

Послеоперационная мозговая дисфункция

Н.В. ЦЫГАН*, М.М. ОДИНАК, Г.Г. ХУБУЛАВА, В.Н. ЦЫГАН, А.С. ПЕЛЕШОК, Р.В. АНДРЕЕВ,
Е.С. КУРАСОВ, И.В. ЛИТВИНЕНКО

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Изучить структуру, факторы риска и возможности профилактики послеоперационной мозговой дисфункции на примере операций коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 77 пациентов, которым была выполнена плановая операция коронарного шунтирования на работающем сердце (22 пациента) или в условиях искусственного кровообращения (55 пациентов, из них 24 пациента в предоперационном периоде получали церебропротективное лечение цитофлавином). Всем пациентам были выполнены динамическое (пред- и послеоперационное) неврологическое, нейропсихологическое, инструментальное исследования. **Результаты и заключение.** Послеоперационная мозговая дисфункция была диагностирована у 34 (44,2%) пациентов. Частота клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции существенно различалась: периоперационный мозговой инсульт — 3 (3,9%) случая, симптоматический делирий раннего послеоперационного периода — 11 (14,3%) случаев, отсроченные когнитивные нарушения — 28 (36,4%) случаев. Определены факторы риска развития послеоперационной мозговой дисфункции при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Установлено, что профилактическое применение в предоперационном периоде нейропротективного препарата цитофлавин уменьшает тяжесть отсроченных когнитивных нарушений при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, препарат имеет хороший профиль безопасности. Анализ данных литературы, результатов собственных исследований свидетельствует, что послеоперационная мозговая дисфункция является нозологической формой, имеющей различные этиологические факторы, патогенетические механизмы развития и характерные клинические типы, она оказывает существенное влияние на исход хирургического лечения.

Ключевые слова: послеоперационная мозговая дисфункция, периоперационный мозговой инсульт, симптоматический делирий раннего послеоперационного периода, отсроченные когнитивные нарушения, нейропротекция, цитофлавин.

Postoperative cerebral dysfunction

N.V. TSYGAN, M.M. ODINAK, G.G. KHUBULAVA, V.N. TSYGAN, A.S. PELESHOK., R.V. ANDREEV, E.S. KURASOV,
I.V. LITVINENKO

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The analysis of the literature data and the results of our complementary experimental and clinical studies show that postoperative cerebral dysfunction is the nosological entity with various etiological factors, pathogenetic mechanisms and the characteristic clinical types, which has an effect on the outcome of the surgical treatment. The obtained data allowed to establish the classification of the pathogenetic variants of the brain alteration during the cardiac surgery with extracorporeal circulation and corresponding clinical types of the postoperative cerebral dysfunction: perioperative stroke, symptomatic delirium of the early postoperative period, deferred cognitive impairment. We identified the risk factors of the postoperative cerebral dysfunction after the coronary artery bypass surgery with extracorporeal circulation. The prophylactic preoperative use of the neuroprotective drug cytoflavin reduces the severity of the deferred cognitive impairment after the coronary artery bypass surgery with extracorporeal circulation and has good safety profile.

Key words: postoperative cerebral dysfunction, perioperative stroke, symptomatic delirium of the early postoperative period, deferred cognitive impairment, neuroprotection, cytoflavin.

Послеоперационная мозговая дисфункция — это изменение структурного и функционального состояния головного мозга преимущественно сосудистого генеза, возникающее в хирургической практике в интраоперационном или раннем послеоперационном периодах, проявляющееся в виде преходящих или стойких нарушений функций нервной системы.

Одна из первых публикаций о послеоперационной мозговой дисфункции относится к 1955 г., когда Р. Bedford

[1] впервые описал состояние пожилых людей, у которых были отмечены нарушения когнитивных функций после хирургических операций в условиях общей анестезии. Последующие исследования в этой области были посвящены последствиям операций на сердце [2–4], что отражает актуальность послеоперационной мозговой дисфункции в кардиохирургии. Современные представления о возможностях защиты головного мозга при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения на-

чали формироваться в 1950—1960 гг. В 1957 г. главный хирург Министерства обороны А.А. Вишневецкий впервые в СССР выполнил успешную операцию на сердце в условиях искусственного кровообращения. В 1962 г. Г.А. Акимов по результатам изучения изменений нервной системы при острой недостаточности кровообращения и дыхания, в том числе при операциях пороков сердца и крупных сосудов, предложил комплекс мероприятий по «профилактике осложнений со стороны нервной системы при общих остроканальных операциях» [5]. Исследования на кафедре нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова были продолжены А.А. Михайленко и А.Н. Кузнецовым, что нашло свое отражение в монографии «Кардиохирургическая агрессия и головной мозг» (1997).

Весомый вклад в понимание патогенеза церебральных последствий хирургических операций внесли результаты фундаментальных исследований патогенетического разнообразия гипоксического и ишемического повреждения головного мозга [5—9]. Дальнейшее развитие ангионеврологии, совершенствование методов нейровизуализации, оценки состояния прецеребральных сосудов и мозгового кровотока, перфузиологических, анестезиологических, хирургических методов защиты головного мозга, расширение арсенала лекарственных препаратов легли в основу современных исследований, направленных на уменьшение частоты и тяжести послеоперационной мозговой дисфункции. Следует отметить, что большинство зарубежных исследований посвящены диагностике и лечению отсроченных когнитивных нарушений, которые обозначаются как «послеоперационная когнитивная дисфункция» [10—12]. Периоперационный мозговой инсульт и симптоматический делирий раннего послеоперационного периода обычно рассматриваются с клинических позиций без оценки патогенетических связей между ними и с отсроченными когнитивными нарушениями.

При различных хирургических операциях частота периоперационного мозгового инсульта составляет 0,08—7% [13—16], симптоматического делирия раннего послеоперационного периода — 2,5—15% [17, 18], отсроченных когнитивных нарушений — 7—80% [10, 11, 19]. Развитие периоперационного мозгового инсульта сопровождается повышением количества летальных исходов в 2—3 раза и увеличением продолжительности госпитализации [14, 15]. Отсроченные когнитивные нарушения также сопровождаются повышением количества летальных исходов, влияют на трудоспособность пациентов [20]. В свою очередь при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения частота периоперационного мозгового инсульта составляет 1—8,7% [13, 21], симптоматического делирия раннего послеоперационного периода — 6—10% [22], отсроченных когнитивных нарушений: через 1 мес после операции — 30—65%, через 5 мес — 20—40% [21]. Установлено, что периоперационный мозговой инсульт и симптоматический делирий раннего послеоперационного периода повышают вероятность летального исхода, поздней экстубации, длительного нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительной госпитализации после хирургических операций на сердце [22—24]. Одной из причин вариативности эпидемиологических данных о послеоперационной мозговой дисфункции являются различия в возрасте пациентов, преморбидном фоне (в том числе состоянии

нервной и сердечно-сосудистой систем, мозгового кровотока и его ауторегуляции, особенностях течения цереброваскулярной болезни), объеме операции, длительности ее этапов, тяжести соматических осложнений, способах нейропротекции, используемых методах диагностики когнитивных нарушений и нейровизуализации.

К этиологическим факторам послеоперационной мозговой дисфункции относятся:

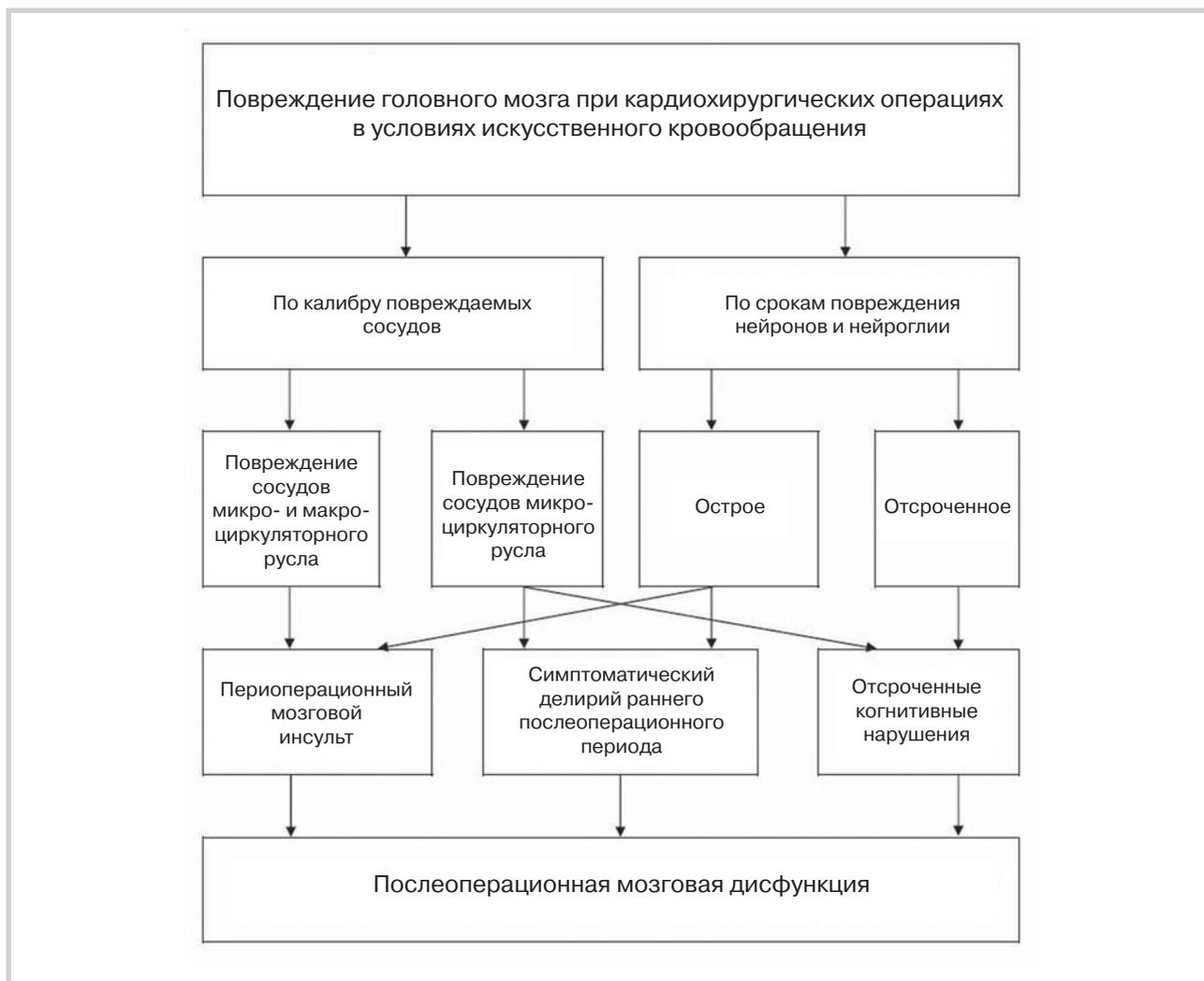
- предоперационная церебральная патология;
- предоперационная коморбидная патология (прежде всего заболевания сердечно-сосудистой системы);
- изменения системной и церебральной гемодинамики в периоперационном периоде;
- метаболические нарушения в периоперационном периоде.

Сочетание и значимость этиологических факторов послеоперационной мозговой дисфункции в каждом случае индивидуальны, что определяет разнообразие клинической картины.

Учитывая эпидемиологические данные, изучение послеоперационной мозговой дисфункции имеет большое значение в кардиохирургии. Искусственное кровообращение как способ поддержания системной и церебральной гемодинамики широко применяется при хирургическом лечении заболевания сердца и грудной аорты, позволяет увеличить продолжительность кардиохирургической операции и упростить выполнение ряда манипуляций [25, 26]. В то же время кардиохирургические операции в условиях искусственного кровообращения сопровождаются высоким риском повреждения головного мозга вследствие изменений системной и церебральной гемодинамики.

К основным факторам интраоперационного нарушения церебральной гемодинамики при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения относят церебральную гипоперфузию и церебральную эмболию. В качестве дополнительных факторов нарушения церебральной гемодинамики рассматривают непulsирующий характер мозгового кровотока, нарушение его ауторегуляции, артериовенозный дисбаланс, ишемическое и реперфузионное повреждение, повреждение гематоэнцефалического барьера, генетическую предрасположенность [21, 27—29].

Для изучения патогенеза и возможностей профилактики послеоперационной мозговой дисфункции при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения были проведены взаимодополняющие экспериментальные исследования по комплексной оценке состояния головного мозга при моделировании кардиохирургических операций на лабораторных животных (свиньи), а также при моделировании нарушений церебральной гемодинамики при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения на лабораторных животных (крысы). Анализ результатов эксперимента позволил выделить два патогенетических варианта повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения — вследствие повреждения сосудов микроциркуляторного русла, а также вследствие повреждения сосудов микро- и макроциркуляторного русла. При повреждении артериальных сосудов крупного калибра в эксперименте наблюдались очаговые некрозы, которые отсутствовали при повреждении стенки сосудов микроцир-



Патогенетические варианты повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения и соответствующие им клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции.

куляторного русла. Очевидно, в кардиохирургической практике при повреждении сосудов крупного калибра повышается риск развития крупноочагового некроза нервной ткани, проявляющегося периоперационным мозговым инсультом. Повреждение сосудов микроциркуляторного русла встречается во всех случаях и может объяснять диффузный характер изменений нервной ткани при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения [30]. По данным эксперимента, на лабораторных крысах были определены еще два патогенетических варианта повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения — острое и отсроченное повреждение нейронов и нейроглии. Применение цитофлавина с целью цитопротекции после моделирования нарушений церебральной гемодинамики при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения способствовало уменьшению как острого, так и отсроченного повреждения клеток нейроглии, а также улучшению активации синтеза факторов роста нервной ткани, что, вероятно, являлось одним из механизмов улучшения нейротекции [31].

Классификация церебральных последствий кардиохирургических операций обычно осуществлялась по клиническому принципу [23, 32]. В рекомендациях Американской ассоциации заболеваний сердца по операциям коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения от 2011 г. в раздел неблагоприятных церебральных исходов включены инсульт, делирий и послеоперационные когнитивные нарушения [33]. Такой подход к систематизации мозговой дисфункции после кардиохирургических операций представляется наиболее точным с позиций медицинской и социальной значимости. Анализ данных литературы и результатов собственных исследований позволил создать классификацию патогенетических вариантов повреждения головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения, а также соответствующих им клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции (см. рисунок).

Повреждение сосудов микроциркуляторного русла и отсроченное повреждение нервной ткани приводят к развитию через несколько дней или недель после операции длительно сохраняющихся когнитивных нарушений.

Учитывая эти особенности, когнитивные нарушения в классификации клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции определены как «отсроченные когнитивные нарушения».

В клинической практике церебральные последствия кардиохирургических операций в большинстве случаев диагностируют в виде периоперационного мозгового инсульта и симптоматического делирия раннего послеоперационного периода, что объясняется интенсивным клиническим наблюдением за пациентами в раннем послеоперационном периоде, достаточным для формирования предварительного диагноза. Отсроченные когнитивные нарушения развиваются чаще, чем острые клинические типы послеоперационной мозговой дисфункции, однако редко диагностируются в силу ряда причин:

- отсроченного характера и развития за пределами периода интенсивного наблюдения за пациентом;
- незначительного влияния на способность пациентов к самообслуживанию и повседневной деятельности и, как следствие, малой заметности для окружающих;
- низкой чувствительности традиционной методики неврологического осмотра для выявления когнитивных нарушений;
- низкой частоты проведения нейропсихологического тестирования;
- отсутствия объективных данных об уровне когнитивных функций в предоперационном периоде.

Учитывая значительную долю отсроченных когнитивных нарушений в структуре послеоперационной мозговой дисфункции, трудности их выявления приводят к недостаточной ее диагностике.

На сегодняшний день коронарное шунтирование является одним из наиболее часто используемых методов хирургического лечения заболеваний сердца, что позволяет рассматривать его в качестве клинической модели для изучения закономерностей изменения состояния ЦНС при кардиохирургических операциях.

Цель нашего исследования — изучение структуры, факторов риска и возможностей профилактики послеоперационной мозговой дисфункции на примере операций коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Материал и методы

В исследование были включены 77 пациентов, которым была выполнена плановая операция коронарного шунтирования в условиях нормотермии, общей комбинированной многокомпонентной анестезии с искусственной вентиляцией легких. Пациенты были разделены на три исследуемые группы: «работающее сердце», «искусственное кровообращение», «лечение» (табл. 1).

Исследуемые группы были однородны ($p > 0,05$) по полу, возрасту, результатам неврологического и нейропсихологического обследований в предоперационном периоде. Все пациенты получали медикаментозное лечение по поводу ишемической болезни сердца. В группе «лечение» в предоперационном периоде пациенты принимали цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) внутрь по 2 таблетки 2 раза в день с 7 по 1-е сутки до операции с целью фармакологической церебропротекции и профилактики послеоперационной мозговой дисфункции. Прием цитофлавина не сопровождался нежелательными явлениями.

В предоперационном периоде (за 2—10-е сутки до операции) всем пациентам проводили неврологический осмотр, оценку неврологического статуса по шкале NIHSS, нейропсихологическое обследование по шкале MoCA, батареи FAB, оценку тревоги и депрессии по шкале HADS, транскраниальную доплерографию, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов. В послеоперационном периоде (на 1—10-е сутки после операции) всем пациентам осуществляли неврологический осмотр, оценку неврологического статуса по шкале NIHSS (при подозрении на мозговую инсульт — МРТ головного мозга в режимах T1, T2, TIRM, диффузионно-взвешенном режиме), нейропсихологическое обследование по шкале MoCA и батареи FAB, оценку тревоги и депрессии по шкале HADS. Критерием диагностики отсроченных когнитивных нарушений считалось снижение на 2 балла и более результатов послеоперационного обследования по шкале MoCA и/или батареи FAB. Влияние искусственного кровообращения на частоту послеоперационной мозговой дисфункции оценивали путем сравнения групп «работающее сердце» и «искусственное кровообращение», «эффекты приема цитофлавина — по результатам сравнения групп «искусственное кровообращение» и «лечение».

Результаты и обсуждение

Послеоперационная мозговая дисфункция была диагностирована у 34 (44%) пациентов: в группе «работающее сердце» — у 3 (14%), в группе «искусственное кровообращение» — у 18 (58%) ($p = 0,002$), в группе «лечение» — у 13 (54%) пациентов (чаще ($p = 0,006$), чем в группе «работающее сердце») (табл. 2). Во всех трех случаях предварительный диагноз периоперационного мозгового инсульта был подтвержден по результатам МРТ головного мозга, установлен ишемический тип острого нарушения мозгового кровообращения. Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода отсутствовал у пациентов группы «работающее сердце», однако был диагностирован у 7 (23%) пациентов группы «искусственное кровообращение» ($p = 0,033$) и 4 (17%) пациентов группы «лечение» ($p > 0,05$). Симптоматический делирий, как правило, дебютировал в 1—3-и сутки после операции, в большинстве случаев его продолжительность составила 1—3 сут, максимально — 6 сут. Характерно, что его клиническая картина отличалась наличием истинных обманов восприятия при меньшей выраженности тревоги и проявлений психомоторного возбуждения.

Отсроченные когнитивные нарушения были диагностированы в группе «работающее сердце» у 3 (14%) пациентов, в группе «искусственное кровообращение» — у 15 (48%) ($p = 0,01$), в группе «лечение» — у 10 (42%) ($p > 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют, что послеоперационная мозговая дисфункция при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения развивалась чаще, чем при операциях коронарного шунтирования на работающем сердце. Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода и отсроченные когнитивные нарушения возникали чаще после операций коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (без фармакологической церебропротекции цитофлавином) по сравнению с операциями коронарного шунтирования на работающем сердце (для отсроченных когнитивных нарушений):

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель	Исследуемые группы		
	«работающее сердце»	«искусственное кровообращение»	«лечение»
Число	22 (18,4%)	31 (24,7%)	24 (19,5)
Возраст (медиана [Q25; Q75]), годы	65,5 [56,25; 72,75]	62 [57; 66]	63,5 [61,25; 66,5]
Условия выполнения операций коронарного шунтирования	На работающем сердце	В условиях искусственного кровообращения	В условиях искусственного кровообращения
Прием цитофлавина в предоперационном периоде	Нет	Нет	Да

Таблица 2. Послеоперационная мозговая дисфункция у пациентов исследуемых групп

Послеоперационная мозговая дисфункция и ее клинические типы	Число пациентов		
	«работающее сердце» (n=22)	«искусственное кровообращение» (n=31)	«лечение» (n=24)
Послеоперационная мозговая дисфункция	3 (14%)*†	18 (58%)*	13 (54%)*†
Периоперационный мозговой инсульт	Нет	2	1
Симптоматический делирий раннего послеоперационного периода	Нет**	7 (23%)**	4 (17%)
Отсроченные когнитивные нарушения	3 (14%)*††	15 (48%)*††	10 (42%)

Примечание. * — $p=0,002$; † — $p=0,006$; ** — $p=0,033$; †† — $p=0,01$.

$p=0,01$; отношение шансов (ОШ) 5,7; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,48—28,73).

Возможность оценить развитие послеоперационной мозговой дисфункции и ее клинических типов до начала операции позволяет дифференцированно выбрать тактику защиты головного мозга в периоперационном периоде с целью профилактики послеоперационной мозговой дисфункции и улучшения исходов хирургических операций. В проведенном клиническом исследовании послеоперационная мозговая дисфункция развивалась чаще у пациентов в возрасте старше 65 лет ($p=0,037$; ОШ 10,1; 95% ДИ: 1,27—263,1), а также у пациентов, имевших ишемический мозговой инсульт в анамнезе ($p=0,007$). При этом у пациентов старше 65 лет чаще развивались отсроченные когнитивные нарушения ($p=0,016$; ОШ 12,06; 95% ДИ: 1,52—315,6), старше 70 лет — симптоматический делирий раннего послеоперационного периода ($p=0,002$; ОШ 22,63; 95% ДИ: 2,81—273,1). При наличии сахарного диабета чаще развивался симптоматический делирий раннего послеоперационного периода ($p=0,029$; ОШ 8,42; 95% ДИ: 1,2—69,75). Атеросклеротическое стеноокклюзирующее поражение брахиоцефальных артерий способствовало более частому развитию послеоперационной мозговой дисфункции ($p=0,009$; ОШ 9,91; 95% ДИ: 1,77—84,36), в частности отсроченных когнитивных нарушений ($p=0,029$; ОШ 6,07; 95% ДИ: 1,23—37,04). Увеличению частоты отсроченных когнитивных нарушений также способствовал прием антиангинальных средств из группы нитратов ($p=0,016$; ОШ 12,06; 95% ДИ: 1,51—315,6). Следовательно, к пациентам с повышенным риском развития послеоперационной мозговой дисфункции при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения следует отнести лиц старше 65 лет, перенесших ишемический мозговой инсульт, сахарный диабет, атеросклеротическое стеноокклюзирующее пораже-

ние брахиоцефальных артерий, принимающих антиангинальные средства из группы нитратов.

По результатам интраоперационного наблюдения наиболее интересные результаты были получены по показателям производительности аппарата искусственного кровообращения и гематокрита. Послеоперационная мозговая дисфункция реже возникала при производительности аппарата искусственного кровообращения более 4500 мл/мин ($p=0,037$; ОШ 0,1; 95% ДИ: 0,003—0,78). Периоперационный мозговой инсульт реже развивался при минимальном интраоперационном гематокрите выше 26% ($p=0,045$).

Снижение результатов по шкале MoCA на 2 балла и более в послеоперационном периоде наблюдалось в группе «искусственное кровообращение» у 9 (29%) пациентов, в группе «лечение» — у 1 (4,2%) пациента (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,002—0,908; $p=0,036$). Таким образом, профилактическое применение цитофлавина уменьшает степень тяжести отсроченных когнитивных нарушений и имеет хороший профиль безопасности при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Учитывая близость патогенетических механизмов развития всех клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции, 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 ишемической болезни сердца.

Таким образом, данные литературы и результаты собственных исследований позволяют рассматривать послеоперационную мозговую дисфункцию как нозологическую форму, имеющую различные этиологические факторы, патогенетические механизмы развития и характерные клинические типы, оказывающую существенное влияние

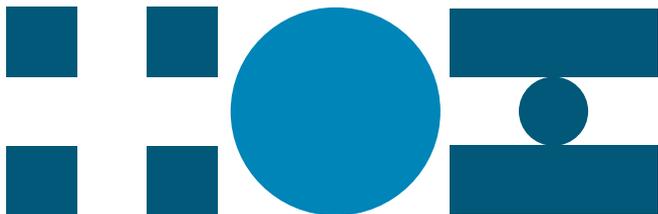
на исход хирургического лечения. Улучшение рутинной диагностики послеоперационной мозговой дисфункции прежде всего ее самого частого клинического типа — отсроченных когнитивных нарушений, — будет способствовать дальнейшему совершенствованию защиты головного мозга в хирургической практике и уменьшению частоты

всех клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции, включая самый редкий, однако наиболее тяжелый тип — периоперационный мозговой инсульт.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955;266(6884):259-263. doi: 10.1016/s0140-6736(55)92689-1
2. Willner AE, Rabiner CJ. Psychopathology and cognitive dysfunction five years after open-heart surgery. *Compr Psychiatry*. 1979;20(5):409-418. doi: 10.1016/0010-440X(79)90025-7
3. Juolasmaa A, Outakoski J, Hirvenoja R, Tienari P, Sotaniemi K, Takkunen J. Effect of open heart surgery on intellectual performance. *J Clin Neuropsychol*. 1981;3(3):181-197. doi: 10.1080/01688638108403125
4. Savageau JA, Stanton BA, Jenkins CD, Klein MD. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;84(4):585-594.
5. Акимов Г.А. *Изменения нервной системы при острой недостаточности кровообращения и дыхания*: Дис. ... д-ра мед. наук. Л.: 1962.
6. Дойников Б.С. *Избранные труды по нейроморфологии и невропатологии*. М.: Медгиз; 1955.
7. Боголепов Н.Н. *Ультраструктура мозга при гипоксии*. М.: Медицина; 1979.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001.
9. Верещагин Н.В., Суслина З.А. *Современные представления о патогенетической гетерогенности ишемического инсульта*. Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера; 2005.
10. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken J, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998;351(9106):857-861. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07382-0
11. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Prac Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(2):315-330. doi: 10.1016/j.bpa.2005.10.011
12. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2009;75(5):329-332.
13. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med*. 2007;356(7):706-713. doi: 10.1056/NEJMr062668
14. Ng JL, Chan MT, Gelb AW. Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery. *Anesthesiology*. 2011;115(4):879-890. doi: 10.1097/ALN.0b013e31822e9499
15. Sharifpour M, Moore LE, Shanks AM, Didier TJ, Khetarpal S, Mashour GA. Incidence, predictors, and outcomes of perioperative stroke in noncarotid major vascular surgery. *Anesth Analg*. 2013;116(2):424-434. doi: 10.1213/ANE.0b013e31826a1a32
16. Vasivej T, Sathirapanya P, Kongkamol C. Incidence and Risk Factors of Perioperative Stroke in Noncardiac, and Nonaortic and Its Major Branches Surgery. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(5):1172-1176. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.051
17. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2009;103(1):41-46. doi: 10.1093/bja/aep291
18. Horacek R, Krnacova B, Prasko J, Latalova K. Delirium as a complication of the surgical intensive care. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2425-2434. doi: 10.2147/NDT.S115800
19. Усенко Л.В., Ейд Р.Ш., Криштафор А.А., Канюка Г.С., Куш И.П. *Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста*. Методические рекомендации. Днепрпетровск: Б.и.; 2008.
20. 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. doi: 10.1097/ALN.0b013e318195b569
21. 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. doi: 10.1213/01.ANE.0000220035.82989.79
22. Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, Selnes OA, McKhann GM. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol*. 2010;67(3):338-344. doi: 10.1002/ana.21899
23. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(25):1857-1863. doi: 10.1056/NEJM199612193352501
24. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, Marcantonio ER. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):643-649. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02762.x
25. Белевитин А.Б., Хубулава Г.Г., Сазонов А.Б., Шихвердиев Н.Н., Пелешко А.С., Марченко С.П., Юрченко Д.Л. Хирургическое заболевание грудной аорты. *Мед академ журнал*. 2010;10(3):45-52.
26. Бокерия Л.А., Аракелян В.С. *Хирургия аневризм грудного и торакоабдоминального отделов аорты: руководство для врачей*. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2010.
27. Светлова Н.Ю. Патопфизиология повреждения мозга при операциях с искусственным кровообращением. *Анестезиология и реаниматология*. 2006;3:24-27.
28. Бокерия Л.А., Камчатнов П.П., Ключников И.В., Алавердян А.Г., Гусев Е.И. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(3):90-94.
29. Ishibashi N, Iwata Y, Okamura T, Zurakowski D, Lidov HG, Jonas RA. Differential neuronal vulnerability varies according to specific cardiopulmonary bypass insult in a porcine survival model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(6):1408-1415. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.008
30. 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.
31. Цыган Н.В., Трашков А.П. Функциональное состояние головного мозга и возможности цитопroteкции на модели острой церебральной гипоксии: (эксперим. исследование). *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 2013;4:10-16.
32. Shaw PJ. *The neurological sequelae of cardiopulmonary bypass: the Newcastle experience*. Cardiac surgery and the brain. Ed. by Smith P.L., Taylor K.M. London: Edward Arnold; 1993.
33. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM, Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson W, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(1):4-34. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.015

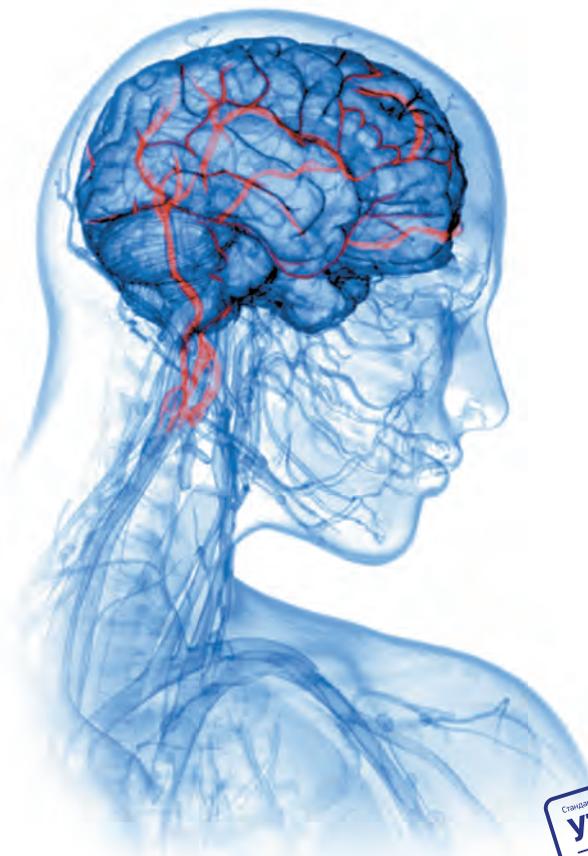


МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННО
СРЕДСТВО ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ КАПЕЛЬНО

Цитофлавин

ГАРМОНИЧНАЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ КОМПОЗИЦИЯ

- Уменьшает объем ишемического поражения и снижает смертность при инсульте
- Уменьшает уровень инвалидизации
- Вызывает быстрое и устойчивое улучшение качества жизни больных с ХНМК
- Производится в соответствии с европейскими стандартами качества



Стандарт специализированной медицинской помощи
УТВЕРЖДЕН
ПРИ ИНФАРКТЕ МОЗГА
№1740 от 29.12.12



СХЕМА ПРИЁМА ЦИТОФЛАВИНА

ПОКАЗАНИЯ	ПЕРИОД ЗАБОЛЕВАНИЯ	СХЕМА ПРИЁМА	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА
ОНМК	Острая фаза	10 мл 2 раза в сутки, в/в капельно на 200 мл 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	10 дней
	Ранний восстановительный период	10 мл 1 раз в сутки, в/в капельно на 200 мл 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	10 дней
Хроническая ишемия мозга	Декомпенсация	10 мл 2 раза в сутки, в/в капельно на 200 мл 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	10 дней
	Субкомпенсация	10 мл 1 раз в сутки, в/в капельно на 200 мл 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида	10 дней
	Поддерживающая терапия	2 таблетки 2 раза в день за 30 минут до еды. Не позднее 18 часов	25 дней