class III effort angina;  $>210$ -min surgery duration;  $>55$ -min

aortic ligation; and >115-min ECC, showed a statistically significant association with the onset of PCD ( $p < 0.05$ ). In Group 2, MRI revealed a weaker positive functional relationship of the medial prefrontal cortex with the posterior cingulate gyrus ( $< 0.005$ ); 18% of patients were found to have acute ischemic zones.

**Conclusion.** Surgical myocardial revascularization using ECC is associated with a greater likelihood of PCD than beating-heart CABG. The factors that favored the development of PCD, such as increased age, low preoperative cognitive status, smoking, and long-term use of ECC, were identified when applying ECC.

**Keywords:** posthypoxic encephalopathy; stroke in cardiac surgery; postoperative cognitive dysfunction, extracorporeal circulation, beating heart.

**Contact:** Olga Aleksandrovna Portik; [olgaportik@gmail.com](mailto:olgaportik@gmail.com)

**For reference:** Portik OA, Tsarevskaya YuN, Efimtsev AYU, et al. Posthypoxic encephalopathy in patients undergoing coronary artery bypass surgery: clinical, neuropsychological, and neuroimaging aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):35–42.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-3-35-42

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать устойчивое лидирующее положение среди причин общей смертности в России. Большая доля смертей вызвана ишемической болезнью сердца (ИБС), и, к сожалению, этот показатель имеет тенденцию к росту. Наиболее эффективной стратегией борьбы с ИБС признается хирургическое лечение — реваскуляризация миокарда с помощью аортокоронарного шунтирования (АКШ). С одной стороны, она позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений при многососудистом поражении миокарда, повысить продолжительность и качество жизни пациентов с клинически выраженной стенокардией [1]. С другой стороны, такая операция сопряжена с высокой распространенностью периперационного повреждения ЦНС, клинические типы которого включают делирий раннего послеоперационного периода, инсульт, послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД) [2]. Так, инсульт поражает до 10% пациентов после АКШ, чаще он относится к кардиоэмболическому подтипу, сопровождается повышенным риском нестабильности системной гемодинамики, наличием противопоказаний к проведению тромболитической терапии [3]. ПОКД развивается у 50–80% пациентов в раннем периоде после операции [4]. Имеются данные о последующем усугублении снижения когнитивных функций, быстрой их трансформации в стойкие нарушения в виде деменции [5]. Делирий раннего послеоперационного периода, несмотря на быстротечность клинических проявлений, считается осложнением, ассоциированным с высоким риском развития отдаленных когнитивных нарушений (КН), госпитальной инфекции, а также увеличивающим сроки пребывания в стационаре [6]. Таким образом, постгипоксическая энцефалопатия в кардиохирургии может приводить к социальной дезадаптации и инвалидизации (нередко лиц трудоспособного возраста), а также к постоянному повышению финансовых затрат на лечение и реабилитацию [7].

Для уменьшения негативного влияния на головной мозг и другие органы возможно проведение операции на работающем сердце, без использования аппарата искусственного кровообращения (АИК), однако она требует определенного мастерства и опыта хирурга. Несмотря на постоянно совершенствующиеся методики операции, уровень церебральных осложнений остается высоким. Это указывает на то, что данные о влияющих на состояние головного мозга периперационных факторах противоречивы и требуют дальнейшего уточнения.

В последнее время получают распространение уникальные методики обследования пациентов, в том числе функциональные, которые позволяют объективизировать признаки ПОКД. Функциональная коннективность состояния покоя — это нейрофизиологическое явление, характеризующееся общими спонтанными низкочастотными колебаниями сигнала (определяемыми как разность степени насыщения крови окси- и дезоксигемоглобином на основе техники blood oxygenation level dependent contrast, BOLD) между функционально связанными областями мозга в отсутствие активных заданий [8]. Идентифицированы функциональные сети покоя для моторной системы, интроспективного мышления и памяти, «сеть выявления значимости», сенсомоторной интеграции, обработки слуховой информации и исполнительного функционирования более высокого порядка. Наиболее часто выявляемая и изученная функциональная сеть покоя — сеть пассивного режима работы головного мозга (СПРР ГМ) [9]. Основной компонент СПРР ГМ — задняя поясная кора (posterior cingulate cortex) тесно анатомически связана с другими его отделами и играет ведущую роль в глобальных коммуникационных процессах в головном мозге [10]. Можно предположить, что периперационные изменения в СПРР ГМ связаны с КН у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство.

**Цель исследования** — на основании данных клинико-неврологического, нейропсихологического и нейровизуального исследований проанализировать различные типы мозговой дисфункции, их морфофункциональные маркеры у пациентов, перенесших АКШ, а также оценить роль периперационных факторов риска.

**Пациенты и методы.** Для участия в исследовании были отобраны 53 пациента, которым было выполнено АКШ по поводу ИБС в плановом порядке на базе Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) с мая по декабрь 2018 г. Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин, средний возраст 66 [60; 70] лет), у которых операция проведена на работающем сердце. Во 2-ю группу включено 33 пациента (23 мужчины и 10 женщин, средний возраст 65 [57; 71] лет), у которых АКШ выполнено с использованием АИК. Все больные получили исчерпывающую информацию о цели, характере, ходе и объеме исследования и подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом центра 12.02.2018 г.

Таблица 1. Клинические типы мозговой дисфункции у пациентов 1-й и 2-й групп, n (%)

Группа пациентов	Инсульт	ПОКД	Делирий раннего послеоперационного периода
1-я	0 (0)	2 (10)	0 (0)
2-я	6 (18)*	15 (46)*	1 (3)*

\* – полученный критерий Манна–Уитни меньше критического значения ( $p=0,05$ ).

Для всесторонней оценки состояния головного мозга клинично-неврологическое и нейропсихологическое обследование пациентов выполняли в два этапа: за 3–4 дня до операции и на 5–6-й день после операции. Объективное неврологическое обследование осуществляли по общепринятой в классической неврологии методике. К патологическим проявлениям относили отчетливо выраженные неврологические симптомы и синдромы. Для объективной и комплексной оценки когнитивных функций использовали методики: краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA), тесты запоминания 5 слов, рисования часов, пробу Шульте. При наличии клинически значимых аффективных нарушений по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) пациента исключали из исследования.

Всем пациентам было проведено комплексное исследование: магнитно-резонансная томография (МРТ) на томографе с силой индукции магнитного поля 3 Т, с применением специальной МР-катушки для головы Head Coil в двух временных точках – за 3–4 дня до операции и на 5–6-й день после операции. Структурная МРТ была выполнена с использованием импульсной последовательности высокого разре-

шения T1-взвешенного градиентного эхо MPRAGE (время повторения, TR – 2300 мс, время эхо, TE – 3 мс, угол поворота спинов, FA – 9°, FOV – 220×220 мм, матрица – 320×256, толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160, количество повторений – 1, время сканирования – 9 мин 14 с); импульсной последовательности FLAIR (инверсия-

восстановление с подавлением сигнала от «свободной» жидкости: FOV – 199×220 мм, толщина среза – 4,0 мм, TR – 9000 мс, TE – 93 мс, матрица – 256×232, количество срезов – 27, время сканирования – 4 мин 50 с); T2-взвешенной импульсной последовательности (FOV – 220×220 мм, толщина среза – 4,0 мм, TR – 6000 мс, TE – 93 мс, матрица – 320×320, количество срезов – 27, время сканирования – 2 мин 30 с); диффузионно-взвешенных изображений – DWI (FOV – 230×230 мм, толщина среза – 5,0 мм, TR – 3300 мс, TE – 96 мс, матрица – 192×192, количество срезов – 21, время сканирования – 1 мин 4 с). Функциональная МРТ (фМРТ) в покое проведена с использованием импульсных последовательностей *gre\_field\_mapping* (FOV – 192×192 мм, толщина среза – 3 мм, TR – 400 мс, TE – 7,4 мс, матрица – 64×64, количество срезов – 36, время сканирования – 54 с); *ep2\_120\_bold\_Rest* (TR – 3000 мс, TE – 30 мс, FA – 90°, FOV – 192×192 мм, матрица – 64×64, толщина среза – 4,5 мм, количество срезов – 29, количество повторений – 120, время сканирования – 6 мин 8 с). Пациенты должны были лежать с открытыми глазами (не спать), без фиксации взгляда. Статистическую обработку и оценку результатов нейровизуализационных исследований (данных фМРТ покоя) осуществляли с помощью программного пакета CONN v.18 (Functional connectivity toolbox).

Таблица 2. Динамика показателей нейропсихологических тестов у пациентов 1-й и 2-й групп

Тест	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=33)		p
	до операции	после операции	до операции	после операции	
MMSE	30 [29; 30]	30 [29; 30]	29 [29; 30]	29 [28; 30]	$p_1=0,1$ $p_2=0,04$
MoCA	28 [28; 29,8]	27,5 [27; 28,8]	28 [27; 29,5]	26 [23,5; 28,5]	$p_1=0,2$ $p_2=0,03$
Тест запоминания 5 слов	4 [4; 5]	4 [3; 4,8]	4 [4; 5]	3 [2; 4,5]	$p_1=0,6$ $p_2=0,03$
Тест рисования часов	10 [10; 10]	10 [9; 10]	10 [9; 10]	9 [7,5; 10]	$p_1=0,4$ $p_2=0,004$
Проба Шульте:					
таблица 1	36 [35; 40]	39 [37; 42]	37 [35; 40]	39 [38; 43,5]	$p_1=0,8$ $p_2=0,05$
таблица 2	36 [33,3; 37]	38 [36; 39]	36 [35; 38]	39 [36; 46,5]	$p_1=0,7$ $p_2=0,04$
таблица 3	32 [32; 35]	36 [35; 38]	35 [33,5; 37]	38 [35,5; 46,6]	$p_1=0,06$ $p_2=0,02$
таблица 4	35 [34; 37,8]	37,5 [36; 39]	36 [35; 38]	42 [39; 47]	$p_1=0,8$ $p_2=0,03$
таблица 5	36 [33,5; 37]	36 [33,8; 38]	35 [33; 39]	47 [43; 52]	$p_1=0,09$ $p_2=0,003$

**Примечание.** \* – значимость различий определена по критерию Вилкоксона. Представлена значимость различий между группами:  $p_1$  – дооперационное тестирование;  $p_2$  – послеоперационное тестирование.

Таблица 3. Влияние факторов риска на развитие ПОКД у пациентов 2-й группы

Фактор риска	$\chi^2$	p	Коэффициент корреляции Спирмена	Теснота связи
Женский пол	0,75	0,39		
Возраст: >65 лет >70 лет	0,79 4,5	1,37 0,03*	0,52	Умеренная
Среднее образование	8,5	0,004*	0,71	Высокая
Курение	12,6	0,001*	0,86	Высокая
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	3,5	0,05*	0,15	Слабая
ФВ >50%	4,9	0,04*	0,1	Слабая
Нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия)	0,16	0,68		
Стенокардия напряжения: II класса III класса	0,04 15,9	0,84 0,001*	0,91	Высокая
СД 2-го типа	2,3	0,13		
ИМ в анамнезе	0,18	0,67		
Продолжительность: операции >210 мин перезатяг аорты >55 мин работы АИК >115 мин	4,1 3,5 4,9	0,04* 0,05* 0,03*	0,59 0,64 0,44	Умеренная Умеренная Умеренная

**Примечание.** \* – статистически значимый результат; ИМТ – индекс массы тела; ФВ – фракция выброса; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда.

Критериями включения являлись: показание к АКШ по поводу ИБС в плановом порядке; возраст от 44 до 75 лет.

Критерии исключения: инсульт; демиелинизирующие заболевания и объемные образования головного мозга; черепно-мозговая травма в анамнезе; повторное кардиохирургическое вмешательство; результат теста MMSE <24 баллов при первичном исследовании; хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации; онкогематологические и психические заболевания; тугоухость.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ IBM SPSS Statistics V.22 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Применяли оценку количественных показателей, для непараметрических данных – критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона парных сравнений, методику  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса, коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Изменение когнитивного статуса оценивали в сравнении с исходным уровнем до операции. Наличием ПОКД считали снижение показателей в двух и более тестах не менее чем на 10% от исходного уровня.

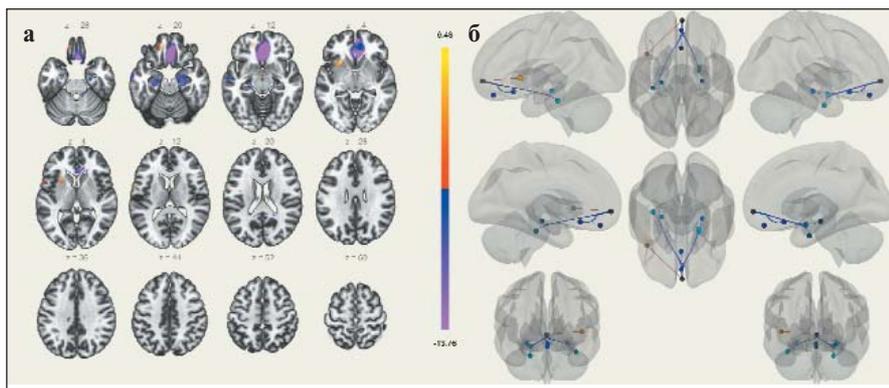
**Результаты.** Полученные в исследовании характеристики клинических типов мозговой дисфункции представлены в табл. 1.

Состояния, обусловленные периоперационным повреждением ЦНС, были выявлены у 10% пациентов 1-й группы и у 67% обследованных 2-й группы ( $p = 0,05$ ), причем именно у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, наблюдались все три типа мозговой дисфункции. Так, в этой группе имел место эпизод делирия (в

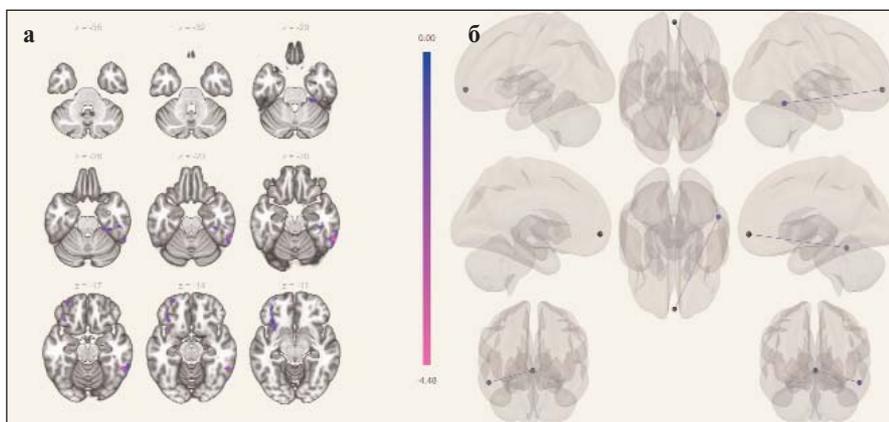
1-е сутки после операции;  $p = 0,05$ ), чаще встречался инсульт (ишемический тип, во всех случаях подтвержденный результатами МРТ головного мозга;  $p = 0,05$ ), распространенность ПОКД была в 5 раз выше ( $p = 0,05$ ).

Динамика результатов нейропсихологического тестирования пациентов обеих групп представлена в табл. 2. По данным первичного тестирования пациенты обеих групп были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). Очевидно, что и в той, и в другой группе в послеоперационном периоде наблюдалось снижение познавательных способностей, однако когнитивные функции у пациентов 1-й группы оказались более устойчивыми и подверженными меньшим изменениям, чем у пациентов 2-й группы. Во 2-й группе ухудшение результатов было зафиксировано во всех тестах, что может указывать на выраженное снижение когнитивных функций.

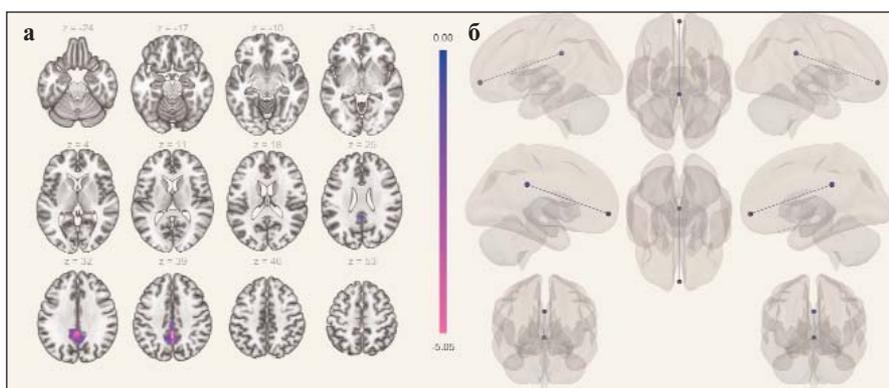
Детальный анализ пациентов 1-й группы показал наиболее частое (в 90% случаев) ухудшение показателей в пробе Шульте (таблицы 1–3 по сравнению с таблицей 4), МоСА-теста, запоминания 5 слов (соответственно в 85; 60 и 45% случаев). Во 2-й группе отмечено наиболее частое (у 82% пациентов) изменение результата таблицы 5 в пробе Шульте по сравнению с результатами таблиц 1, 3, МоСА-теста (соответственно у 79; 76 и 73%). Интересно, что увеличение времени работы с таблицами в пробе Шульте занимало лидирующее положение среди методик оценки когнитивных функций. Тем не менее увеличение времени, необходимого для завершения работы с таблицей в пробе Шульте, у пациентов 1-й группы находилось в пределах нормальных значений. Следовательно, можно говорить о снижении



**Рис. 1.** Сравнение данных фМРТ в покое у пациентов обеих групп в первой временной точке по отношению к группе «норма». Здесь и на рис. 2, 3 – графическое представление результатов межгруппового статистического анализа: а – карты со схематическим изображением усиления и ослабления функциональных связей, совмещенные с анатомическим атласом головного мозга; б – 3D-реконструкция карты функциональных связей, совмещенных с анатомическим атласом головного мозга



**Рис. 2.** Сравнение данных фМРТ в покое у пациентов 1-й группы между второй и первой временными точками



**Рис. 3.** Сравнение данных фМРТ в покое у пациентов 2-й группы между второй и первой временными точками

устойчивости внимания и работоспособности в динамике у пациентов обеих групп, но менее выраженном в 1-й группе. Любопытно и то, что у пациентов с ПОКД результаты МоСА-теста демонстрировали более заметную степень снижения, нежели показатели MMSE. Безусловно, MMSE не может считаться единственным достаточным тестом для оценки состояния пациентов в динамике. Однако подобное

наблюдение позволяет рассматривать МоСА-тест как наиболее чувствительный для выявления КН.

Проанализирована роль периоперационных факторов в развитии ПОКД после АКШ с использованием АИК у пациентов 2-й группы (табл. 3).

Анализ влияния представленных факторов на возникновение ПОКД показал, что на первом месте находятся общие показатели резерва организма (возраст, уровень образования, вредные привычки, масса тела), состояние сердечной мышцы (ФВ, стенокардия напряжения высокого класса), а также технические характеристики операции (длительность этапов). Обращает на себя внимание то, что у пациентов со средним образованием отмечен больший риск развития ПОКД, чем у пациентов с высшим образованием (коэффициент Спирмена 0,71). Практически так же велико значение курения (коэффициент Спирмена 0,86), ухудшающего адаптационные возможности микроциркуляторного русла. Безусловно, сниженные функциональные возможности сердца (низкая ФВ и высокий класс стенокардии) способствуют ограничению поступления кислорода к клеткам головного мозга и развитию церебральных осложнений в условиях гипоксии. В отношении аритмии, ИМ в анамнезе, а также СД статистически значимых различий и вывода о тесноте связи получить не удалось ( $p > 0,05$ ).

Продолжительность операции составляла 110–300 мин, пережатия аорты – 21–116 мин, а работы АИК – 37–176 мин. Установлены статистически значимые параметры, отражающие умеренную связь упомянутых факторов риска с развитием ПОКД. Следовательно, технические моменты операции наряду с дооперационными факторами способны неблагоприятно воздействовать на функциональное состояние головного мозга, а значит, необходимо их своевременное планирование и коррекция.

По данным структурной МРТ головного мозга в предоперационном периоде у большинства пациентов обеих групп обнаружены субкортикально и перивентрикулярно расположенные очаги глиоза белого вещества, гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях (ВИ) и FLAIR и изогипоинтенсивного МР-сигнала на T1-ВИ сосудистого характера разной степени выраженности.

При выполнении МР-диффузии в послеоперационном периоде во 2-й группе в 18% случаев были определены

Таблица 4. Сравнение функциональных связей головного мозга у пациентов 1-й и 2-й групп в первой временной точке по отношению к группе «норма»

Зона ГМ	Полушарие	T	Воксель	% of atlas	Объем, мм <sup>3</sup>
<i>Subcallosal Cortex</i>		-6,75	633	56	5064
<i>Atlas. Hippocampus r</i>	right	-6,64	262	38	2096
<i>Frontal Medial Cortex</i>		-6,11	640	65	5120
<i>Temporal Fusifo*eft</i>	left	-5,37	44	5	352
<i>Atlas. Hippocampus l</i>	left	-5,07	182	24	1456
<i>Parahippocampal *ght</i>	right	-4,55	76	12	608
<i>Networks. Salienc. AInsula (L; *3,1)</i>	left	4,11	112	8	896
<i>Atlas. Amygdala r</i>	right	-3,95	146	43	1168

Таблица 5. Сравнение функциональных связей головного мозга у пациентов 2-й группы между второй и первой временными точками

Зона ГМ	Полушарие	T	Воксель	% of atlas	Объем, мм <sup>3</sup>
<i>Cingulate Gyrus, post*ion</i>	right	-3,48	627	26	5016

Таблица 6. Сравнение функциональных связей головного мозга у пациентов 1-й группы между второй и первой временными точками

Зона ГМ	Полушарие	T	Воксель	% of atlas	Объем, мм <sup>3</sup>
<i>Inferior Tempora*ght</i>	right	-3,51	486	18	3888

зоны повышения интенсивности МР-сигнала на FLAIR и T2-ВИ, с выраженным повышением интенсивности МР-сигнала на DWI (b=1000), с признаками ограничения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) на ИКД-картах по типу лакунарных инсультов. Подобных изменений у пациентов 1-й группы не выявлено.

При сравнении данных фМРТ в покое в обеих группах пациентов в первой (предоперационной) временной точке с группой «норма» определялись: усиление отрицательной функциональной связи медиальной префронтальной коры с областью передней левой островковой коры (*Salienc Ainsula left*); ослабление положительных функциональных связей с фронтальной медиальной корой (*Frontal Medial Cortex*), подмозолистой корой (*Subcallosal Cortex*), правым и левым гиппокампом (*Hippocampus right, left*), височной веретенообразной извилиной слева (*Temporal Fusiform left*), правой мозжечковой миндалиной (*Amygdala right*), правой парагиппокампальной извилиной (*Parahippocampal gyrus right*; p-FDR corrected <0,005; рис. 1).

При групповом анализе данных фМРТ в покое второй временной точки и первой временной точки у пациентов 1-й группы выявлялось ослабление отрицательной функциональной связи медиальной префронтальной коры с нижней височной извилиной справа (*Inferior Temporal right*; p-FDR corrected <0,005; рис. 2). При групповом анализе данных фМРТ в покое второй (послеоперационной) временной точки и первой временной точки у пациентов 2-й группы отмечено ослабление положительной функциональной связи медиальной префронтальной коры с задним отделом поясной извилины (*Cingulate Gyrus posterior*; p-FDR corrected

<0,005; рис. 3). Данные о функциональных связях головного мозга представлены в табл. 4–6.

**Обсуждение.** Полученные результаты, указывающие на более высокую распространенность неврологических осложнений у пациентов, оперированных с применением АИК, согласуются с данными исследований последних лет, посвященных этой проблеме. Так, на основании выводов наиболее обширного метаанализа (19 192 пациента) при выполнении операции на работающем сердце отсутствует необходимость в пережатии аорты, минимальна вероятность микроэмболии, на 28% ниже риск развития инсульта, что позволяет считать данную технику предпочтительной для пациентов с повышенным риском осложнений (старше 75 лет, с сопутствующей левожелудочковой недостаточностью, СД, хроническими заболеваниями легких и нуждающихся в повторном кардиохирургическом вмешательстве) [11].

Данные о сравнительно низком уровне ПОКД у пациентов, оперированных на работающем сердце, находят подтверждение и в других исследованиях. Однако в некоторых работах продолжают получать результаты, свидетельствующие об отсутствии статистически значимых различий. Существует мнение, что подобное противоречие основано на неоднородности критериев включения, сопутствующих заболеваний у пациентов, а также подходов к определению ПОКД [12]. Так, вывод о наличии ПОКД может основываться на различных принципах: варьирование результатов тестов на  $\geq 1$  стандартное отклонение, ухудшение показателей не менее чем на 20% в не менее чем 20% тестов, усреднение показателей с использованием Z-статистики. Широко применяется выявление снижения результатов в двух те-

стах и более не менее чем на 10% от исходного уровня. Без сомнений, важную роль играет и использование разных методик для нейропсихологического тестирования (а таких методик более 70), что усложняет сопоставление выводов. Тем не менее наибольшее распространение получили такие тесты, как MMSE, MoCA, проба Шульте, тест слежения, методика вербальных ассоциаций, тесты запоминания слов, повторения цифр в прямом и обратном порядке, соединения точек, рисования часов, воспроизведения ассоциаций. В работах последних лет определена важная роль периперационных патофизиологических факторов, запускающих повреждающие механизмы гипоксии, среди которых возраст [13], пол, сопутствующие заболевания и морфофункциональные характеристики сердечной мышцы [14], уровень когнитивных функций до операции, послеоперационный болевой синдром и нарушения сна [15]. Наиболее часто находят статистически значимую закономерность в отношении возраста старше 65–70 лет, женского пола, хронической сердечной недостаточности и инсульта в анамнезе [16, 12]. Влияние возраста отмечают большинство исследователей. Вероятно, его можно рассматривать как дополнительное подтверждение концепции «когнитивного резерва», состоящей в том, что под влиянием интеллектуальных нагрузок (профессиональные и во время досуга) происходят структурные и функциональные модификации нейронов и повышение их способности противостоять повреждающим и дестабилизирующим воздействиям [17]. Оценка вклада сопутствующих заболеваний в развитие неврологических осложнений нашла отражение в шкале EuroScore. Каждый фактор, связанный с увеличением смертности при операциях на сердце, получает оценку в баллах, а их сумма является показателем риска EuroScore. К принимаемым в расчет показателям относят: возраст, женский пол, соматические заболевания (хронические заболевания легких, септический эндокардит, легочная гипертензия), лабораторные данные (повышенный уровень сывороточного креатинина), особенности показаний к операции (неотложная операция, критическое состояние больного перед вмешательством, манипуляция на грудном отделе аорты), характеристики функциональных резервов миокарда (кардиохирургические вмешательства и инфаркт миокарда в анамнезе, дисфункция левого желудочка, нестабильная стенокардия, постинфарктный разрыв межжелудочковой перегородки). Также учитываются наличие или отсутствие поражений экстракардиальных артерий, признаки предшествующего поражения головного мозга с грубым неврологическим дефицитом. Дополнительно можно оценить вероятность летального исхода на основании логистического анализа. Показана значимо сильная связь частоты развития церебральных осложнений с результатом EuroScore у пациентов, перенесших операцию в условиях искусственного кровообращения [14]. Отдельное значимое место занимают специфические факторы проведения операции с использованием АИК: гипоперфузия и микроэмболия, непulsирующий характер мозгового кровотока и нарушение его ауторегуляции, механизм

реперфузии и артериовенозный дисбаланс, повреждение гематоэнцефалического барьера и системный воспалительный ответ. Патофизиологической основой этих факторов выступают эндотелиальная дисфункция, системная вазоконстрикция, активация анаэробного метаболизма, эксайтотоксичность, образование активных форм кислорода и другие факторы, запускающие типовой патологический процесс – гипоксию. Показано, что длительность искусственного кровообращения более 120–180 мин может рассматриваться как клиническая модель острой глобальной ишемии головного мозга [18, 11].

Регистрация изменений функциональных сетей покоя, в частности у кардиохирургических пациентов, пока не стала рутинным исследованием и представляет научный интерес. Так, разнообразные изменения в сетях выявляют при некоторых состояниях, ассоциированных со снижением когнитивных функций, включая возрастные изменения [19], болезнь Альцгеймера [20] и делирий [21]. В настоящем исследовании получены данные о дестабилизации связей нижней височной извилины. Состояние рабочей сети покоя, в состав которой входит данная зона, характеризуется высокой лабильностью и встречается при разнообразной патологии с негрубыми КН, в том числе невротического спектра (с элементами астеноневротического синдрома) [22]. Дестабилизация же функциональной связи заднего отдела поясной извилины требует пристального внимания. Известно, что это образование является важнейшим компонентом СПРР ГМ (занимающей высокое положение в иерархии сетей), играет интегративную роль в когнитивных процессах и формировании сознания, характеризуется стабильностью, более высоким уровнем организации белого вещества, повышенной плотностью дендритов и выраженной метаболической активностью [23]. Изменения метаболизма данного участка определяются при наиболее выраженных дестабилизирующих влияниях на функциональное состояние головного мозга, что позволяет рассматривать их как маркер ПОКД.

У пациентов, оперированных с использованием АИК, церебральные осложнения отличаются большей частотой и тяжестью.

**Заключение.** Таким образом, хирургическая реваскуляризация миокарда с использованием АИК характеризуется более ощутимым дестабилизирующим влиянием на функциональное состояние головного мозга по сравнению с использованием методики АКШ на работающем сердце. Факторы, способствующие развитию ПОКД при использовании АИК: увеличение возраста, низкий когнитивный статус до операции, курение, функциональное состояние миокарда и длительное использование АИК. ФМРТ позволяет выявить морфофункциональные изменения головного мозга при послеоперационных КН, сопоставить их с основными клиническими и психофизиологическими характеристиками пациентов, что открывает новые возможности для диагностики, а также для определения маркеров ПОКД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Суханов СГ, Марченко АВ, Мяслюк ПА и др. Предикторы цереброваскулярных нарушений у пациентов после операции коронарного шунтирования. Альманах клинической медицины. 2015;(38):58-63. [Sukhanov SG, Marchenko AV, Myaluk PA, et al. Predictors of cerebrovascular disorders in patients after coronary artery bypass surgery. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2015;(38):58-63. (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2015-38-58-63.
2. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American college of cardiology foundation/ American heart association task force on practice guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jan;143(1):4-34. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.015.
3. Цыган НВ, Одинак ММ, Хубулава ГГ и др. Послеоперационная мозговая дисфункция. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(4):34-39. [Tsygan NV, Odinak MM, Khubulava GG, et al. Postoperative cerebral dysfunction. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):34-39. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20171174134-39.
4. Бокерия ЛА, Голухова ЕЗ, Полунина АГ и др. Когнитивные функции после операций с искусственным кровообращением в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Креативная кардиология. 2011;(1):71-88. [Bokeriya LA, Golukhova EZ, Polunina AG, et al. Conductive functions after operations with artificial circulation in the early and distant postoperative period. *Kreativnaya kardiologiya*. 2011;(1):71-88. (In Russ.)].
5. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, et al. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*. 2016 Jul;125(1):62-71. doi: 10.1097/ALN.0000000000001143.
6. Brown CH, Faigle R, Klinker L, et al. The association of brain MRI characteristics and postoperative delirium in cardiac surgery patients. *Clin Ther*. 2015 Dec;37(12):2686-2699. doi:10.1016/j.clinthera.2015.10.021.
7. Помешкина СА, Боровик ИВ, Крупяно ЕВ и др. Приверженность к медикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. Сибирский медицинский журнал. 2013;28(4):71-76. [Pomeshkina SA, Borovik IV, Krupyanko EV, et al. Adherence to drug therapy of patients with coronary heart disease undergoing coronary bypass surgery. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;28(4):71-76. (In Russ.)].
8. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Sep 12;103(37):13848-53. Epub 2006 Aug 31.
9. Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*. 2015 Jul 8;38:433-47. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030. Epub 2015 May 4.
10. van den Heuvel MP, Sporns O. An anatomical substrate for integration among functional networks in human cortex. *J Neurosci*. 2013 Sep 4;33(36):14489-500. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2128-13.2013.
11. Kowalewski M, Pawliszak W, Malvindi PG, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jan;151(1):60-77.
12. Yuan SM, Lin H. Postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019 Jan-Feb;34(1):76-84.
13. Altarabsheh SE, Deo SV, Rababa'h AM, et al. Off-pump coronary artery bypass reduces early stroke in octogenarians: a meta-analysis of 18,000 patients. *Ann Thorac Surg*. 2015 Mar;99(5):1568-1575. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.12.057.
14. Шонбин АН, Быстров ДО, Заволожин АС и др. Современный подход к стратификации риска кардиохирургических операций по шкалам EuroScore и EuroScore II. Экология человека. 2012;(3):28-31. [Shonbin AN, Bystrov DO, Zavolozhin AS, et al. Modern approach to risk stratification of cardiosteregy operations on the EuroScore and EuroScore II scales. *Ekologiya cheloveka*. 2012;(3):28-31. (In Russ.)].
15. Левин ЕА, Постнов ВГ, Васяткина АГ и др. Послеоперационные когнитивные дисфункции в кардиохирургии: патогенез, морфофункциональные корреляты, диагностика. Сибирский научный медицинский журнал. 2013;33(4):90-106. [Levin EA, Postnov VG, Vasyatkina AG, et al. Postoperative cognitive dysfunctions in cardiosteregy: pathogenesis, morphofunctional correlates, diagnostics. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2013;33(4):90-106. (In Russ.)].
16. Loberman D, Consalvi C, Healey A, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary artery bypass surgery—more than a decade of experience in a single center. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Sep;66(6):452-456.
17. Дайникова ЕИ, Пизова НВ. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2S):62-8. [Dainikova EI, Pizova NV. Cognitive reserve and cognitive impairment: medicinal and non-drug correction methods. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(2S):62-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68.
18. Цыган НВ, Андреев РВ, Пелешок АС и др. Послеоперационная мозговая дисфункция при хирургических операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015;50(2):198-203. [Tsygan NV, Andreev RV, Peleshok AS, et al. Postoperative cerebral dysfunction in heart valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2015;50(2):198-203. (In Russ.)].
19. Sala-Llonch R, Bartres-Faz D, Junque C. Reorganization of brain networks in aging: A review of functional connectivity studies. *Front Psychol*. 2015 May 21;6:663. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00663. eCollection 2015.
20. Dennis EL, Thompson PM. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev*. 2014 Mar;24(1):49-62. doi: 10.1007/s11065-014-9249-6. Epub 2014 Feb 23.
21. Choi SH, Lee H, Chung TS, et al. Neural network functional connectivity during and after an episode of delirium. *Am J Psychiatry*. 2012 May;169(5):498-507. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11060976.
22. Meunier D, Lambiotte R, Fornito A, et al. Hierarchical modularity in human brain functional networks. *Front Neuroinform*. 2009 Oct 30;3:37. doi: 10.3389/neuro.11.037.2009. eCollection 2009.
23. Browndyke JN, Berger M, Harshbarger TB, et al. Resting-state functional connectivity and cognition after major cardiac surgery in older adults without preoperative cognitive impairment: preliminary findings. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Jan;65(1):e6-e12.

Поступила 9.07.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.