https://doi.org/10.17116/jnevro20181184152-60

Периоперационный мозговой инсульт в хирургии клапанов сердца: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика

Н.В. ЦЫГАН[1, 2]*, Р.В. АНДРЕЕВ[1], А.С. ПЕЛЕШОК[1, 3], С.В. КОЛОМЕНЦЕВ[1], В.А. ЯКОВЛЕВА[1], А.В. РЯБЦЕВ[1], М.А. ГУМЕННАЯ[2, 4], И.В. ЛИТВИНЕНКО[1]

[1]ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; [2]ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия; [3]ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; [4]ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Изучение факторов риска, особенностей клинической картины и диагностики, возможностей профилактики периоперационного мозгового инсульта и других клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции при основных видах кардиохирургического лечения патологии клапанов сердца. **Материал и методы.** Обследовано 83 пациента (медиана возраста 63 [54; 70] года), которым выполняли хирургические операции по поводу патологии клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения. **Результаты и заключение.** Послеоперационная мозговая дисфункция была диагностирована в 37,3% случаев, в том числе периоперационный мозговой инсульт — в 3,6%. При операциях по поводу аортального стеноза частота периоперационного мозгового инсульта составила 9,5%. Наиболее вероятным подтипом периоперационных мозговых ишемических инсультов при операциях на клапанах сердца является кардиоэмболический. Факторами риска развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода являются: возраст старше 75 лет, лобная дисфункция в предоперационном периоде, продолжительность искусственной вентиляции легких более 20 ч после завершения хирургической операции. Полученные результаты позволяют обоснованно предполагать эффективность профилактического применения цитофлавина для уменьшения частоты и тяжести периоперационного мозгового инсульта и симптоматического делирия раннего послеоперационного периода при хирургическом лечении по поводу патологии клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения.

Ключевые слова: *периоперационный мозговой инсульт, послеоперационная мозговая дисфункция, симптоматический делирий раннего послеоперационного периода, отсроченные когнитивные нарушения, хирургия клапанов сердца, искусственное кровообращение, цитофлавин.*

Perioperative stroke in heart valve surgery: pathogenesis, clinical findings, diagnosis, prevention, treatment

N.V. TSYGAN, R.V. ANDREEV, A.S. PELESHOK, S.V. KOLOMENTSEV, V.A. YAKOVLEVA, A.V. RYABTSEV, M.A. GUMENNAYA, I.V. LITVINENKO

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute, Gatchina, Russia; Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia; Sechenov Institute of Evolutionary Biochemistry and Physiology of Russian Academy of Science, St. Petersburg, Russia

Objective. To study risk factors, characteristics of clinical symptoms and diagnosis, and possibilities of prevention of perioperative stroke and other clinical types of cerebral dysfunction in main types of heart valve surgery. **Material and methods.** The study included 83 patients, aged 63 (54; 70) years, undergoing heart valve surgery with cardiopulmonary bypass. **Results.** Postoperative cerebral dysfunction was diagnosed in 37.3% of cases, including perioperative stroke in 3.6% of cases. In cases of aortic stenosis, the frequency of perioperative stroke was 9.5%. The cardioembolic subtype of perioperative ischemic stroke in cardiac valve surgery was most likely. The risk factors of the symptomatic delirium of the early postoperative period are: age over 75 years, preoperative frontal dysfunction, duration of artificial respiratory care more than 20 hours after the surgery. **Conclusion.** The results suggest the efficacy of preventive use of cytoflavin for reducing the frequency and severity of perioperative stroke and symptomatic delirium of the early postoperative period in heart valve surgery with cardiopulmonary bypass.

Keywords: *perioperative stroke, postoperative cerebral dysfunction, symptomatic delirium of the early postoperative period, delayed cognitive impairment, heart valve surgery, cardiopulmonary bypass, cytoflavin.*

В Российской Федерации среди органических заболеваний сердца патология клапанов по частоте занимает третье место [1]. Приобретенные пороки сердца — одна из основных причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных моложе 40 лет [2]. Консервативное лечение пороков клапанов сердца направлено в основном на уменьшение тяжести сердечной недостаточности, однако на определенном этапе такое лечение становится недостаточно эффективным. Своевременное обращение к кардиохирургу позволяет вернуть к привычному образу жизни и

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: ryabtsev26@gmail.com

трудовой деятельности до 80% пациентов с патологией клапанного аппарата сердца, а также на десятки лет продлить их жизнь [3—4]. Двенадцатилетняя выживаемость после хирургического лечения приобретенной патологии аортального клапана составляет 70%, а при естественном течении заболевания — 10% [5]. Основными методами хирургической коррекции патологии клапанов сердца являются протезирование (механические или биологические протезы), реконструктивные операции (пластика клапана сердца). В 2014 г. в Российской Федерации было выполнено 12 987 операций на клапанах сердца. В современной отечественной кардиохирургии протезирование составляет 75%, пластика — 25% от общего количества операций по поводу приобретенной патологии клапанного аппарата [1].

Операции на клапанах сердца относятся к высокотехнологичным методам хирургического лечения, требующим больших финансовых затрат и специализированного технического оснащения, а их эффективность оценивается по достижению хирургических целей операции и отсутствию осложнений. Наиболее частыми осложнениями ближайшего послеоперационного периода в кардиохирургии являются острая сердечно-сосудистая недостаточность и нарушения сердечного ритма, третье место занимают изменения функционального состояния головного мозга [6].

Послеоперационная мозговая дисфункция — это изменение структурного и функционального состояния головного мозга преимущественно сосудистого генеза, возникающее в хирургической практике в интраоперационном или раннем послеоперационном периодах и проявляющееся в виде преходящих или стойких нарушений функций нервной системы [7]. В 2010—2013 гг. в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете были проведены взаимодополняющие экспериментальные исследования [8—9]. Полученные результаты позволили определить патогенетические варианты повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения, а также патогенетически обосновать соответствующие им клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции: периоперационный мозговой инсульт, симптоматический делирий раннего послеоперационного периода, отсроченные когнитивные нарушения [10]. В кардиохирургии частота периоперационного мозгового инсульта составляет 1—3%, симптоматического делирия раннего послеоперационного периода — 7—10%, отсроченных когнитивных нарушений — 10—80% [11—12]. С учетом представленных данных о патогенезе и эпидемиологии, послеоперационная мозговая дисфункция при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения наиболее часто развивается вследствие отсроченного повреждения нейронов и нейроглии, приводящего к отсроченным когнитивным нарушениям, реже — в результате острого повреждения нейронов и нейроглии, приводящего к острым клиническим типам (периоперационному мозговому инсульту и симптоматическому делирию раннего послеоперационного периода). Необходимо отметить, что в неврологической практике синдром спутанности сознания также часто сопровождает острый период мозгового ишемического инсульта [13].

В сравнении с другими клиническими типами послеоперационной мозговой дисфункции, периоперационный мозговой инсульт стоит на последнем месте по распространенности, но при этом отличается значительной тяжестью и стойкостью психоневрологических нарушений из-за крупноочагового повреждения мозга. Клинические признаки периоперационного мозгового инсульта появляются в интраоперационном периоде или по мере возвращения пациента к повседневной деятельности и самообслуживанию в раннем послеоперационном периоде. В случае развития периоперационного мозгового инсульта выживаемость пациентов, после кардиохирургических операций, составляет в течение 1 года 83—94,1%, в течение 5 лет — 58,7—83,3%, в течение 10 лет — 26,9—61,9% [14]. Также необходимо отметить, что периоперационный мозговой инсульт относится к внутригоспитальному инсульту, имеющим определенные трудности диагностики и особенности лечения [15—17].

Сравнительно низкая частота периоперационного мозгового инсульта существенно затрудняет исследование особенностей его патогенеза, создание эффективных алгоритмов профилактики и лечения. Решение этих вопросов требует проведения проспективных наблюдательных исследований на большой выборке с комплексным периоперационным обследованием каждого пациента, включающим динамическую неврологическую, лабораторную и инструментальную оценку, в том числе нейровизуализацию, что затруднительно осуществить в условиях кардиохирургической практики. В то же время единство патогенетических механизмов развития периоперационного мозгового инсульта, симптоматического делирия раннего послеоперационного периода и отсроченных когнитивных нарушений [7] позволяет экстраполировать данные о факторах риска, возможностях профилактики и лечения наиболее частых клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции (отсроченные когнитивные нарушения, симптоматический делирий раннего послеоперационного периода) на периоперационный мозговой инсульт. Кроме того, отсроченные когнитивные нарушения и симптоматический делирий раннего послеоперационного периода развиваются ориентировочно в 40 раз чаще, чем периоперационный мозговой инсульт, что позволяет значительно уменьшить размер выборочной совокупности. Таким образом, изучение факторов риска, возможностей профилактики и лечения послеоперационной мозговой дисфункции может быть использовано для определения способов профилактики и лечения периоперационного мозгового инсульта.

Цель настоящего исследования — изучение факторов риска, особенностей клинической картины и диагностики, возможностей профилактики периоперационного мозгового инсульта и других клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции при основных видах хирургического лечения патологии клапанов сердца.

Материал и методы

В исследование были включены 83 пациента (53 мужчины, 30 женщин в возрасте от 17 лет до 81 года, медиана возраста 63 [54; 70] года), которым выполняли хирургические операции по поводу патологии клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения. По результатам предоперационного обследования были диагностированы следующие заболевания:

— патология аортального клапана в 47 (56,6%) случаях, в том числе стеноз у 21 (25,3%) пациента, недостаточность у 15 (18,1%), комбинированный порок у 11 (13,3%);

— патология митрального клапана в 26 (31,3%) случаях, в том числе стеноз у 6 (7,2%) больных, недостаточность у 15 (18,1%), комбинированный порок у 5 (6%);

— сочетание патологии нескольких клапанов у 10 (12%) пациентов.

Во всех случаях хирургические операции выполняли в условиях искусственного кровообращения. В зависимости от типа операции все пациенты были разделены на две группы: группу протезирования составили 65 больных, которым были выполнены кардиохирургические операции по протезированию клапана сердца; группу пластики — 18 пациентов, которым были выполнены кардиохирургические операции по пластике клапана сердца **(табл. 1)**.

Для диагностики послеоперационной мозговой дисфункции всем пациентам выполняли комплексное обследование в периоперационном периоде на основе ранее разработанного алгоритма [18].

В предоперационном периоде осуществляли сбор анамнеза, неврологическое обследование: неврологический осмотр, оценку неврологического статуса по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS), оценку способности пациента к самообслуживанию и повседневной деятельности по модифицированной шкале Рэнкина, нейропсихологическое обследование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) и батарее лобной дисфункции (Frontal Assessment Batter — FAB), оценку эмоционального состояния по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS); лабораторно-инструментальное обследование (анализы крови, дуплексное сканирование сосудов шеи, эхокардиографию).

В послеоперационном периоде все пациенты проходили неврологическое обследование на 2—3-и сутки после операции (неврологический осмотр, оценка неврологического статуса по шкале NIHSS, оценка спутанности сознания по методу CAM (Confusion Assess Method), оценка способности пациента к самообслуживанию и повседневной деятельности по модифицированной шкале Рэнкина); неврологическое обследование на 7-е сутки после операции (оценка спутанности сознания по методу CAM, нейропсихологическое обследование по шкале MoCA и батарее FAB, шкале HADS); лабораторно-инструментальное обследование (анализы крови в динамике, при выявлении клинических признаков ишемического инсульта — КТ головы).

Наибольшей чувствительностью в диагностике мозгового инсульта обладает мультимодальная МРТ [19], однако ее выполнение после операций на клапанах сердца невозможно вследствие наличия металлических скоб, в ряде случаев — установки временного кардиостимулятора. Поэтому при выявлении острой неврологической симптоматики и нарастании неврологического дефицита по шкале NIHSS в послеоперационном периоде по сравнению с предоперационным периодом для диагностики периоперационного мозгового инсульта во всех случаях использовали КТ головы.

Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода диагностировали по результатам клинического наблюдения пациентов в раннем послеоперационном периоде и оценке по методу CAM, при подозрении на делирий больные были проконсультированы психиатром. Критерием диагностики отсроченных когнитивных нарушений являлось снижение на 2 балла показателей по шкале MoCA и/или батарее FAB.

В ходе статистического анализа полученных данных применяли: описание количественных признаков с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей; оценку значимости различий количественных показателей в независимых выборках по *U*-критерию Манна—Уитни; проверку гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку, из одной и той же популяции на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот и критерия χ^2 Пирсона: метод максимального правдоподобия (в случаях его неустойчивости — двусторонний точный критерий Фишера).

Результаты

В предоперационном периоде атеросклеротическое поражение прецеребральных артерий было выявлено у 12 (14,4%) пациентов, в том числе в 7 (8,4%) случаях с формированием гемодинамически значимых стенозов. Различные нарушения сердечного ритма имели 45 (54,2%) пациентов, артериальную гипертензию — 65 (78,3%), сахарный диабет 2-го типа — 12 (14,4%). У 15 (18%) больных в анамнезе были диагностированы мозговые инсульты и инфаркты миокарда, из них в 3 случаях — повторные мозговые инсульты. Таким образом, к наиболее часто встречающимся факторам нарушения мозгового кровообращения у данной категории пациентов следует отнести артериальную гипертензию (78,3%) и нарушения сердечного ритма (54,2%), при этом частота атеросклероза прецеребральных артерий составила менее 15%.

В предоперационном периоде неврологический дефицит был диагностирован в виде рассеянной органической симптоматики или неврологического синдрома у 47 (72,3%) пациентов группы протезирования и у 10 (55,6%) пациентов группы пластики ($p>0,05$), показатель по шкале NIHSS в группах протезирования и пластики был равен 1 баллу и более у 7 (10,8%) и 1 (5,6%) пациентов соответственно ($p>0,05$) **(табл. 2)**.

В раннем послеоперационном периоде в 10 (12%) случаях наступил летальный исход: у 2 пациентов в течение 3 сут после операции, у 8 — более чем через 3 сут после операции. Наиболее частой причиной летального исхода

Таблица 1. **Характеристика групп оперированных пациентов**

Показатель	Группа	
	протезирование (n=65)	пластика (n=18)
Возраст, годы	63 [54,5; 71]	61 [51,5; 65,75]
Средняя продолжительность операции, мин	230 [210; 288,75]	235 [180; 265]
Средняя продолжительность искусственного кровообращения, мин	98,5 [85,25; 121,75]	99 [85; 124,75]

Таблица 2. **Результаты неврологического обследования пациентов перед операцией**

Показатель	Группа			
	протезирования (n=65)		пластики (n=18)	
	абс.	%	абс.	%
Рассеянная органическая симптоматика или неврологический синдром	47	72,3	10	55,6
Балл по шкале NIHSS ⩾1	7	10,7	1	5,6

Таблица 3. **Послеоперационная мозговая дисфункция у пациентов обеих групп**

Патология	Группа					
	протезирования (n=65)		пластики (n=18)		всего (n=83)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Послеоперационная мозговая дисфункция	27	41,5	4	22,2	31	37,3
Периоперационный мозговой инсульт	3	4,6	0	—	3	3,6
Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода	10	15,4	0	—	10	12
Отсроченные когнитивные нарушения	19	9,2	4	22,2	23	27,7

явилась прогрессирующая сердечно-сосудистая недостаточность. Летальные исходы произошли только в группе протезирования.

У всех умерших пациентов была артериальная гипертензия различной степени, у 6 (60%) в анамнезе наблюдались нарушения сердечного ритма. У 2 пациентов в послеоперационном периоде по результатам динамического неврологического осмотра были выявлены клинические признаки острого нарушения мозгового кровообращения.

По результатам неврологического и лабораторно-инструментального обследования послеоперационная мозговая дисфункция была диагностирована в 31 (37,3%) случае, периоперационный мозговой инсульт — в 3 (3,6%), симптоматический делирий раннего послеоперационного периода — в 10 (12%), отсроченные когнитивные нарушения — в 23 (27,7%) случаях **(табл. 3)**.

Для сравнения при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения частота послеоперационной мозговой дисфункции составила 58%, а частота клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции — 6,5, 22,6, 48,4% случаев соответственно [7].

У 5 пациентов были диагностированы несколько клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции: периоперационный мозговой инсульт и симптоматический делирий раннего послеоперационного периода (1 случай), симптоматический делирий раннего послеоперационного периода и отсроченные когнитивные нарушения (4 случая).

Первое развернутое описание делирия после операции на открытом сердце было опубликовано в 1964 г. P. Blanchly и A. Starr [20]. По данным D. Litaker и соавт., факторами риска развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода являются возраст, предоперационные когнитивные нарушения, злоупотребление алкоголем в анамнезе, использование наркотических средств [21].

В настоящем исследовании в ходе анализа результатов периоперационного обследования были установлены три фактора риска развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода: возраст старше 75 лет, лобная дисфункция в предоперационном периоде, продолжительность искусственной вентиляции легких более 20 ч после завершения хирургической операции.

Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода был диагностирован у 33,3% (5 из 15) пациентов старше 75 лет и 7,4% (5 из 68) пациентов в возрасте до 75 лет (отношение шансов — ОШ 6,1; 95% доверительный интервал — ДИ 1,18—32,16; p=0,029). Лобная дисфункция (менее 16 баллов по батарее FAB) в предоперационном периоде была диагностирована у 27,7% (23 из 83) больных. У этих пациентов симптоматический делирий раннего послеоперационного периода был диагностирован в 30,4% (7 из 23) случаев, достоверно чаще (ОШ 8,04; 95% ДИ 1,62—53,72; p=0,008), чем при отсутствии лобной дисфункции — 5% (3 из 60) пациентов. При продолжительности искусственной вентиляции легких более 20 ч после завершения операции симптоматический делирий раннего послеоперационного периода развился у 35,7% (5 из 14) пациентов, до 20 ч — у 7,2% (5 из 69) пациентов (ОШ 6,86; 95% ДИ 1,31—36,86; p=0,021). В дальнейшем анализ результатов исследования был направлен на выявление особенностей частоты и структуры послеоперационной мозговой дисфункции в зависимости от патологии клапанного аппарата сердца и типа хирургической операции.

Послеоперационная мозговая дисфункция была диагностирована в группе протезирования у 27 (41,5%) пациентов, в группе пластики — у 4 (22,2%) (p>0,05) **(табл. 3)**. Обращает на себя внимание, что после протезирования клапана сердца развивались все три клинических типа послеоперационной мозговой дисфункции, а при операциях пластики клапана сердца — только отсроченные когнитивные нарушения. Учитывая патогенетические варианты повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения [10], отсутствие периоперационного мозгового инсульта и симптоматического делирия раннего послеоперационного периода у пациентов группы пластики может свидетельствовать о минимальной выраженности или отсутствии острых изменений нейронов и нейроглии,

Таблица 4. **Послеоперационная мозговая дисфункция у пациентов после протезирования клапана сердца в зависимости от позиции протеза**

Патология	Протезирование в аортальной позиции (*n*=45)		Протезирование в митральной позиции (*n*=15)		Протезирование в нескольких позициях (*n*=5)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Послеоперационная мозговая дисфункция	19	42,2	7	46,7	1	20
Периоперационный мозговой инсульт	2	4,4	1	6,7	0	—
Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода	8	17,8	2	13,3	0	—
Отсроченные когнитивные нарушения	13	28,9	5	33,3	1	20

связанных с повреждением макро- и микроциркуляторного русла.

По опыту кардиохирургических стационаров, при протезировании клапанов сердца течение послеоперационного периода в значительной степени зависит от позиции протеза клапана. В настоящем исследовании протезирование в аортальной позиции было выполнено 45 пациентам (механическим протезом в 34 случаях, биологическим — в 11), в митральной позиции — 15 пациентам (механическим протезом в 10 случаях, биологическим — в 5), в нескольких позициях (протезирование нескольких клапанов) — 5 пациентам (механическим протезом в 2 случаях, биологическим — в 3). Частота и структура послеоперационной мозговой дисфункции не зависели от позиции протеза клапана **(табл. 4)**.

В то же время в сравнении с операциями по пластике клапанов сердца при протезировании в аортальной позиции достоверно чаще — в 10 (22,2%) случаях — развивались острые клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции: периоперационный мозговой инсульт и симптоматический делирий раннего послеоперационного периода (p=0,049).

Клинические признаки периоперационного мозгового инсульта были выявлены у 3 пациентов. В 2 случаях выполнение КТ головы в раннем послеоперационном периоде было невозможно в связи с тяжестью состояния пациентов, в дальнейшем в обоих случаях наступил летальный исход.

В 1 случае клинические признаки периоперационного мозгового инсульта были подтверждены по данным нейровизуализации.

Описание клинического случая: пациентка *Л.*, 79 лет, ранее диагностированы сочетанный порок клапанов сердца (недостаточность митрального и трикуспидального клапанов), постоянная форма фибрилляции предсердий, сахарный диабет 2-го типа. По результатам обследования в предоперационном периоде в неврологическом статусе — рассеянная органическая симптоматика, по шкале NIHSS — 0 баллов, по модифицированной шкале Рэнкина — 0 баллов. Нейропсихологическое обследование выявило когнитивные нарушения (по шкале MoCA — 15 баллов, батарее FAB — 11 баллов) и отсутствие клинически значимой тревоги и депрессии по шкале HADS. По данным дуплексного сканирования сосудов шеи гемодинамически значимые изменения брахиоцефальных сосудов отсутствовали. Пациентке была выполнена хирургическая операция — протезирование клапана сердца в митральной позиции по поводу недостаточности митрального клапана. В последующем у пациентки был диагностирован симптоматический делирий раннего послеоперационного периода (1—3-и сутки). При неврологическом обследовании на 4-е сутки после операции была выявленаа цветовая зрительная агнозия. По результатам КТ головы был подтвержден диагноз: периоперационный мозговой ишемический инсульт в бассейне правой задней мозговой артерии, выявлены признаки смешанной заместительной гидроцефалии **(рис. 1, 2)**. С учетом развития периоперационного мозгового инсульта, динамическое нейропсихологическое тестирование было выполнено через 30 сут после операции и не выявило отсроченных когнитивных нарушений (по шкале MoCA — 16 баллов, батарее FAB — 10 баллов). В данном клиническом случае наличие только острых клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции в отсутствие отсроченных когнитивных нарушений может свидетельствовать о ведущей роли острого повреждения нейронов и нейроглии.

Важно отметить, что все пациенты с периоперационным мозговым инсультом имели в анамнезе нарушения сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий. По данным литературы [22—24], в 41—82% случаев ишемический инсульт в бассейне задней мозговой артерии имеет кардиоэмболический подтип.

Развитие острых клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции (периоперационный мозговой инсульт и симптоматический делирий раннего послеоперационного периода) является прогностически неблагоприятным фактором и увеличивает срок пребывания кардиохирургического пациента в стационаре [25, 26]. После операций по поводу аортального стеноза острые клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции развивались в 33,3% случаев (у 7 из 21 пациентов), достоверно чаще, чем после других операций на клапанах сердца — у 6 из 62 пациентов (ОШ 4,56; 95% ДИ 1,12—19,4; p=0,032) **(табл. 5)**.

Возможными причинами более частого острого церебрального повреждения после операций по поводу аортального стеноза являются: хронические изменения мозгового кровообращения на фоне стеноза клапана; анатомическая близость аортального клапана (по сравнению с другими клапанами сердца) к прецеребральным сосудам, способствующая кардиоцеребральной эмболии при интраоперационных манипуляциях на клапане; реперфузи-

Таблица 5. **Послеоперационная мозговая дисфункция у пациентов после протезирования клапана сердца в зависимости от патологии клапанного аппарата**

Патология	Аортальный стеноз (*n*=21)	Аортальная недостаточность (*n*=13)	Комбинированный порок аортального клапана (*n*=11)	Митральный стеноз (*n*=3)	Митральная недостаточность (*n*=5)	Комбинированный порок митрального клапана (*n*=4)	Сочетанный порок клапанов сердца (*n*=8)
Послеоперационная мозговая дисфункция, абс. (%)	11 (52,3)	4 (30,7)	5 (45,5)	2 (66,6)	2 (40,0)	1 (25,0)	2 (25,0)
Периоперационный мозговой инсульт, абс. (%)	2 (9,5)	—	—	—	—	—	1 (12,5)
Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода, абс. (%)	5 (23,8)	1 (7,7)	2 (18,1%)	—	—	1 (25,0)	1 (12,5)
Отсроченные когнитивные нарушения, абс. (%)	6 (28,6)	3 (23,0)	5 (45,5)	2 (66,6)	2 (40,0)	—	1 (12,5)



Рис. 1.



Рис. 2.

Рис. 1—2. **Компьютерная томография головы (на 4-е сут после операции протезирования клапана сердца в митральной позиции по поводу недостаточности митрального клапана), компьютерно-томографические признаки инфаркта мозга в бассейне правой задней мозговой артерии, смешанной заместительной гидроцефалии.**

Пациентка Л., 79 лет. До операции: шкала NIHSS — 0 баллов, модифицированная шкала Rankin – 0 баллов, шкала МоСА – 15 баллов, батарея FAB — 11 баллов. В послеоперационном периоде развился симптоматический делирий послеоперационного периода (1-3 сут), на 4-е сут диагностирована цветовая зрительная агнозия, шкала NIHSS – 2 балла. На 30-е сут шкала МоСА – 16 баллов, батарея FAB – 10 баллов. Диагностирована послеоперационная мозговая дисфункция в виде периоперационного мозгового инсульта, симптоматического делирия раннего послеоперационного периода.

онное воздействие на церебральные сосуды, возникающее при устранении стеноза аортального клапана.

Обсуждение

Послеоперационная мозговая дисфункция при хирургических операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения развивалась в 37,3% случаев, в том числе периоперационный мозговой инсульт — в 3,6% случаев. Ранее при использовании аналогичных критериев диагностики послеоперационной мозговой дисфункции при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения аналогичные показатели были выше — 58 и 6,5% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о меньшем влиянии операций на клапанах сердца на функциональное состояние головного мозга по сравнению с операциями коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. В то же время при операциях по поводу аортального стеноза частота периоперационного мозгового инсульта была самой высокой (9,5%), что может быть связано с реперфузионным повреждением церебральных сосудов.

Наиболее вероятным подтипом периоперационных мозговых ишемических инсультов при операциях на клапанах сердца является кардиоэмболический, на что указывают высокая частота (54,2%) нарушений ритма сердца и факт операций на левых камерах сердца как вероятных источниках кардиоцеребральной эмболии.

Установлены факторы риска развития симптоматического делирия раннего послеоперационного периода —

возраст старше 75 лет, лобная дисфункция в предоперационном периоде, продолжительность ИВЛ более 20 часов после завершения хирургической операции. Единство патогенетических механизмов развития всех клинических типов операционной мозговой дисфункции требует учета этих факторов риска в рамках профилактики периоперационного мозгового инсульта и отсроченных когнитивных нарушений.

Наибольшей эффективностью в лечении ишемического мозгового инсульта обладает реперфузионная терапия, при периоперационном ишемическом мозговом инсульте методом выбора является механическая эмболэктомия. Однако, как и для других вариантов внутригоспитального инсульта, ключевой проблемой в большинстве случаев является невозможность проведения реперфузионной терапии вследствие диагностики мозгового инсульта за пределами терапевтического окна. В настоящее время терапевтическое окно для механической эмболэктомии составляет 6 ч [27]. Противотромботическая терапия при периоперационном мозговом инсульте определяется тактикой профилактики тромбоэмболии после операции на клапанах сердца. В большинстве случаев через 24—48 ч после операции назначают парентеральные антикоагулянты (фракционированный или нефракционированный гепарин) с последующим переходом на пероральную противотромботическую терапию [28], выбор которой зависит от вида операции, типа и позиции протеза.

После имплантации механического протеза клапана необходим прием антагониста витамина К (варфарин) (класс I, уровень А) с достижением целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО): для протеза аортального клапана в отсутствие высокого риска тромбоэмболических осложнений — 2,0—3,0 (класс I, уровень В); для протеза аортального клапана при высоком риске тромбоэмболических осложнений (фибрилляция предсердий, тромбоэмболия в анамнезе, состояние гиперкоагуляции, тяжелая левожелудочковая недостаточность) — 2,5—3,5 (класс I, уровень В); для протеза митрального клапана — 2,5—3,5 (класс I, уровень В) [29].

Необходимо отметить, что после имплантации механического протеза клапана рекомендуется (класс I, уровень А) сочетать прием антагониста витамина К с антиагрегантной терапией аспирином в суточной дозе 75—100 мг [35], что наиболее целесообразно при наличии в анамнезе тромбоэмболий, поражения сосудов и гиперкоагуляции [28].

После имплантации биологического протеза аортального (класс IIb, уровень В) или митрального (класс IIa, уровень С) клапана в первые 3 мес рекомендуется прием варфарина (целевой уровень МНО 2,0—3,0) с последующим переходом на агрегантную терапию аспирином в суточной дозе 75—100 мг (класс IIa, уровень В) [29].

После операции пластики клапана сердца в рамках профилактики острого нарушения мозгового кровообращения необходимо применять: при отсутствии высокого риска тромбоэмболических осложнений — в первый месяц варфарин (целевой уровень МНО 2,0—3,0) с последующим переходом на антиагрегантную терапию аспирином в суточной дозе 75—100 мг; при высоком риске тромбоэмболических осложнений (в том числе при фибрилляции предсердий) — варфарин (целевой уровень МНО 2,0—3,0) или новые оральные антикоагулянты (дабигатран, апиксабан, ривароксабан).

Лечение периоперационного мозгового инсульта также включает нейропротективную и антигипертензивную терапию, при необходимости — антигиперхолестеринемическую, антигипергликемическую, антигипергомоцистеинемическую терапию. Учитывая сочетание кардиоцеребральной эмболии и церебральной гипоперфузии как ведущих патогенетических факторов острого сосудистого повреждения головного мозга при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения, при выборе тактики нейропротективного лечения при периоперационном мозговом инсульте предпочтение следует отдавать лекарственным препаратам, сочетающим антиоксидантное, антигипоксантное и цитопротективное действие. Таким требованиям соответствует цитофлавин, широко применяющийся в клинической практике для лечения пациентов в остром периоде ишемического инсульта [30—32].

В неврологической практике невозможно прогнозировать точные сроки дебюта инсульта, поэтому первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения основана прежде всего на коррекции факторов риска нарушений церебральной гемодинамики. В хирургической практике сроки дебюта периоперационного мозгового инсульта ограничены интраоперационным и ранним послеоперационным периодами. Поэтому для периоперационного мозгового инсульта стандартную тактику профилактики следует дополнять профилактикой и коррекцией интраоперационных нарушений церебральной гемодинамики, а также интенсивной фармакологической церебропротекцией. В отличие от неотложной хирургии, в плановой хирургии фармакологическая нейропротекция возможна непосредственно перед началом острого сосудистого события (в предоперационном периоде), что существенно расширяет возможности профилактики периоперационного мозгового инсульта и других клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции.

В предшествовавших исследованиях было установлено, что нейропротекция с применением цитофлавина после моделирования нарушений церебральной гемодинамики при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения на лабораторных крысах способствовала уменьшению острого и отсроченного повреждения клеток нейроглии, а также улучшению синтеза факторов роста нервной ткани [9], предоперационная нейропротекция с применение цитофлавина уменьшает степень тяжести отсроченных когнитивных нарушений и имеет хороший профиль безопасности при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения [7]. В неврологической практике цитофлавин широко используется для лечения острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, в кардиохирургической практике — для защиты головного мозга при операциях коронарного шунтирования, улучшения когнитивных функций [30, 33—35]. С позиции интраоперационного и послеоперационного (в том числе реперфузионного) воздействия на гематоэнцефалический барьер важным цитопротективным эффектом цитофлавина является уменьшение эндотелиальной дисфункции [36]. Учитывая единство патогенетических механизмов развития всех клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции, полученные результаты позволяют обоснованно предполагать эффективность предопера-

ционного применения цитофлавина с целью профилактики и уменьшения степени тяжести периоперационного мозгового инсульта и симптоматического делирия раннего послеоперационного периода при хирургическом лечении по поводу патологии клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения.

Принимая во внимание наличие острых типов послеоперационной мозговой дисфункции у обследованных пациентов после операций протезирования клапанов сердца и их отсутствие после операций по пластике клапанов сердца, при выборе метода хирургического лечения патологии клапанного аппарата сердца предпочтительна операция пластики.

Полученные результаты позволяют обоснованно предполагать эффективность профилактического применения цитофлавина для уменьшения частоты и тяжести периоперационного мозгового инсульта и симптоматического делирия раннего послеоперационного периода при хирургическом лечении по поводу патологии клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы. *Аналитический вестник*. 2015;44:9-18. [Bokeriya LA, Gudkova RG. Diseases of the circulatory system and cardiovascular surgery in the Russian Federation. State and problems. *Analiticheskiy vestnik*. 2015;44:9-18. (In Russ.)].
2. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *Circulation*. 2008;118:523-661.
3. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. *Сердечно-сосудистая хирургия — 2004. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения*. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2005. [Bokeriya LA, Gudkova RG. *Cardiovascular surgery — 2004. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system*. Moscow: NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN; 2005. (In Russ.)].
4. Желтовский Ю.В., Чепурных Е.Е. *Хирургическое лечение клапанных пороков сердца: учебное пособие для аудиторной работы студентов и ординаторов*. Иркутск: ИНЦХТ; 2015. [Zheltovskiy YuV, Chepurnykh EE. *Surgical treatment of valvular heart disease: a textbook for classroom students and residents*. Irkutsk: INTsKhT; 2015. (In Russ.)].
5. Олофинская И.Е., Гончарук Ю.В. Качество жизни больных пожилого возраста после хирургической коррекции аортального порока сердца. *Креативная кардиология*. 2012;2:13-21. [Olofinskaya IE, Goncharuk YuV. Quality of life of elderly patients after surgical correction of aortic heart valve disease. *Kreativnaya kardiologiya*. 2012;2:13-21. (In Russ.)].
6. Домнин В.В., Иванов В.А., Жбанов И.В., Белов Ю.В., Молочков А.В., Дземешкевич С.Л. Результаты хирургического лечения сочетанной патологии клапанного аппарата сердца и коронарного русла и перспективы их улучшения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2011;3:43-48. [Domnin VV, Ivanov VA, Zhbanov IV, Belov YuV, Molochkov AV, Dzemeshkevich SL. The results of surgical treatment of the combined pathology of valvular heart apparatus and coronary bed and prospects for their improvement. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2011;3:43-48. (In Russ.)].
7. Цыган Н.В., Одинак М.М., Хубулава Г.Г., Цыган В.Н., Пелешок А.С., Андреев Р.В., Курасов Е.С., Литвиненко И.В. Послеоперационная мозговая дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):34-39. [Tsygan NV, Odinak MM, Khubulava GG, Tsygan VN, Peleshok AS, Andreev RV, Kurasov ES, Litvinenko IV. Postoperative cerebral dysfunction. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):34-39. (In Russ.)].
8. Цыган Н.В., Гайкова О.Н., Одинак М.М., Трашков А.П., Марченко С.П., Наумов А.Б., Хубулава Г.Г. Состояние головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения в эксперименте. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013;3:81-88. [Tsygan NV, Gaykova ON, Odinak MM, Trashkov AP, Marchenko SP, Naumov AB, Khubulava GG. State of brain in cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Vestn Ros Voen-med akad*. 2013;3:81-88. (In Russ.)].
9. Цыган Н.В., Трашков А.П. Патогенетические варианты повреждения головного мозга и фармакологическая церебропротекция на модели состояния головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. *Военно-медицинский журнал*. 2014;335(10):34-45. [Tsygan NV, Trashkov AP. Pathogenic variants of brain injuries and pharmalogic cerebroprotection performed on the model of brain condition during cardiovascular bypass surgery. *Voen-med zhurn*. 2014;335(10):34-45. (In Russ.)].
10. Цыган Н.В. *Повреждение и защита головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения:* Дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 2014. [Tsygan NV. *Alteration and protection of the brain during cardiovascular bypass surgery:* Dis. ... d-ra med. nauk. SPb. 2014. (In Russ.)].
11. Hogue CW, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary Bypass Management and Neurologic Outcomes: An Evidence-Based Appraisal of Current Practices. *Anesth. analg*. 2006;103(1):21-37.
12. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Prac Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(2):315-330.
13. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Хлыстов Ю.В., Перстнев С.В., Федоров Б.Б. Эффективность и безопасность ривастигмина (экселона) при синдроме спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11-2):36-41. [Litvinenko IV, Odinak MM, Khlystov YuV, Perstnev SV, Fedorov BB. Efficacy and safety of rivastigmine (exelon) in treatment of confusion syndrome in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(11-2):36-41. (In Russ.)].
14. Girdauskas E, Kinduris S. Risk factors for stroke in cardiac surgery patients. *Medicina*. 2002;38(3):250-260.
15. Коломенцев С.В., Вознюк И.А., Рошковская Л.В., Цыган Н.В., Пометько Д.В., Забиров С.Ш. *Возраст — фактор риска неблагоприятного исхода при внутригоспитальном ишемическом инсульте*. В кн.: Всерос. научно-практическая конференция, посвященная 180-летию преподавания неврологии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», 18—19 ноября 2016 г., Санкт-Петербург. СПб.: Альта Астра; 2016. [Kolomentsev SV, Voznyuk IA, Roshkovskaya LV, Tsygan NV, Pometko DV, Zabirov SSh. *Age — the risk factor for an unfavorable outcome in an inhospital ischemic stroke.* In the book: Vseros. scientific-practical conf., dedicated to 180th anniversary of teaching neurology in the Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov «Degenerative and vascular diseases of the nervous system», 18—19 november, 2016, St. Petersburg. SPb.: Alta Astra; 2016. (In Russ.)].
16. Cumbler E. In-Hospital Ischemic Stroke. *Neurohospitalist*. 2015;5(3)173-181.
17. Saltman AP, Silver FL, Fang J, Kapral M. Care and Outcomes of Patients With In-Hospital Stroke. *J Am Med Assoc*. 2015;72(7):749-755.
18. Цыган Н.В. Алгоритм комплексной оценки состояния головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. *Военно-медицинский журнал*. 2012;333(6):42-46. [Tsygan NV. The algorithm of the comprehensive assessment of the brain during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Voen-med zhurn*. 2012;333(6):42-46. (In Russ.)].
19. Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В., Полушин А.Ю., Андреев Р.В., Мирная Д.А. Возможности мультимодальной нейровизуализации для оптимизации тромболитической терапии при ишемическом мозговом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):9-15. [Odinak MM, Voznyuk IA, Yanishevsky SN, Golokhvastov SY, Tsygan NV, Polushin AY, Andreev RV, Mirnaya DA. Opportunities in multimodal neuroimaging for optimizing thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2016;8(1):9-15. (In Russ.)].

20. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. *Психокардиология*. М.: Мед. информ. агентство; 2005. [Smulevich AB, Syrkin AL, Drobizhev MYu, Ivanov SV. *Psychocardiology*. M.: Med. inform. agetstvo; 2005. (In Russ.)].
21. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2001;23(2):84-89.
22. Хасанов И.А., Богданов Э.И. Ишемический инсульт в бассейне задних мозговых артерий: проблемы диагностики, лечения. *Практическая медицина*. 2013;1(1-2):130-134. [Khasanov IA, Bogdanov EI. Ischemic stroke in the basin of the posterior cerebral arteries: problems of diagnostics, treatment. *Prakticheskaya meditsina.* 2013;1(1-2):130-134. (In Russ.)].
23. Caplan L. Posterior Circulation Ischemia: Then, Now, and Tomorrow: The Thomas Willis Lecture-2000. *Stroke*. 2000;31(8):2011-2023.
24. Brandt T, Steinke W, Thie A, Pessin MS, Caplan LR. Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct topography, causes and outcome. Multicenter results and a review of the literature. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10(3):170-182.
25. Виноградова Т.Е. Инсульт в кардиохирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2010;3:30-34. [Vinogradova TE. Stroke in cardiosurgery. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiokhirurgiya*. 2010;3:30-34. (In Russ.)].
26. Шишнева Е.В., Лебедева Е.В. Послеоперационный делирий у кардиохирургических пациентов: частота и предикторы развития. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2013;3:82-83. [Shishneva EV, Lebedeva EV. Postoperative delirium in cardiosurgical patients: frequency and predictors of development. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2013;3:82-83. (In Russ.)].
27. Boyer T, Sigaut S, Puybasset L, Deltour S, Clarençon F, Degos V. From preoperative evaluation to stroke center: management of postoperative acute ischemic stroke. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016;35(4):299-305.
28. *Клинические рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца*. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2009. [*Clinical guidelines for the management, diagnostics and treatment of heart valve disease.* M.: NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN; 2009. (In Russ.)].
29. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:57-185.
30. Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А., Румянцева С.А., Стаховская Л.В., Клочева Е.Г., Новикова Л.Б., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В. Оценка эффективности цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(12):29-36. [Odinak MM, Skvortsova VI, Vosniuk IA, Rumiantseva SA, Stakhovskaya LV, Klocheva EG, Novikova LB, Yanishevsky SN, Golokhvastov SYu, Tsygan NV. Efficacy of cytoflavin in patients in the acute ischemic stroke. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(12):29-36. (In Russ.)].
31. Ковальчук В.В., Хафизова Т.Л., Галкин А.С. Применение нейрометаболической терапии в составе комплексной реабилитации пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(11):61-66. [Koval'chuk VV, Khafizova TL, Galkin AS. The use of neurometabolic treatment in the complex rehabilitation in poststroke patients. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(11):61-66. (In Russ.)].
32. Каракулова Ю.В., Селянина Н.В., Желнин А.В., Филимонова Т.А., Цепилов С.В. Влияние антиоксидантной терапии на нейротрофины и процессы реабилитации после инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(8):36-39. [Karakulova YV, Selyanina NV, Zhelnin AV, Filimonova TA, Cepilov SV. Effect of antioxidant therapy on neurotrophins and processes of rehabilitation after stroke. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;116(8):36-39. (In Russ.)].
33. Клочева Е.Г. *Применение препарата цитофлавин в неврологии.* СПб.: Тактик-Студио; 2008. [Klotcheva EG. *The use of the cytoflavin in neurology.* SPb.: Tactic-Studio; 2008. (In Russ.)].
34. Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А., Малашенков А.И., Ахмаджонува Н.А., Федин П.А., Родионова Ю.В., Реброва О.Ю., Кротенкова М.В., Лагутин А.В., Клочков А.С. Цитофлавин — как средство профилактики поражений мозга в кардиохирургии. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2010;1:69-74. [Suslina ZA, Bokeriya LA, Piradov MA, Malashenkov AI, Akhmadzhonuva NA, Fedin PA, Rodionova YuV, Rebrova OYu, Krotenkova MV, Lagutin AV, Klochkov AS. Cytoflavin — as a preventive means for brain lesions in cardiac surgery. *Prophylact i klinich medicina*. 2010;1:69-74. (In Russ.)].
35. Кардаш О.Ф., Шестакова Л.Г., Крачак Д.И., Черноокий О.Г., Засецкий А.Е., Островский Ю.П. Влияние цитофлавина на восстановление когнитивной функции после операции в условиях искусственного кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(7):76-79. [Kardash OF, Shestakova LG, Krachak DI, Chernookiy OG, Zasetskiy AE, Ostrovskiy YuP. Effect of cytoflavin on the recovery of cognitive function after the cardiac surgery with artificial blood circulation. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(7):76-79. (In Russ.)].
36. Скрипченко Н.В., Егорова Е.С. Применение цитофлавина в комплексной терапии нейроинфекций у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(9):28-31. [Skripchenko NV, Egorova ES. The use of cytoflavin in the complex treatment of neuroinfections in children. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011; 111(9):28-31. (In Russ.)].