

**Неврологические нарушения,  
связанные с  
кардиохирургическими  
вмешательствами**

Кафедра нервных болезней ЮУГМУ  
Маркова В.В.



**Докторская диссертация  
Шамурова Юрия Степановича  
«Состояние центральной нервной системы у больных с  
приобретенными пороками сердца до и после реконструктивных  
клапанных операций в условиях искусственного кровообращения»  
Санкт-Петербург, 1993**

# Выводы

1. Неврологическая симптоматика усиливается в раннем послеоперационном периоде за счет углубления имеющегося дефицита. В позднем периоде (6-12 месяцев) изменения сохраняются. Уменьшение продолжительности искусственного кровообращения улучшает функциональное состояние коры головного мозга.
2. До операции имеется снижение продуктивности, нарушение контроля над протекающей деятельностью, инертность психических процессов, снижение уровня обобщения. В отдаленные сроки познавательная деятельность улучшается, но сохраняется неустойчивость умственной трудоспособности в следствие истощения психических процессов.

## Выводы

3. Внутренняя картина болезни «до операции на основе неверной модели ожидания формируется завышенный побудительный мотив к операции». После операции данный мотив «из побудительного переходит в смыслообразующий, что приводит к возникновению ведущей деятельности больного по контролю за своим состоянием, что затрудняет трудовую и социальную адаптацию».

# Факторы, повреждающие головной мозг при хирургическом лечении пороков сердца

- гематологические изменения (полицитемия, микроцитемия),
- гемодинамические эффекты,
- искусственное кровообращение, гипотермия, кардиальный арест.

При оценке когнитивных функций не включают в исследования трисомию по 21 (синдром Дауна) и делецию по 22 q11 (синдром De George) – при этих состояниях часто встречаются пороки сердца.

# Факторы риска тяжелых церебральных ИСХОДОВ

- пролонгированный кардиальный арест, особенно у детей (более 45-50 мин),
- быстрое охлаждение (менее 20 мин),
- глубокая гипотермия,
- гипергликемия,
- серьезный цианоз,
- низкий кардиальный выброс в раннем послеоперационном периоде,
- использование искусственного кровообращения.

# Особенности когнитивных функций у детей с пороками сердца

- Сохраняется речевая продукция и умение выразить мысль,
- Негрубо нарушена общая и мелкая моторика, визуальный контроль над ней.
- Мало доказательств нарушений памяти у детей.
- Внимание и исполнительские функции у детей трудно оценить.

# **Когнитивные проблемы взрослых с пороками сердца**

- 1) особенности достигнутого когнитивного состояния,
- 2) последствия когнитивного снижения при пороках сердца.



# Особенности когнитивных функций у взрослых с пороками сердца

- Противоречивые результаты исследования уровня интеллекта.
- Исследование Daliento: оценивали исполнительские функции: выявлено расстройство планирования и решения проблем у 53%. Часто снижена гибкость мышления, самокритика. Только у нескольких пациентов выявлено снижение памяти, обучения, внимания.
- Шамуров Ю. С. «До операции имеется снижение продуктивности, нарушение контроля над протекающей деятельностью, инертность психических процессов, снижение уровня обобщения».

# **Факторы, связанные с когнитивными расстройствами у взрослых пациентов с пороками сердца**

Клинические факторы:

у синих пороков ниже показатели интеллекта, чем у не синих,

тяжесть болезни сердца коррелирует с когнитивным снижением,

при использовании глубокой гипотермии при кардиальном аресте интеллект был ниже.

Конкурентные факторы: пациенты с пороками имели ниже самооценку и ниже уровень образования.

Проблема взрослых с пороками: их оперируют несколько раз в течение жизни.

# Неврологические осложнения кардиохирургических операций

- новое ишемическое повреждение головного мозга по данным МРТ до 60%
- ишемические инсульты 5%
- делирий 3-30%
- послеоперационная когнитивная дисфункция 50-70%,
- депрессия.

# Ишемические очаги в головном мозге после кардиохирургических операций

- Наиболее типичны не клинические территориальные инфаркты, а перипроцедурные радиографические инфаркты («немые очаги»).
- Диффузионно-взвешенное МРТ обнаруживает новые очаги у 25-60% больных.
- Очаги появляются в промежуток до 2 часов от события и существуют около 2 недель

- Обзор: 13 исследований, 446 пациентов, у 29% обнаружены «немые» очаги от 1 до 10 мм объемом от 32 до 750 куб мм
- Локализация очагов: лобная доля и зона водораздела.
- В 12 из проанализированных 13 исследований появление немых очагов сопровождалось достоверным когнитивным снижением.
- Методические несоответствия в оценки когнитивных функций и разные сроки проведения диффузионно-взвешенного МРТ снижает ценность исследований.
- Silent Brain Injury After Cardiac Surgery: A Review Cognitive Dysfunction and Magnetic Resonance Imaging Diffusion-Weighted Imaging Findings Xiumei Sun, MD, Joseph Lindsay, MD, Lee H. Monsein, MD, Peter C. Hill, MD, Paul J. Corso, MD Washington, DC Journal of the American College of Cardiology Vol. 60, No. 9, 2012 © 2012 by the American College of Cardiology Foundation ISSN 0735-1097/\$36.00 Published by Elsevier Inc.

# Ишемические очаги в головном мозге после кардиохирургических операций

- Водораздельные очаги – зона ишемии по локализации кортикальная или в области внутренней капсулы, частота выявления 2%.
- Эмболические очаги – в других зонах мозга, по размеру менее 15 мм, частота выявления 46%.
- Одновременное выявление разных по патогенезу очагов – 13%
- Для верификации «старых» очагов используется режим с подавлением сигнала свободной воды (FLAIR - fluid-attenuated inversion recovery)

Pathogenesis and Risk Factors for Cerebral Infarct After Surgical Aortic Valve Replacement Allie Massaro, MD; Steven R. Messé, MD; Michael A. Acker, MD; Scott E. Kasner, MD; Jose Torres, MD; Molly Fanning, BS; Tania Giovannetti, PhD; Sarah J. Ratcliffe, PhD; Michel Bilello, MD, PhD; Wilson Y. Szeto, MD; Joseph E. Bavaria, MD; Emile R. Mohler, III, MD; Thomas F. Floyd, MD; for the Determining Neurologic Outcomes from Valve Operations (DeNOVO) Investigators DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013970 Medical Library on July 17, 2016

# **Факторы риска водораздельных инфарктов после кардиохирургических операций**

- стеноз внутренних сонных артерий
- повышение фракции выброса левого желудочка

# Причины возникновения новых очагов в головном мозге по данным МРТ

- Эмболизация – основная причина, но не объясняет все случаи, так как новые очаги в равной степени встречаются при операциях аорто-коронарного шунтирования и при операциях на клапанах сердца.
- Эмболизация играет существенную роль при
  - аортальных пороках (средняя и тяжелая аортальная атеросклероз, высокий градиент на аортальном клапане),
  - при наличии старых субкортикальных инфарктов,
  - при отсутствии у пациентов в анамнезе стентирования и аорто-коронарного шунтирования.



# Патогенез возникновения ишемических очагов

- анестетики, особенно изофлуран и севофлуран,
- дисбаланс между кислородным потреблением и поступлением, особенности операционной гипоперфузии: транзиторная и мягкая, не только вызывает локальную ишемию, но и запускает повышение бета-амилоида на длительный срок,
- в ликворе повышается уровень амилоида бета1-42 и снижается уровень расщепленного растворимого амилоида, что, то есть хирургия с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК) усиливает накопление амилоида

# Патогенез возникновения ишемических очагов

- дисфункция гематоэнцефалического барьера: активация глиальных клеток приводит к повышению секреции воспалительных цитокинов (TNF, IL6) и хемокинов (IL8), это приводит к активации мозговых эндотелиальных клеток и повышению проницаемости барьера.
- Аорто- коронарное шунтирование без использования аппарата искусственного кровообращения приводит к меньшему повышению цитокинов и вызывает меньший воспалительный ответ.

Кардиальная хирургия с использованием аппарата искусственного кровообращения дает мощный церебральный воспалительный ответ.

## **ВЫВОДЫ:**

Применение препарата ЦИТОФЛАВИН оказывает положительный клинический эффект и быстрее возвращает больных к активной жизни.

Субъективные ощущения пациентов подтверждаются положительной динамикой состояния когнитивных функций, выявляемой при повторных исследованиях.

Благоприятное терапевтическое действие препарата наиболее обусловлено улучшением микроциркуляции и метаболизма в головном мозге.

**Полученные результаты позволяют рекомендовать ЦИТОФЛАВИН для широкого клинического применения у пациентов, подвергающихся операциям на сердце с применением аппаратов искусственного кровообращения, с целью предупреждения ишемических и гипоксических поражений головного мозга.**

# Делирий

**В 2015 опубликован систематический обзор 1990-2015 гг «Факторы риска делирия после кардиальной хирургии с использованием аппарата искусственного кровообращения»**

- Было рассмотрено 1462 исследования, приняты к рассмотрению 34 исследования, высокого качества 16 исследований
- Частота делирия 3-30%

# Факторы риска развития делирия после кардиохирургических операций

- Существенные: возраст, психическое состояние до операции, цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения до операции, тип операции, переливание крови, назначение респеридона, ИВЛ, фибрилляция.
- Средний уровень: снижение сатурации кислорода после операции и почечная недостаточность.
- Не оказывают влияния: пол, образование, продолжительность искусственного кровообращения, тип заболевания, наличие сердечной недостаточности.
- Нет четких указаний по лечению.

# **Когнитивные изменения после кардиохирургических вмешательств**

- Возможно улучшение и ухудшение
- Ухудшение может быть быстрым и медленным

# Улучшение когнитивных функций

- Улучшение было ассоциировано с более высоким образованием.
- После аорто-коронарного шунтирования когнитивное улучшение было отмечено у 28% пациентов через 6 месяцев, а в группе контроля – у 5%.
- Улучшение когнитивных функций в течение 5 лет после операции было выявлено только у пациентов без гена АпоЕ4.



# Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД)

- Частота 50-70%
- Ранние послеоперационные когнитивные нарушения возникают в срок до 3 месяцев, при чем 25,8% - в первую неделю после операции. Чаще сроки возникновения когнитивной дисфункции не выделяют.
- Тяжесть нарушений: с увеличением возраста пациента среди когнитивных нарушений превалирует деменция (после 90 лет на 25% чаще).
- Предложена батарея тестов International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction, используется редко

# Клиника послеоперационной когнитивной дисфункции

- Страдают память, скорость психомоторных процессов, исполнительские функции, способность к концентрации, самоконтроль, визуально-конструкторские способности.
- Отсутствуют общепринятые методики оценки.
- Проблема оценки когнитивных функций до операции.
- Влияние различных операций отличается.

# Ранняя (быстрая) когнитивная дисфункция

- Возникает у 30-50% в течение первых 6 недель после операции. Только 45% из них восстанавливают свои когнитивные функции в течение года после операции.
- Особенность: пациенты с более высокими когнитивными показателями чаще дают ранние, а не поздние, когнитивные нарушения по сравнению с теми, у кого показатели изначально были низкими. Кроме того, для пациентов с высокими показателями характерно снижение до среднего уровня, но не ниже.
  - Когнитивные нарушения сразу после кардиальной хирургии связаны прежде всего с генетической предрасположенностью.

# Медленное снижение когнитивных функций

Первые исследования выявили, что после аорто-коронарного шунтирования (АКШ) когнитивные функции достоверно ухудшаются в течение 5 лет. После АКШ в сравнении со стентированием риск болезни Альцгеймера выше в 1,71 раза в следующие 5 лет.

Последующие исследования установили, что у тех, кого по разным причинам не оперировали при наличии показаний, когнитивные функции снижаются так же.

Таким образом, имеется большая зависимость от возраста и сосудистых факторов, чем от хирургии.

Роль АпоЕ4 не доказана.

## **Возможные направления доклинической диагностики когнитивных нарушений**

1. Измерение в плазме крови уровня бета амилоида до операции.
2. Исследование чувствительности к запахам.
3. Выявление дооперационных когнитивных расстройств.
4. Выявление слабости регуляции клеточного цикла лимфоцитов.

# АпоЕ4

- Функции АпоЕ – модуляция синтеза и удаления амилоида бета, имеются изоформы эпсилон 2,3,4
- В нормальной изоформе АпоЕ3 цистеин в позиции 112 и аргинин в позиции 158, а изоформа 4 – аргинин в данных позициях. Это значительно повышает его аффинность к связыванию липопротеидов очень низкой плотности, что усиливает проявления атеросклероза.
- Является медиатором глиальной активации, нейровоспаления и ответа на мозговое поражение. Форма 4 связана с повышением глиальной активации, с вторичным повреждением мозга после инсульта.

- Can J Anesth/J Can Anesth (2015) 62:618–626 Apolipoprotein epsilon 4 genotype is associated with less improvement in cognitive function five years after cardiac surgery: a retrospective cohort study Le génotype epsilon 4 de l'apolipoprotéine est associé à une moindre amélioration de la fonction cognitive cinq ans après chirurgie cardiaque: une étude rétrospective de cohorte Karsten Bartels, MD • Yi-Ju Li, PhD • Yen-Wei Li, PhD • William D. White, MPH • Daniel T. Laskowitz, MD • Miklos D. Kertai, MD, PhD • Mark Stafford-Smith, MD • Mihai V. Podgoreanu, MD • Mark F. Newman, MD • Joseph P. Mathew, MD

- Для болезни Альцгеймера характерно снижение уровня бета-амилоида в плазме.
- Исследование: уровни в плазме А-бета42 и А-бета40 до операции были значительно ниже у тех, у кого после операции развилась когнитивная дисфункция в пределах 3 мес.
- Была сформулирована гипотеза: АпоЕ4 ассоциирован с послеоперационным когнитивным снижением после АКШ. На большой выборке гипотеза не подтвердилась.
- Предоперационное исследование АпоЕ4 генотипа может улучшить стратификацию пациентов кардиохирургов по риску менее благоприятной когнитивной траектории.
- Can J Anesth/J Can Anesth (2015) 62:618–626 Apolipoprotein epsilon 4 genotype is associated with less improvement in cognitive function five years after cardiac surgery: a retrospective cohort study Le génotype epsilon 4 de l'apolipoprotéine est associé à une moindre amélioration de la fonction cognitive cinq ans après chirurgie cardiaque: une étude rétrospective de cohorte Karsten Bartels, MD • Yi-Ju Li, PhD • Yen-Wei Li, PhD • William D. White, MPH • Daniel T. Laskowitz, MD • Miklos D. Kertai, MD, PhD • Mark Stafford-Smith, MD • Mihai V. Podgoreanu, MD • Mark F. Newman, MD • Joseph P. Mathew, MD

## Дооперационные когнитивные расстройства как фактор, влияющий на исходы после кардиальной хирургии

- Исследование: 81 пациент, аортокоронарное шунтирование (АКШ), особенность: исследование до операции, через 6 дней и 6 месяцев
- Предикторы когнитивного снижения: возраст, низкий когнитивный уровень. Если данных факторов нет – нет неизбежности в возникновении когнитивных нарушений.
  - Влияние на депрессию: АКШ ее усиливает, а не вызывает.  
**Депрессия до АКШ определяет состояние после АКШ:** у пациентов без депрессии ниже все периоперационные риски.
  - Вывод: состояние после операции прямо зависит от когнитивного и эмоционального состояния до операции.

• British Journal of Anaesthesia 86 (1): 63±7 (2001) Pre-existing cognitive impairment as a factor in influencing outcome after cardiac surgery K. Millar<sup>1</sup> \*, A. J. Asbury<sup>2</sup> and G. D. Murray<sup>3</sup> <sup>1</sup> Department of Psychological Medicine, University of Glasgow Academic Centre, Gartnavel Royal Hospital, 1055 Great Western Road, Glasgow G12 0XH, <sup>2</sup> University Department of Anaesthesia, Western Infirmary, Glasgow G11 6NT and <sup>3</sup> Department of Community Health Sciences, Epidemiology and Statistics, University of Edinburgh Medical School, Teviot Place, Edinburgh EH8 9AG, UK



# Ощущение запахов как маркер постоперационной когнитивной дисфункции

- Нечувствительность к запахам характерна для преклинической стадии нейродегенеративных заболеваний.
- Исследование запахов хорошо, быстро и неинвазивно выделяет АпоЕ4. При anosmia выявляется в 5 раз больше болезни Альцгеймера, чем в популяции. При умеренном когнитивном расстройстве чувствительность к запахам снижается за 2 года до развития болезни Альцгеймера.
- Не было выявлено корреляции между снижением чувствительности к запахам и послеоперационной когнитивной дисфункцией.
- 2009 The Society of Thoracic Surgeons Plasma Amyloid  $\beta_{42}$  and Amyloid  $\beta_{40}$  Levels Are Associated With Early Cognitive Dysfunction After Cardiac Surgery [Lisbeth A. Evered](#), BS, MBiostat

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**