https://doi.org/10.17116/terarkh201789941-47

© Коллектив авторов, 2017

Факторы развития стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения

О.А. ТРУБНИКОВА[1], И.В. ТАРАСОВА[1], О.В. МАЛЕВА[1], Е.С. КАГАН[2], О.Л. БАРБАРАШ[1], Л.С. БАРБАРАШ[1]

[1]ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия; [2]ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», Кемерово; Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ факторов, способствующих увеличению риска развития стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материалы и методы. Обследовали 257 пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 69 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым выполнено плановое КШ в условиях ИК. Всем пациентам, помимо стандартного клинического обследования, проводили нейрофизиологическое тестирование за 3—5 дней до операции, на 7—14-е сутки и через год после КШ. Наличие стойкой ПОКД диагностировали у пациентов при наличии 20% снижения когнитивных показателей через 1 год после операции по сравнению с дооперационными 20% нейропсихологических тестов. Для выявления факторов, предположительно влияющих на риск развития стойкой ПОКД, применяли регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии.

Результаты. Установлено, что при наличии у пациентов исходно высокого когнитивного статуса, развитии ПОКД в раннем послеоперационном периоде КШ, выполненного в условиях ИК, низкой степени соблюдения схемы назначенного лечения и прогрессировании стенозов сонных артерий (СА) через 1 год после операции можно с высокой долей вероятности (85%) прогнозировать развитие стойкой ПОКД.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о многофакторном происхождении стойкой ПОКД, в ее развитии значительную роль играет не только предоперационное состояние когнитивного статуса, но и факторы послеоперационного периода, такие как степень соблюдения схемы назначенного лечения, ранняя ПОКД и прогрессирование стенозов СА.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, послеоперационная когнитивная дисфункция, стенозы сонных артерий, степень соблюдения схемы назначенного лечения.

Factors for the development of persistent postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery under extracorporeal circulation

O.A. TRUBNIKOVA[1], I.V. TARASOVA[1], O.V. MALEVA[1], E.S. KAGAN[2], O.L. BARBARASH[1], L.S. BARBARASH[1]

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; [2]Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

Aim. To analyze the factors contributing to the increased risk of persistent postoperative cognitive dysfunction (POCD) in patients undergoing coronary artery bypass surgery (CABS) under extracorporeal circulation (EC).

Subjects and methods. 257 male patients aged 45 to 69 years with coronary heart disease (CHD) undergoing elective CABS under EC were examined. In addition to conventional clinical examination, all the patients underwent neuropsychological testing 3—5 days before, 7—14 days and 1 year after CABS. Persistent POCD was diagnosed if there was a 20% decline in cognitive domains at 1-year postoperatively versus preoperatively in 20% of the tests of an entire neuropsychological battery. Binary logistic regression analysis was applied to identify the factors supposedly increasing the risk of persistent POCD.

Results. It was found that high baseline cognitive status, early POCD after CABG under EC, low adherence to the prescribed treatment regimen, as well as progressive carotid artery (CA) stenosis could predict with a high (85%) probability that persistent POCD might develop at 1 year after surgery.

Conclusion. The findings are suggestive of the multifactorial origin of persistent POCD, a significant role in the development of which is played by not only the preoperative cognitive status, but also by postoperative factors, such as the degree of adherence to the prescribed treatment regimen, early POCD, and progressive CA stenosis.

Keywords: coronary artery bypass surgery, extracorporeal circulation, postoperative cognitive dysfunction, carotid artery stenosis, degree of adherence to the prescribed treatment regimen.

АД — артериальное давление
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИК — искусственное кровообращение
ИМТ — индекс массы тела
КН — когнитивные нарушения
КС — когнитивный статус
КШ — коронарное шунтирование
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛТ — личностная тревожность
ОХС — общий холестерин
ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция
СА — сонные артерии
СТ — ситуационная тревожность
ТГ — триглицериды
УКР — умеренные когнитивные расстройства
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ХС — холестерин
FAB — Frontal Assessment Battery
MMSE — Mini mental state examination
Priv — степень соблюдения пациентами схемы назначенного лечения («приверженность» к лечению)

Когнитивные нарушения (КН) все чаще рассматриваются как обычное явление после тяжелых хирургических вмешательств, особенно операций на открытом сердце [1]. Клиническое значение нарушений когнитивного статуса (КС) велико, так как исследования показали, что снижение повседневной активности, преждевременная потеря трудоспособности и зависимость от государственной поддержки после выписки из стационара являются следствием развивающегося после хирургических вмешательств КН [1, 2]. Известно, что ранние послеоперационные КН у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК), могут носить характер краткосрочных, однако именно они могут служить причиной снижения качества жизни в ближайшее время после операции, а также могут быть предиктором снижения когнитивных функций в отдаленный период после КШ [3, 4]. Кроме того, низкий уровень образования, возраст старше 70 лет и наличие депрессии на предоперационном этапе могут способствовать сохранению послеоперационного когнитивного дефицита [5, 6]. Большинство исследований, направленных на изучение послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) и ее причин у пациентов, перенесших КШ, посвящены факторам ранней ПОКД [7, 8], тогда как исследований, касающихся изучения факторов, определяющих развитие неблагоприятных когнитивных исходов в отдаленный период после КШ, выполненного в условиях ИК, недостаточно. В то же время понимание причин и определение предикторов отдаленных неблагоприятных когнитивных исходов после КШ позволят длительно сохранить как эффект самой операции, так и качество жизни пациента.

Целью настоящего исследования явился анализ факторов, способствующих увеличению риска развития стойкой ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК.

Материалы и методы

План исследования одобрен локальным этическим комитетом института. Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В исследование включили 257 пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца (ИБС). Критериями включения в исследование служили возраст 45—69 лет, проведение КШ в условиях ИК, праворукость пациента, согласие на проведение исследования. Критериями исключения являлись возраст пациента 70 лет и старше, стенозы сонных артерий (СА) 50% и более, наличие тяжелых нарушений ритма, хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии, хронические обструктивные заболевания легких, онкологические заболевания, болезни центральной нервной системы, травмы головного мозга, эпизоды нарушения мозгового кровообращения, оценка по шкале Mini-mental State Examination (MMSE) менее 24 баллов и/или менее 11 баллов по шкале Frontal Assessment Battery (FAB), оценка по шкале депрессии Бека более 8 баллов, отказ пациента от начала или продолжения исследования.

Пациенты получали до и после операции базисную и симптоматическую терапию, согласно национальным рекомендациям (2009, 2008): ограничение употребления поваренной соли (<5 г/сут), гипохолестериновая диета, прием β-адреноблокаторов (бисопролола фумарата), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (эналаприла малеата), статинов (розувастатина), дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота). По показаниям использовали непрямые антикоагулянты, антагонисты Ca^{2+} (амлодипин), нитраты (изосорбида динитрат).

Операция КШ у всех пациентов выполнена планово. ИК осуществляли в условиях нормотермии. Длительность ИК составила 87,2±34,5 мин, время пережатия аорты — 66,7±28,3 мин, число наложенных шунтов — 2,5±0,8. Анестезию и перфузию проводили по стандартной схеме с использованием комбинированной эндотрахеальной анестезии [9]. Во время операции осуществляли инвазивный контроль гемодинамики, эпизоды артериальной гипотонии не отмечались. По показателям мониторинга оксигенации коры головного мозга в реальном времени (INVOS 3100; Somanetics, Troy, MI, США) на всех этапах операции гипоксии не наблюдалось.

До операции всем пациентам выполняли скрининговое нейропсихологическое исследование с помощью стандартизованных шкал MMSE и FAB. Синдром умеренных когнитивных расстройств (УКР) диагностировали на основании критериев, разработанных S. Artero и соавт. [10]. Уровень личностной тревожности (ЛТ) оценивали по шкале Спилбергера—Ханина. Вторым этапом осуществляли тестирование с помощью программного психофизиологического комплекса Status PF. Подробно методика нейрофизиологического тестирования описана ранее [11]. Тестирование проводили за 3—5 дней до операции, на 7—14-е сутки и через 1 год после КШ. На основании данных нейропсихологических тестов выполняли анализ индивидуальной динамики и расчет интегрального показателя КС. Процент изменений рассчитывали по формуле: (исходное значение – послеоперационное значение показателя)/исходное значение·100%. Наличие ранней ПОКД диагностировали у пациента при снижении послеоперационных показателей на 20% по сравнению с дооперационными в 20% тестах из всей тестовой батареи на 7—14-е сутки после КШ, стойкой — через 1 год после операции [12].

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью статистических пакетов Statistica 6.0 («StatSoft, Tulsa», OK, США), SPSS 17 (Statistical Package for the Social Sciences). Количественные клинико-анамнестические показатели представлены в виде Me (25-й процентиль; 75-й процентиль), интраоперационные показатели в виде $M\pm\sigma$. Для оценки изменений, произошедших в средних уровнях показателей, использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Качественные показатели анализировали с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия, выявленные при $p<0,05$. Комплексные оценки КС и степени соблюдения пациентами схемы назначенного лечения («приверженности» к лечению — Priv) рассчитывали путем построения интегральных показателей, основанных на расчете расстояния от данного пациента до эталонного.

Для выбора группы факторов, определяющих возможность прогнозирования развития стойкой ПОКД, применяли регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Для построения бинарной логистической модели использовали статистический пакет SPSS 17, модуль бинарную логистическую регрессию, метод пошагового включения на основе максимального правдоподобия (forward likelihood ratio). Проверку адекватности

Сведения об авторах:

Тарасова Ирина Валерьевна — к.м.н., в.н.с. лаб. ультразвуковых и электрофизиологических методов исследований отд. диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

Малева Ольга Валерьевна — к.м.н., н.с. лаб. нейрососудистой патологии отд. мультифокального атеросклероза

Каган Елена Сергеевна — к.т.н., доц. каф. прикладной математики

Барбараш Ольга Леонидовна — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, директор ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Барбараш Леонид Семенович — акад. РАН, г.н.с.

Контактная информация:

Трубникова Ольга Александровна — д.м.н., зав. лаб. нейрососудистой патологии отд. мультифокального атеросклероза; 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(384)264-3153, факс: +7(384)264-2718; e-mail: olgalet17@mail.ru

моделей выполняли на основе результатов ROC-анализа, путем оценки площади под ROC-кривой и значений специфичности и чувствительности. Повышение прогностической способности модели осуществляли с помощью ROC-анализа путем поиска наиболее оптимального порога классификации.

Результаты

Первоначально отобраны факторы, которые потенциально могли бы повлиять на развитие неблагоприятного когнитивного исхода через 1 год после КШ, и проведен их сравнительный анализ в группах в зависимости от наличия стойкой ПОКД. Проанализированы данные клинических, лабораторных и инструментальных исследований **(табл. 1)**. У пациентов со стойкой ПОКД частота регистрации ранней ПОКД оказалась выше, чем у пациентов без стойкого когнитивного дефицита (p=0,023). Выявлено, что пациенты, у которых развилась стойкая ПОКД, через 1 год после операции имели более высокие уровни артериального давления (АД), измеренного на приеме у врача (p=0,03), более высокие уровни общего холестерина (ОХС) (p=0,048), холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (p=0,027) по сравнению с таковыми у пациентов без стойкой ПОКД. Кроме того, в группе пациентов со стойкой ПОКД дооперационный интегральный показатель КС был значимо выше, чем у пациентов без стойкой ПОКД (p=0,025).

Такой фактор, как прогрессирование атеросклероза СА, также учитывался как возможный предиктор стойкой ПОКД. Прогрессированием атеросклероза СА считали в случае, если при контрольном дуплексном сканировании через 1 год после КШ наблюдался переход из одной степени выраженности стеноза в другую с более значительным процентом в соответствии с классификацией [13]. Анализ прогрессирования стенозов СА после проведения КШ в условиях ИК показал, что частота прогрессирования за год в группе пациентов со стойкой ПОКД составила 30%, тогда как у пациентов без стойкой ПОКД — 12% (p=0,04).

Дополнительно среди факторов, которые возможно могли бы влиять на развитие стойкой ПОКД, выделена Priv. Оценка Priv основывалась на принципе соблюдения врачебных рекомендаций по снижению массы тела, отказу пациента от курения и соблюдению 4-компонентной схемы лечения (антиагрегантами, β-адреноблокаторами, статинами и ингибиторами АПФ), а также достижения целевых уровней показателей липидного обмена (ОХС, триглицериды — ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП) и АД через 1 год после операции (ВНОК и ESC/EAS Guidelines, 2011).

Анализ достижения целевых значений показателей липидного обмена у пациентов через 1 год после КШ, выполненного в условиях ИК, показал, что у пациентов со стойкой ПОКД процент достижения целевых уровней ОХС (p=0,049), ТГ (p<0,001) и ХС ЛПНП (p=0,04) статистически значимо ниже, чем у пациентов без стойкой ПОКД **(табл. 2)**.

Более того, через год после хирургического вмешательства у пациентов со стойкой ПОКД выявлена статистически значимо меньшая частота достижения целевых уровней АД (p=0,04), снижения массы тела (p=0,04) и соблюдения 4-компонентной схемы лечения (p=0,04) по сравнению с таковыми у пациентов, у которых не развилась стойкая ПОКД.

Затем проведена комплексная оценка Priv. Степень соблюдения схемы назначенного лечения представлена в виде интегрального показателя, учитывающего вклад всех входящих в него составляющих. Значения всех показателей, характеризующих Priv (достижение целевых уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, а также снижение массы тела, курение, достижение целевых уровней АД и соблюдение 4-компонентной схемы лечения), переведены в дихотомическую шкалу: 0 и 1, где 0 — целевой уровень показателя не достигнут, 1 — целевой уровень показателя достигнут. После перекодировки значений показателей для каждого уровня (0 и 1) факторов соблюдения схемы назначенного лечения рассчитали относительные частоты неблагоприятного исхода, характеризующие риск формирования стойкой ПОКД. На основе этих данных производили расчет относительных рисков как отношение риска возникновения ПОКД при достигнутом и недостигнутом целевом значении показателя. Весовые коэффициенты факторов (ω_j) рассчитывали с учетом значений относительных рисков. Чем больше отношение вероятности неблагоприятного исхода для разных уровней фактора, тем больший весовой коэффициент присваивали данному фактору.

Для построения интегрального показателя каждый пациент представлен в виде точки в k-мерном пространстве. В рассмотрение введен виртуальный эталонный пациент, т.е. пациент с максимально возможным значением Priv, у которого по всем компонентам достигнуты целевые значения. Для каждого пациента оценивали расстояние (R_i) до эталонного пациента по формуле:

$$R_i = \sqrt{\sum_{j=1}^{R} \omega_j (1 - x_{ij})^2},$$

где ω_j — весовой коэффициент j-го фактора, 1 — значение координаты эталонного пациента, x_{ij} — преобразованное значение j-й компоненты для i-го пациента. При этом исходили из того, что чем меньше значение R_i, тем ближе пациент находится к эталонному и соответственно тем большей Priv он обладает.

Таким образом, Priv пациента оценивали по формуле:

$$R_i = \sqrt{\sum_{j=1}^{R} \omega_j (1 - x_{ij})^2}.$$

Аналогичный подход применяли для построения интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку КС пациента. Отличие данного подхода от подхода к комплексной оценке Priv заключалось в других алгоритмах перекодировки значений составляющих КС. Значения всех показателей переводили с помощью метода стандартизации по соответствующим алгоритмам [14] в диапазон (0; 1). Данный диапазон отражает близость показателя к условным нормам здоровых пациентов. Значениям показателей, соответствующих уровню здоровых людей, присваивали значение, равное 1. Чем дальше значение находилось от данного уровня, тем меньшее значение ему приписывали. Для каждого показателя, входящего в состав комплексной оценки КС, по выборке здоровых людей определены минимально возможные или макси-

Таблица 1. **Клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов через 1 год после КШ в зависимости от наличия стойкой ПОКД**

Характеристика	Пациенты со стойкой ПОКД (*n*=144)	Пациенты без стойкой ПОКД (*n*=113)	*p*
Наличие УКР до операции	72 (50)	46 (41)	0,32
Интегральный показатель КС до операции	0,53 (0,44; 0,67)	0,47 (0,38; 0,53)	0,025
Наличие ранней ПОКД	89 (62)	43 (38)	0,023
Уровень тревожности: ЛТ до операции	39 (34; 45)	37 (34,5; 43)	0,43
Артериальное давление через год после операции, офисное мм рт.ст.:			
систолическое	145 (120; 150)	145 (125; 160)	0,03
диастолическое	80 (70; 90)	90 (80; 105)	0,03
ОХ через год после операции, ммоль/л	4,7 (4,1; 5,15)	4,3 (3,9; 4,7)	0,048
ТГ через год после операции, ммоль/л	1,5 (1,23; 1,78)	1,38 (1,11; 1,66)	0,08
Холестерин ЛПНП через год после операции, ммоль/л	2,63 (2,21; 3,25)	2,25 (1,96; 2,28)	0,027
Холестерин ЛПВП через год после операции, ммоль/л	1,02 (0,85; 1,9)	0,97 (0,9; 1,1)	0,75
Глюкоза, через год после операции, ммоль/л	5,6 (5,4; 6,2)	5,6 (4,9; 6,2)	0,87
ФВ ЛЖ через год после операции, %	57 (52; 62)	59 (48; 63)	0,52

Примечание. ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2. **Достижение целевых уровней показателей липидного обмена, АД и соблюдение рекомендаций врача у пациентов через 1 год после КШ в условиях ИК в зависимости от наличия стойкой ПОКД**

Показатель	Пациенты со стойкой ПОКД (*n*=144)		Пациенты без стойкой ПОКД (*n*=113)		*p*
	достигли	не достигли	достигли	не достигли	
ОХС	56 (39)	88 (61)	84 (74)	29 (26)	0,049
ТГ	49 (34)	95 (66)	87(77)	26 (23)	<0,001
ХС ЛПНП	11 (7,3)	133 (92,7)	19 (17)	94 (83)	0,04
ХС ЛПВП	78 (54)	66 (46)	53 (47,2)	60 (52,8)	0,58
Достижение целевых уровней АД	87 (61)	57 (39)	84 (74)	29 (26)	0,04
Отказ от курения	60 (41,5)	84 (58,5)	50 (44,4)	63 (55,6)	0,93
Снижение массы тела	82 (57)	62 (43)	48 (42,5)	65 (57,5)	0,04
Соблюдение 4-компонентной схемы лечения	101 (70,7)	43 (29,3)	96 (83,7)	17 (16,3)	0,04

мально возможные значения, начиная с которых принадлежность значений к понятию нормы являлась нулевой. Поэтому всем значениям показателей, принимающих значение ниже (выше) этих минимальных (максимальных) значений, присваивали значение, равное 0.

Для построения модели прогноза стойкой ПОКД применяли бинарную логистическую регрессию, в которую, помимо интегрального показателя Priv, включены следующие факторы: дооперационный КС, наличие ранней ПОКД, уровень ЛТ, наличие УКР до операции, ФВ ЛЖ через 1 год после операции, прогрессирование стенозов СА, концентрация глюкозы в крови, оцененная через 1 год. Построение бинарной регрессионной модели осуществляли методом пошагового включения. Данный метод в качестве наиболее прогностически значимых факторов, влияющих на развитие стойкой ПОКД, включил: Priv (X1), интегральный показатель КС до операции (X2), наличие ранней ПОКД (X3) и прогрессирование стенозов СА (X4). Основные результаты регрессионного анализа представлены в **табл. 3**.

Анализ результатов, представленных в **табл. 3**, позволяет сделать вывод, что высокий КС пациента до операции, низкая его Priv, а также развитие ранней ПОКД и прогрессирование стенозов СА повышают вероятность развития у данного пациента стойкой ПОКД.

В дальнейшем на основе полученных результатов рассчитывали вероятность развития (*P*) стойкой ПОКД по формуле:

$$P(Y = 1/X1, X2, X3, X4) = \frac{1}{1 + e^{-(-4{,}714 - 6{,}362 \cdot X1 + 6{,}393 \cdot X2 + 1{,}648 \cdot \tilde{O}3 + 2{,}49 \cdot X4)}},$$

где *Y* — когнитивный исход (*Y*=1 означает развитие у пациента стойкой ПОКД; *Y*=0 — отсутствие стойкой ПОКД); *e* — экспонента.

Проведенный ROC-анализ позволил повысить чувствительность модели до 85%, при специфичности модели, равной 81,4%. При этом площадь под ROC-кривой составила 0,861 **(см. рисунок)**.

Таким образом, у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, идентифицированы следующие прогностически значимые факторы риска развития стойкой ПОКД: дооперационное состояние нейропсихологического статуса,

Таблица 3. **Основные результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующей развитие стойкой ПОКД у пациентов после КШ**

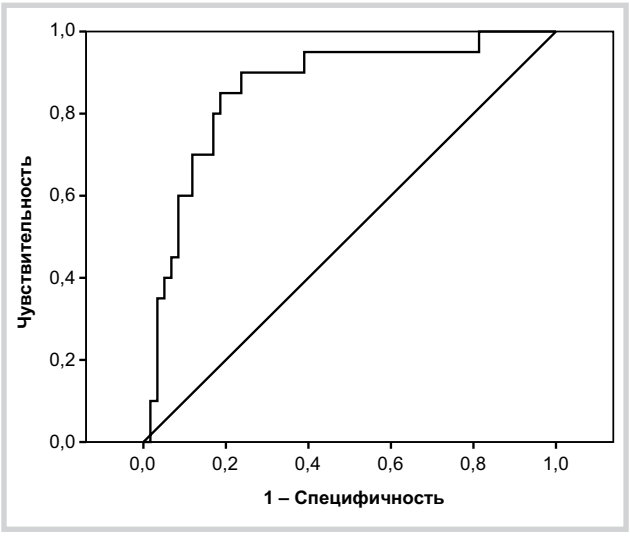
Показатель	B (коэффициента регрессии)	SE (стандартная ошибка)	Статистика Вальда (Wald)	*p*	Exp (B)
Priv (*X*1)	–6,362	2,415	6,937	0,008	0,002
КС пациента (*X*2)	6,393	2,243	8,122	0,004	597,496
Ранняя ПОКД (*X*3)	1,648	0,799	4,252	0,039	5,197
Прогрессирование стенозов СА (*X*4)	2,490	0,843	8,730	0,003	12,061
Константа	–4,714	1,499	9,892	0,002	0,009

Priv, оцененная через 1 год после операции, наличие у пациента ранней ПОКД, прогрессирование стенозов СА.

Обсуждение

Как показали результаты нашей работы, стойкая ПОКД наблюдалась более чем у 50% пациентов, перенесших КШ. В проведенных ранее исследованиях сообщается о сохранении стойкого когнитивного дефицита у 10—50% пациентов [15, 16]. Возможным объяснением широкого диапазона частоты развития ПОКД могут быть неоднородность выборки пациентов, различные сроки наблюдения и выбор нейропсихологических методик. Тем не менее большинство исследователей признают важность проблемы стойкой ПОКД как маркера неблагоприятного прогноза у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства [2].

Важным результатом в нашем исследовании является роль Priv в развитии стойкой ПОКД. Установлено, что низкая Priv у пациентов после КШ в условиях ИК повышает вероятность ее развития. Большинство исследователей считают Priv важным фактором снижения прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и риска развития их осложнений [17—19]. Л.А. Бокерия и соавт. [20] показали, что причина ранних госпитализаций после перенесенного КШ в большинстве случаев несоблюдение пациентами рекомендаций врача. В исследование REACH выявлено, что несоблюдение пациентами после КШ врачебных рекомендаций в 2 раза повышало риск развития инфаркта миокарда и смерти в течение 1 года [21]. Несмотря на то что более 70% пациентов со стойкой ПОКД соблюдали 4-компонентную схему лечения, целевые уровни ОХС не достигнуты у 61%, ТГ — у 66% и ХС ЛПНП — у 93% пациентов. Это согласуется с данными С.А. Помешкиной и соавт. [18], которые продемонстрировали, что, несмотря на Priv (прием рекомендованных препаратов), через год после КШ только у 50% из них наблюдалось достижение целей вторичной профилактики. Среди причин низкой Priv выделяют недостаточный уровень информированности, склонность к самолечению, а также несоблюдение режима приема препаратов [22]. Наблюдается достаточно часто несвоевременная коррекция и прием недостаточно адекватных доз рекомендуемых препаратов. Помимо указанных причин наличие у пациентов КН также отрицательно влияет на Priv [23].



ROC-кривая для прогноза стойкой ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК.

Необходимо отметить, что значительную роль в развитии стойкой ПОКД в настоящем исследовании сыграло дооперационное состояние нейропсихологического статуса. Причем чем выше нейропсихологический статус до операции, тем выше вероятность развития стойкой ПОКД. Это можно объяснить так называемым эффектом пола, при котором дальнейшее снижение исходно невысоких когнитивных показателей после операции не столь выражено по сравнению с пациентами, у которых изначально наблюдался высокий КС. Проведенные ранее исследования по изучению влияния дооперационного КС на развитие послеоперационных КН противоречивы. Так, одни авторы утверждают, что предоперационные КН у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, связаны с повышенным риском развития ранней и стойкой ПОКД [24]. Другие авторы свидетельствуют, что высокий исходный КС пациентов, перенесших КШ, связан с более сильным снижением когнитивных функций после операции [25], что согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами.

Другим фактором, определяющим развитие стойкой ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, оказалось прогрессирование стенозов СА. Стенотическое поражение СА является не только фактором риска нарушений мозгового кровообращения, но и рассматривается как независимый предиктор внезапной коронарной смерти [26]. Более того, стенозы СА более 70% служат фактором риска ишемического повреждения головного мозга при КШ [27]. Роль малых и умеренных стенозов в развитии послеоперационных КН у пациентов, перенесших

КШ в условиях ИК, мало изучена. Тем не менее, как показало настоящее исследование, 35% пациентов, планируемых на КШ, имеют малые и умеренные стенозы СА. Существуют доказательства, что пациенты с атеросклерозом СА имеют повышенный риск гипоперфузии и атрофии мозга, когнитивного ухудшения [28]. По данным E. Mathiesen и соавт. [29], пациенты с бессимптомными стенозами имели значительно более низкий уровень производительности в тестах внимания и памяти, а также скорости психомоторных реакций, что сопровождалось большим количеством лакунарных инфарктов по сравнению с пациентами без стенозов. Однако в указанных исследованиях пациенты не подвергались кардиохирургическому вмешательству. Можно предполагать, что у пациентов с бессимптомными стенозами СА после эпизодов гипоперфузии и микроэмболии головного мозга во время операции происходит срыв адаптационных механизмов, и это усугубляет когнитивный дефицит. Кроме того, у пациентов со стойкой ПОКД наблюдался большой процент отсутствия достижения целевых значений показателей липидного обмена, что свидетельствует о сохраняющихся его нарушениях и, следовательно, прогрессировании атеросклеротического процесса, в том числе в СА. Из причин прогрессирования стенозов СА нельзя также исключить, что реконструктивная операция на коронарных артериях приводит к повышению активности системного воспаления, а это является основой прогрессирования атеросклеротического процесса [30].

Помимо перечисленного среди прогностически значимых факторов развития стойкой ПОКД определена ранняя ПОКД, ее наличие у пациентов повышает вероятность развития стойкой ПОКД в течение 1 года после КШ в условиях ИК. Существует мнение, что развитие ранней ПОКД не имеет значения, поскольку в течение 3 мес после операции она может разрешиться. Однако это мнение поддерживается не всеми исследователями. Показано, что состояние КС у пациента после КШ при выписке из стационара является предиктором отдаленной (через 5 лет) когнитивной дисфункции [31]. С этих позиций диагностика ранней ПОКД и своевременная реабилитация пациента после КШ могут уменьшить риск развития стойкой ПОКД.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют, что стойкая ПОКД имеет многофакторное происхождение. В развитии стойкой ПОКД значительную роль играют не только предоперационное состояние КС, но и факторы послеоперационного периода.

Заключение

Наличие у пациентов исходного высокого КС, развитие ранней ПОКД, низкий уровень Priv, прогрессирование стенозов СА через 1 год после операции позволяют с высокой долей вероятности (85%) прогнозировать развитие стойкой ПОКД после КШ, выполненного в условиях ИК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An update on postoperative cognitive dysfunction. *Adv Anesth*. 2010;28(1):269-284. https://doi.org/10.1016/j.aan.2010.09.003
2. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009;110(3):548-555. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318195b569
3. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2009;1:41-46. https://doi.org/10.1093/bja/aep291
4. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г., Лефтерова Н.П., Бегачёв А.В. Когнитивные функции после операций с искусственным кровообращением в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. *Креативная кардиология*. 2011;2:71-88. [Bokeriya LA, Golukhova EZ, Polunina AG, Lefterova NP, Begachev AV. Kognitivnye funktsii posle operatsii s iskusstvennym krovoobrashcheniem v rannem i otdalennom posleoperatsionnom periode. *Kreativnaya kardiologiya*. 2011;2:71-88. (In Russ.)].
5. Krenk L, Rasmussen LS. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly — what are the differences? *Minerva Anestesiol*. 2011;77(7):742-749. http://www.minervamedica.it/foto_riviste/02.jpg
6. Patron E, Messerotti Benvenuti S, Zanatta P, Polesel E, Palomba D. Preexisting depressive symptoms are associated with long-term cognitive decline in patients after cardiac surgery. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(5):472-479. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.05.004
7. Ille R, Lahousen T, Schweiger S, Hofmann P, Kapfhammer HP. Influence of patient-related and surgery-related risk factors on cognitive performance, emotional state, and convalescence after cardiac surgery. *Cardiovasc Revasc Med*. 2007;8(3):166-169. https://doi.org/10.1016/j.carrev.2006.12.001
8. Kadoi Y, Goto F. Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Anesth*. 2007;21(3):330-335. https://doi.org/10.1007/s00540-007-/0537
9. *Руководство по кардиоанестезиологии*. Под ред. Бунятяна А.А., Трековой Н.А. М.: Издательство МИА; 2005. [*Rukovodstvo po kardioanesteziologii*. Pod red. Bunatyana AA, Trekovoi NA. M.: Izdatel'stvo MIA; 2005. (In Russ.)].
10. Artero S, Petersen R, Touchon J, Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22:465-470. https://doi.org/10.1159/000096287
11. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Малева О.В., Барбараш О.Л. Структура когнитивных нарушений и динамика биоэлектрической активности мозга у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8(112):57-62. [Trubnikova OA, Tarasova IV, Mamontova AS, Syrova ID, Maleva OV, Barbarash OL. Ctruktura kognitivnykh narushenii i dinamika bioelektricheskoi aktivnosti mozga u patsientov posle pryamoi revaskulyarizatsii miokarda. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2014;8(112):57-62. (In Russ.)].
12. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronaryartery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2012;366(3):250-257. https://doi.org/10.1056/NEJMra1100109

13. Mathew A, Eliasziw M, Devereaux PJ, Merino JG, Barnett HJ, Garg AX. Carotid endarterectomy benefits patients with CKD and symptomatic high-grade stenosis.; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(1):145-152. https://doi.org/ 10.1681/ASN.2009030287

14. Колесников А.О. Комплексная оценка памяти и внимания у лиц юношеского возраста. Электронный научный журнал *Современные проблемы науки и образования*. 2013;3:99. Ссылка активна на 29.06.2017. [Kolesnikov AO. Kompleksnaya otsenka pamyati i vnimaniya u lits yunosheskogo vozrasta. Elektronnyi nauchnyi zhurnal *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;3:99. Ssylka aktivna na 29.06.2017. (In Russ.)]. https://www.science-education.ru/images/gerb-100.png

15. Chernov VI, Efimova NY, Efimova IY, Akhmedov SD, Lishmanov YB. Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(1):74-81. https://doi.org/ 10.1016/j.ejcts.2005.10.001

16. Tan AMY, Amoako D. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care*. 2013;13(6):218-223. https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt022

17. Погосова Г.В., Белова Ю.С., Рославцева А.Н. Приверженность к лечению артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца — ключевой элемент снижения сердечно-сосудистой смертности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;1:99-104. [Pogosova, GV Belova YuS, Roslavtseva AN. Priverzhennost' k lecheniyu arterial'noi gipertonii i ishemicheskoi bolezni serdtsa — klyuchevoi element snizheniya serdechno-sosudistoi smertnosti. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2007;1:99-104. (In Russ.)].

18. Помешкина С.А., Боровик И.В., Крупянко Е.В. и др. Приверженность к медикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;28(4):71-6. [Pomeshkina SA, Borovik IV, Krupyanko EV. i dr. Priverzhennost' k medikamentoznoi terapii bol'nykh ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa, podvergshikhsya koronarnomu shuntirovaniyu. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2013;28(4):71-76. (In Russ.)].

19. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, Lee JL, Brennan TA, Reisman L, Toscano M, Levin R, Matlin OS, Antman EM, Shrank WH. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J*. 2014;167(1):51-58.e5. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.014

20. Бокерия Л.А., Камчатнов П.Р., Ключников И.В., Алавердян А.Г., Гусев Е.И. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;3:90-94. [Bokeriya LA, Kamchatnov PR, Klyuchnikov IV, Alaverdyan AG, Gusev EI. Tserebrovaskulyarnye rasstroistva u bol'nykh s koronarnym shuntirovaniem. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;3:90-94. (In Russ.)].

21. Mehta RH, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liau CS, Röther J, Wilson PW, Richard AJ, Eagle KA, Ohman EM. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2008;29(24):3052-3060. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn478

22. Бирюкова Л.А. Приверженность к лечению больных ишемической болезнью сердца с болевой и безболевой формой. *Сибирский медицинский журнал*. (Иркутск). 2008;79(4):75-77. [Biryukova LA. Priverzhennost' k lecheniyu bol'nykh ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa s bolevoi i bezbolevoi formoi. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* (Irkutsk). 2008;79(4):75-77. (In Russ.)].

23. Lam LC, Chan WC, Leung T, Fung AW, Leung EM. Would older adults with mild cognitive impairment adhere to and benefit from a structured lifestyle activity intervention to enhance cognition?: a cluster randomized controlled trial. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118173. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118173

24. Maekawa K, Goto T, Baba T, Yoshitake A, Katahira K, Yamamoto T. Impaired cognition preceding cardiac surgery is related to cerebral ischemic lesions. *J Anesth*. 2011;25(3):330-336. https://doi.org/10.1007/s00540-011-1108-5

25. Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Rodriguez R, Alsefaou A, Hendry PJ, Nathan HJ. Predictors of early neurocognitive deficits in low-risk patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2006;114(1,Suppl.):I461-466. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001354

26. Барбараш Л.С., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В., Шукевич Л.Е. Гемодинамика и гидродинамический статус при системном воспалительном ответе инфекционной и неинфекционной этиологии на фоне продолжительной заместительной почечной терапии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010;4:42-45. [Barbarash LS, Plotnikov GP, Shukevich DL, Grigor'ev EV, Shukevich LE. Gemodinamika i gidrodinamicheskii status pri sistemnom vospalitel'nom otvete infektsionnoi i neinfektsionnoi etiologii na fone prodolzhitel'noi zamestitel'noi pochechnoi terapii. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2010;4:42-45. (In Russ.)].

27. Бокерия Л.А., Бухарин В.А., Работников В.С., Алшибая М.Д. *Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий*. Изд. 2-е, испр. и дополн. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2006. [Bokeriya LA, Bukharin VA, Rabotnikov VS, Alshibaya MD. *Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa s porazheniem brakhiotsefal'nykh arterii*. Izd. 2-e, ispr. i dopoln. M.: NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. 2006. (In Russ.)].

28. Balestrini S, Perozzi C, Altamura C, Vernieri F, Luzzi S, Bartolini M, Provinciali L., Silvestrini M. Severe carotid stenosis and impaired cerebral hemodynamics can influence cognitive deterioration. *Neurology*. 2013;80(23):2145-2150. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318295d71a.

29. Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bønaa KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. *Neurology*. 2004;62(5):695-701. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000113759.80877.1F

30. Байракова Ю.В., Баздырев Е.Д., Казачек Я.В., Каличенко Н.А., Безденежных Н.А., Груздева О.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Прогностическая роль С-реактивного белка в прогрессировании атеросклероза через год после коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2013;53(6):40-45. [Bairakova YuV, Bazdyrev ED, Kazachek YaV, Kalichenko NA, Bezdenezhnykh NA, Gruzdeva OV, Ivanov SV, Barbarash OL. Prognosticheskaya rol' S-reaktivnogo belka v progressirovanii ateroskleroza cherez god posle koronarnogo shuntirovaniya. *Kardiologiya*. 2013;53(6):40-45. (In Russ.)].

31. Newman, M. Open heart surgery and cognitive decline. *Cleve Clin J Med*. 2007;74(Suppl.1):S52-55.

Поступила 19.06.16