

Роль когнитивных нарушений у больных с сочетанным поражением сонных и коронарных артерий

Д.Ш. Дюба, С.К. Евтушенко, А.В. Морозова, Я.А. Гончарова
 Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
 ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины»

Резюме. У статті наведено результати вивчення ролі когнітивних порушень у 77 хворих із поєднаним ураженням сонних і коронарних артерій (чоловіки та жінки віком від 45 до 69 років) і розробленням методів профілактики лікування. Для атеросклерозу як для системного захворювання характерними є множинні оклюзивно-стенотичні ураження, тобто ураження артерій у різних анатомо-функціональних басейнах. Операції на серці, зокрема аортокоронарне шунтування, пов'язані не тільки з ризиком розвитку гострого інсульту, але й із формуванням дифузного ураження мозкової речовини, яка характеризується когнітивними розладами. Пацієнти, які отримували Актівегін і Цераксон до й під час операції, мали більш сприятливий клінічний вихід як при аналізі за окремими тестами, так і за інтегральною оцінкою. Когнітивний викликаний потенціал P300 може бути рекомендованим не тільки в якості маркера порушення вищих психічних функцій, але й для оцінки ефективності нейропротекторної терапії у хворих, що перенесли операції в умовах штучного кровообігу.

Ключові слова: атеросклероз, когнітивні розлади, когнітивний викликаний потенціал P300.

Для атеросклероза как системного заболевания характерны множественные окклюзионно-стенотические поражения, т.е. поражение артерий в разных анатомо-функциональных бассейнах. Наиболее излюбленная локализация атеросклеротических поражений – аорта (особенно ее терминальный отдел), ветви дуги аорты, коронарные артерии, артерии нижних конечностей. Поражения двух артериальных бассейнов и более встречается у 65% больных. Частота коронарной патологии у пациентов с симптомами сосудисто-мозговой недостаточности, обусловленной атеросклеротическим окклюзионно-стенотическим поражением, составляет, по данным разных авторов, свыше 50%, причем часто коронарный атеросклероз протекает малосимптомно [1, 2, 4, 6].

Хотя в основе острых коронарных, цереброваскулярных и периферических сосудистых событий лежат общие патологические изменения артерий, факторы риска и их превентивное лечение одинаково, однако они редко изучаются одновременно.

При поражении атеросклерозом крупных

сосудов обычно развиваются крупные инфаркты головного мозга [3, 8, 11]. Одиночные инфаркты в стратегически значимых зонах головного мозга, множественные двусторонние инфаркты и множественные лакунарные инфаркты могут приводить к познавательной дисфункции, которая характеризуется большим спектром клинических проявлений и различными по степени тяжести когнитивными расстройствами [1, 3, 7, 11, 15].

Нейровизуализация головного мозга играет решающую роль в постановке диагноза сосудистой деменции. Но при этом замечено, что нет четкой корреляции между степенью когнитивной дисфункции и тяжестью поражения головного мозга при нейровизуализационных методах обследования [9, 11, 13, 15].

Остается нерешенным вопрос, о минимальном сосудистом поражении исходя из нейровизуализационных или клинических особенностей, необходимых для развития когнитивного дефицита. Некоторые эксперты полагают, что цереброваскулярная болезнь обязательно должна включать многократные инфаркты и обширные гиперинтенсивные

очаги в белом веществе головного мозга для того, чтобы диагностировать сосудистую деменцию [12].

Вопрос о тактике лечения хронической ишемии головного мозга и когнитивных нарушений сосудистого генеза не до конца разработан. Не вызывает сомнения необходимость корректировать артериальное давление, гиперхолестеринемия, гипергликемию, нарушенные реологические свойства крови. Вопрос о патогенетическом лечении хронической ишемии мозга и сосудистой деменции остается открытым.

Операции на сердце, в частности аортокоронарное шунтирование (АКШ), сопряжены не только с риском развития острого инсульта, но и формированием диффузного поражения мозгового вещества, которое характеризуется когнитивными расстройствами, в первую очередь, лобной когнитивной дезинтеграцией, сопровождающейся ограничением объема кратковременной памяти, ухудшением исполнительных функций, снижением темпа и скорости умственной деятельности. Патогенез указанных состояний сложен, пусковым механизмом является поражение головного мозга вследствие хирургической травмы, воспалительных реакций, микроэмболизации и др. [15, 48]. Важную роль играет нарушение гематоэнцефалического барьера, появление в крови нейронспецифических белков, обладающих аутоантигенными свойствами [1]. Указанные реакции могут носить патологическую направленность, приводя к отсроченному поражению мозгового вещества. Интересно, что при этом очаговый неврологический дефицит у больных может отсутствовать.

Примечательно, что, несмотря на совершенствование хирургической тактики, число больных с не грубыми когнитивными нарушениями после АКШ, особенно развивающимися в отдаленном периоде (через 1-5 лет после операции), остается достаточно высоким. Это послужило основанием для исследования после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения (ИК) вызванных потенциалов, связанных с событием (ВПСС), а именно девиаций пика P300, поскольку его параметры отражают такие психологические переменные, как емкость кратковременной памяти, направленное внимание, правильность выбора в принятии решения обусловлены преимущественно аце-

тилхолиновым механизмом [11, 13].

Цель исследования – изучение роли когнитивных нарушений у больных с сочетанным поражением сонных и коронарных артерий и разработка методов профилактики и лечения.

Материалы и методы

В исследование включены 77 больных с распространенным атеросклерозом и сочетанным поражением нескольких сосудистых регионов, мужчины и женщины (от 45 до 69 лет).

Из исследования были исключены больные с поражением интракраниальных сосудов, а также с тяжелой соматической патологией, считающейся противопоказанием к оперативному лечению (онкологическая патология, сердечная недостаточность III степени, острый период инфаркта миокарда, почечная недостаточность).

Сочетанное поражение артерий имеет более тяжелое клиническое течение, чем изолированное поражение коронарных артерий, что определяется наличием артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда и, как правило, более распространенного поражения коронарного русла. В подгруппе все больные относились к III-IV функциональному классу, нестабильное течение заболевания зафиксировано у 18% больных. Фракция выброса, анализируемая по данным рентгеноконтрастной вентрикулографии, составила (52,2±7,6)%. Инфаркт миокарда перенесли 64,5% больных. Поражение коронарных артерий у всех больных было многососудистым. Сниженная сократительная способность миокарда отмечена у 76,2% больных.

Ишемический инсульт в анамнезе перенесли 23,8% больных, транзиторные ишемические атаки – 47,6%.

Комплекс обследований включал общеклинические методы, ультразвуковое исследова-

Таблица 1 Характеристика включенных в исследование больных

Параметры	Основная группа (n=77)
Возраст	57,88±2,85%
Пол (м/ж)	85/41
Ст. ЛВСА	71,44±2,77%
Ст. ПВСА	71,36±2,86%
АДД	168,6±3,26%
АДС	93,0±3,62%
СД	32,0±6,0%
ИБС	68,0±6,86%

ние, селективную коронарографию. Эхокардиографию выполняли на цифровом аппарате «SSA-380A» («Toshiba», Япония). Ключевой методикой, позволяющей принять решение о возможности выполнения эндоваскулярного вмешательства, была селективная многопроекционная коронарография и аортография с визуализацией сонных, почечных и подвздошных артерий. При выявлении стенозов при обзорной ангиографии выполнялось селективное исследование стенозированного сосудистого региона. Исследования и операции выполнялись на ангиографе «Multistar-plus» («Siemens», Германия). У всех больных проводили мониторинг липидного спектра крови по таким показателям, как общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП), триглицериды (ТГ), так же определяли количественно С-реактивный белок в сыворотке крови. Липидный обмен исследовался на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 + (Rosh, Швейцария) при помощи тест систем.

Операция проводилась в условиях гипотермии (26 °С). Длительность экстракорпорального кровообращения составила 115,9±5,2 мин. Время пережатия аорты – 57,2±3,3 мин. Нейропсихологическое тестирование включало в себя: интегральную количественную оценку общего когнитивного дефекта по краткой шкале оценки психического статуса – MMSE (Mini Mental State Examination), комплексную (качественную и количественную), пробу Шульце, оценку мнестических функций с исследованием непосредственного и отсроченного воспроизведения слухового и зрительного материала; с помощью шкал оценивались также такие показатели, как внимание, праксис. Так же для изучения когнитивных функций применяли батарею лобных тестов (БЛТ, Frontal assessment battery) [12]. Результаты оценивались количественно по 18-балльной шкале, при этом результат 17-18 баллов соответствовал нормальному когнитивному статусу, 12-16 баллов – умеренным когнитивным расстройствам, 11 баллов и менее – деменции лобного типа. Для оценки когнитивного статуса в целом и анализа корреляций с результатами иммунологического исследования мы использовали количественный интегральный показатель (Z), рассчитанный на основании принципов, изложенных в работе S. Newman и соавт. [10]

и L. Rasmussen и соавт. [14]. Исследование ВПСС проводилось при помощи компьютерного диагностического комплекса «Эксперт» (Tredex) Украина ТРКО. Частота подачи зрительного стимула – 1 с, длительность стимуляции – 100 с. Целевой стимул (триггер) составлял 20% и фиксировался нажатием на кнопку. Эпоха анализа – 1000 мс. При слуховых ВПСС бинауральная стимуляция осуществлялась с частотой тона 2000 Гц для значимого и 1000 Гц незначимого стимулов и 580 Гц для MMN.

В соответствии с результатами нейропсихологического тестирования все больные были разделены на две группы. В 1-ю группу были включены 38 (49%) пациентов, не имеющих когнитивных расстройств (17-18 баллов по БЛТ), во 2-ю – 39 (51%) больных с умеренными когнитивными расстройствами (12-16 баллов по БЛТ). Пациенты с выраженными когнитивными расстройствами (11 баллов и менее) в настоящее исследование не включались. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, артериальной гипертензии, сахарному диабету, выраженности атеросклеротического поражения брахио-цефальных артерий, показателям сократимости левого желудочка (ЛЖ), наличию диастолической дисфункции ЛЖ.

Пациенты второй группы получали патогенетическую терапию: Цераксон по 2000 мг ежедневно в/в капельно на физиологическом растворе за сутки до оперативного лечения, затем в течение 7 суток после, далее в таблетках по 1 таб. два раза в день 45 дней и Актовегин 2000 мг в/в капельно в растворе за сутки до оперативного лечения и затем в течение пяти суток после, далее в таблетках по 1 таб. три раза в день, один месяц. На молекулярном уровне актовегин способствует ускорению процессов утилизации кислорода (повышает устойчивость к гипоксии) и глюкозы, тем самым способствует повышению энергетического метаболизма. Суммарный эффект этих процессов состоит в усилении энергетического состояния клетки, особенно в условиях гипоксии и ишемии. Цитиколин снижает уровень амнезии, улучшает состояние при когнитивных, сенситивных и двигательных расстройствах, также уменьшает выраженность симптомов, которые наблюдаются при гипоксии и ишемии мозга, включая ухудшение памяти, эмоциональную лабильность, нарушение способности выполнять обычные действия по самообслуживанию. Благодаря взаимодополняющим механизмам

действия совместное применение Актовегина и Цераксона является оптимальной схемой нейропротекции.

Результаты и их обсуждение

При неврологическом обследовании в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов выявлялась рассеянная микросимптоматика в виде рефлексов орального автоматизма, центральной недостаточности лицевого и подъязычного нервов, элементов дискоординаторного и пирамидного синдромов, глазодвигательные нарушения.

Состояние когнитивной сферы является одним из важнейших факторов, определяющих степень реадaptации после операции с аппаратом искусственного кровообращения [6, 7]. Анализируя результаты нейропсихологического тестирования, следует отметить, что пациенты всех групп не имели исходно признаков деменции.

Однако, у пациентов II-й группы когнитивные функции остались без значительных изменений.

При обследовании на (7-10 сутки) после операции отмечалось достоверное увеличение латентностей P300 в обеих группах, которое было более выражено во II группе. Сравнительный анализ показателей P300 при использовании нейропротекторной терапии до операции и во время операции показал, что увеличение латентностей компонента P300 у пациентов II группы было таким же как и у пациентов I группы. Результаты нейрофизиологического исследования были сопоставимы с данными нейропсихологического тестирования. Так, более значительное увеличение латентностей P300 у пациентов II группы сопровождалось большей выраженностью когнитивных нарушений. Количественный критерий Z у этих пациентов составил $15,2 \pm 1,28$.

В I группе ухудшение когнитивного статуса не достигало уровня статистической значимости ($Z=5,6 \pm 1,07$) и было достоверно ниже, чем во II группе ($p > 0,01$). Корреляционный анализ подтвердил наличие связи между изменением параметров P300 и степенью развивающегося когнитивного дефицита. Увеличение латентностей P300 в послеоперационном периоде во II группе достоверно коррелировало с выраженностью когнитивного дефицита ($r=0,54$ и $r=0,48$, $p < 0,05$), а в I группе корреляция не была статистически значимой, вероятно, из-за недостоверности последнего. При анализе по отдельным тестам у пациентов I группы достоверный когнитивный дефицит выявлялся только при исследовании кратковременной зрительной памяти ($p < 0,05$), ухудшение по остальным тестам было недостоверным. Во II группе мнестическое снижение было более выражено. Страдала как слухоречевая, так и зрительная память, причем в отличие от основной группы нарушение слухоречевой памяти выявлялось как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении вербального материала ($p < 0,01$). Кроме того, во II группе достоверно ухудшалось и внимание ($p < 0,05$). Патогенетическая общность процессов, лежащих в основе нарушения когнитивных функций и изменений латентностей P300, в послеоперационном периоде подтверждена наличием достоверной положительной корреляции между ними и длительностью ИК ($r=0,23$, $p < 0,05$).

Пациенты из II группы продемонстрировали замедление по 5 показателям, оценивающим психомоторную скорость, и данный нейропсихологический дефицит был достоверно связан с пожилым возрастом. В целом, замедление психомоторных процессов является наиболее типичным проявлением естественного старения мозга [14] и, таким образом, послеоперационная декомпенсация данного показателя у пожилых пациентов с церебральным

атеросклерозом закономерно. Дальнейшее наблюдение пациентов через 3 месяца и пол года продемонстрировало улучшение когнитивных функций у большинства пациентов, имевших когнитивную дисфунк-

Таблица 2 Мониторинг по шкале MMSE и ВПСС (пик P300), n=77

Время:	I-я группа (n=38)			II-группа (n=39)		
	MMSE, баллы (M±m)	ВПСС		MMSE, баллы (M±m)	ВПСС	
		Латентность, мс (M±m)	Амплитуда, мкВ (M±m)		Латентность, мс (M±m)	Амплитуда, мкВ (M±m)
до операции	28,94±1,10	300,21±5,20	7,21±1,10	26,32±1,09	309,42±8,30	5,52±1,13
после операции (7-10 день)	26,15±1,21	310,42±7,10	5,21±1,10	25,12±1,23	316,23±5,20	3,41±1,40
6-й мес. после операции	27,44±1,31	304,42±3,70	7,35±1,20	27,18±1,31	308,12±7,15	4,37±1,20

цию в раннем послеоперационном периоде [3, 5, 11]. В то же время в популяции пожилых пациентов было выявлено вторичное ухудшение когнитивных функций через несколько лет после операции по сравнению с первыми послеоперационными месяцами [15]. Так, было показано, что ухудшение когнитивного статуса сопряжено с увеличением возраста [14].

Выводы

Пациенты, получавшие Актовегин и Церасксон до и во время операции, имели более благоприятный клинический выход как при анализе по отдельным тестам, так и по интегральной оценке. Изменения параметров P300 также были менее выраженными. Однако, несмотря на отсутствие достоверного ухудшения когнитивных функций в послеоперационном периоде, увеличение латентностей P300 было статистически значимым, что, возможно, свидетельствует о дефекте когнитивной обработки информации по типу замедления и снижения уровня направленной активации. Когнитивный вызванный потенциал P300 может быть рекомендован не только в качестве маркера нарушения высших психических функций, но и для оценки эффективности нейропротекторной терапии у больных, перенесших операции в условиях ИК.

Список использованной литературы

1. Голухова Е.З. Нейропсихологические тесты в исследовании неврологических исходов кардиохирургических вмешательств / Е.З. Голухова, А.Г. Полунина, Е.В. Кузнецова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 224-234.
2. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы головного мозга в клинической практике. Таганрог. – 1997.
3. Захаров В.В. Инсульт и когнитивные нарушения / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Неврол., нейропсихиатр. и психосом. – 2011. – № 2. – С. 8-16.

4. Мишалов В.Г., Литвинова Н.Ю. Особенности хирургического лечения атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Серце і судини. 2003. – №1. – С. 90-96.
5. Ahlgren E. Neurocognitive impairment and driving performance after coronary artery bypass surgery / E. Ahlgren, A. Lundqvist, A. Nordlundetal. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2003. – Vol. 23. – P. 334-340.
6. Atochin, D.N. Mouse model of microembolic stroke and reperfusion / D.N. Atochin, J.C. Murciano, Y. Gürsoy-Ozdemiretal // Stroke. – 2004. – Vol. 35, № 9. – P. 2177-2182.
7. Bokeriia, L.A. Asymmetric cerebral embolic load and postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery / L.A. Bokeriia, E.Z. Golukhova, N.Y. Breskinaetal // Cerebrovascular. Diseases. – 2007. – Vol. 23. – P. 50-56.
8. Bokeriia L.A. Neural correlates of cognitive dysfunction after cardiac surgery / L.A. Bokeriia, E.Z. Golukhova, A.G. Poluninaetal // Brain. Res. Rev. – 2005. – Vol. 50, № 2. – P. 266-274.
9. Dickerson B.C. Detection of cortical thickness correlate of cognitive performance: reliability across MRI scansessions, scanners, and fields strengths / B.C. Dickerson, E. Fenstermacher, D.H. Salatetal. // Neuroimage. – 2008. – Vol. 39. – P. 10-18.
10. Gorelick Ph.B. Vascular contribution to cognitive impairment and dementia. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association / Ph.B. Gorelick, Scuteri, S.E. Blacketal // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. 227-276.
11. Hachinski V.C. Multi-infarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly / V.C. Hachinski, M.A. Lassen, J. Marshall // Lancet. – 1974. – Vol. 2. – P. 107-210.
12. Hatanaka R. Association of arterial stiffness with silent cerebrovascular lesions: The Ohasama Study / R. Hatanaka, T. Obara, D. Watabeetal. // Cerebrovasc. Dis. – 2011. – Vol. 31. – P. 329-337.
13. Mattace-Raso F.U. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study / F.U. Mattace-Raso, T. J. vanderCammen, Hofmanetal // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 657-663.
14. Vidal J.S. Coronary artery calcium, brain function and structure: the AGES-Reykjavik Study / J.S. Vidal, S. Sigurdsson, M.K. Jonsdottiretal. // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – P. 891-897.
15. Vlachopoulos C. Aortic stiffness: primetime for integration into clinical practice / C. Vlachopoulos, N. Alexopoulos, Ch. Stefanadis // Hellenic. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 51. – P. 385-390.

Надійшла до редакції 09.02.2015 р.

ROLE OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH COEXISTENT AFFECTION OF CAROTID AND CORONARY ARTERIES

D.Sh. Diuba, S.K. Yevtushenko, A.V. Morozova, Y.A. Goncharova

Summary

For atherosclerosis as a systemic disease characterized by multiple occlusive-stenotic lesions, ie, arterial disease in different anatomical and functional pools. Heart surgery, such as coronary artery bypass grafting, are associated not only with the risk of acute stroke, but also the formation of lesions difuznogo medulla, which is characterized by cognitive impairment. Patients treated aktovegin tserakson and before and during surgery, have more favorable clinical outputted as the analysis of individual tests and the integrated evaluation. Cognitive evoked potential P300 can be recommended not only as a marker of violation of higher mental functions, but also to evaluate the effectiveness neyroprotektornoy therapy in patients undergoing surgery under artificial circulation.

Keywords: atherosclerosis, cognitive impairment, cognitive evoked potentials P300.