

## Факторы развития ранних послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии

Малева О. В., Соснина А. С., Учасова Е. Г., Иванов С. В., Трубникова О. А., Барбараш О. Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия

**Цель.** Определение связи между факторами периоперационного периода и показателями когнитивных функций у пациентов после операции коронарного шунтирования (КШ) в сочетании с односторонней каротидной эндартерэктомией (КЭЭ).

**Материал и методы.** Обследованы 56 мужчин в периоперационном периоде КШ в сочетании с односторонней КЭЭ, среднего возраста  $64,0 \pm 7,1$  лет. Оценка когнитивных функций выполнялась до и на 5-7 сут. после операции при помощи «Status PF». Расширенное психометрическое исследование включало оценку произвольного внимания (корректурная проба Бурдона — КП Бурдона), кратковременной памяти (тесты «Запоминание 10 чисел», «Запоминание 10 слов», и «Запоминание 10 слогов»), нейродинамику (время сложной зрительно-моторной реакции, уровень функциональной подвижности нервных процессов, работоспособность головного мозга, а также количество ошибок (КО) в этих заданиях и пропущенных положительных сигналов). Концентрацию нейрон-специфической енолазы (HCE) и белка S100 $\beta$  в сыворотке крови пациентов до операции, через 24 ч и на 5-7 сут. после операции КШ определяли с помощью иммуноферментного анализа.

**Результаты.** В раннем послеоперационном периоде увеличение времени реакции ( $p=0,031$ ) сопровождалось увеличением КО в данном тесте ( $p=0,042$ ), уменьшением количества запоминаемых чисел ( $p=0,022$ ). Через 24 ч и на 5-7 сут. после операции различий между периоперационным уровнем HCE не было ( $p_{1-2-3} > 0,05$ ). Через 24 ч после операции КШ уровень белка S100 $\beta$  повышался на 9,0% ( $p=0,001$ ), регрессия белка S100 $\beta$  к дооперационному уровню наблюдалась к 5-7 сут. после операции.

**Заключение.** Выявлена связь между фактором КШ и объемом внимания ( $r=-0,518$ ;  $p=0,031$ ), временем реакции уровня функцио-

нальной подвижности (УФП) ( $r=0,476$ ;  $p=0,041$ ), КО, совершенных при выполнении УФП ( $r=0,449$ ;  $p=0,032$ ). Выявлена корреляционная связь между фактором нейрехимических маркеров количеством переработанных знаков на 1-й мин КП Бурдона ( $r=-0,642$ ;  $p=0,014$ ), общим количеством переработанных знаков в КП Бурдона ( $r=-0,617$ ;  $p=0,017$ ). Комбинированный фактор периоперационного периода ассоциировался с временем реакции УФП ( $r=0,609$ ;  $p=0,041$ ), количеством переработанных знаков на 4-й мин ( $r=-0,490$ ;  $p=0,017$ ) и общим количеством переработанных знаков в КП Бурдона ( $r=-0,334$ ;  $p=0,006$ ).

**Ключевые слова:** стенозы прецеребральных артерий, сочетанная операция, коронарное шунтирование, каротидная эндартерэктомия, когнитивные функции, нейрехимические маркеры.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 22/12-2021

Рецензия получена 22/01-2022

Принята к публикации 28/03-2022



**Для цитирования:** Малева О. В., Соснина А. С., Учасова Е. Г., Иванов С. В., Трубникова О. А., Барбараш О. Л. Факторы развития ранних послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3166. doi:10.15829/1728-8800-2022-3166. EDN JLBYPQ

## Factors for early postoperative cognitive impairment in patients after coronary bypass surgery and carotid endarterectomy

Maleva O. V., Sosnina A. S., Uchasova E. G., Ivanov S. V., Trubnikova O. A., Barbarash O. L.  
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

**Aim.** To determine the relationship between perioperative factors and cognitive function in patients after coronary bypass grafting (CABG) in combination with unilateral carotid endarterectomy (CE).

**Material and methods.** We examined 56 men in the perioperative period with CABG combined with unilateral CE (mean age,  $64,0 \pm 7,1$

years). Cognitive assessment was performed before and 5-7 days after surgery with Status PF program. An advanced psychometric examination included an assessment of voluntary attention (Bourdon test), short-term memory (tests on memorizing 10 numbers, 10 words, and 10 syllables), neurodynamics (visual-motor reaction time, level of

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: maleva.o@mail.ru

Тел.: +7 (905) 900-18-56

[Малева О. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0001-7980-7488, Соснина А. С. — к.м.н., н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0001-8908-2070, Учасова Е. Г. — к.м.н., н.с. лаборатории исследований гомеостаза, ORCID: 0000-0003-4321-8977, Иванов С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-9070-5527, Трубникова О. А. — д.м.н., зав. лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0001-8260-8033, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

functional mobility of nervous processes, brain performance, as well as the number of errors in these tasks and missed positive signals). The concentration of neuron-specific enolase (NSE) and S100 $\beta$  protein in the blood serum of patients before surgery, 24 hours and 5-7 days after surgery was determined using enzyme immunoassay.

**Results.** In the early postoperative period, an increase in reaction time ( $p=0,031$ ) was accompanied by an increase in errors in this test ( $p=0,042$ ) and a decrease in the number of memorized numbers ( $p=0,022$ ). Twenty four hours and 5-7 days after surgery, there were no differences between the perioperative NSE level ( $p_{1,2-3}>0,05$ ). Twenty four hours after CABG surgery, the level of S100 $\beta$  protein increased by 9,0% ( $p=0,001$ ), while regression of S100 $\beta$  protein to the preoperative level was observed 5-7 days after operation.

**Conclusion.** A relationship was found between the CABG factor and the attention level ( $r=-0,518$ ;  $p=0,031$ ), functional mobility reaction time ( $r=0,476$ ;  $p=0,041$ ), and the number of errors ( $r=0,449$ ;  $p=0,032$ ). A correlation was found between the factor of neurochemical markers, the number of processed letters on the 1<sup>st</sup> minute of Bourdon test ( $r=-0,642$ ;  $p=0,014$ ), the total number of processed letters in Bourdon test ( $r=-0,617$ ;  $p=0,017$ ). The combined factor of perioperative period was associated with functional mobility reaction time ( $r=0,609$ ;  $p=0,041$ ), the number of processed letters at 4 min ( $r=-0,490$ ;  $p=0,017$ ), and the total number of processed letters in the Bourdon test ( $r=-0,334$ ;  $p=0,006$ ).

**Keywords:** precerebral artery stenoses, combined surgery, coronary bypass grafting, carotid endarterectomy, cognitive functions, neurochemical markers.

**Relationships and Activities:** none.

Maleva O. V.\* ORCID: 0000-0001-7980-7488, Sosnina A. S. ORCID: 0000-0001-8908-2070, Uchasova E. G. ORCID: 0000-0003-4321-8977, Ivanov S. V. ORCID: 0000-0002-9070-5527, Trubnikova O. A. ORCID: 0000-0001-8260-8033, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Corresponding author: maleva.o@mail.ru

**Received:** 22/12-2021

**Revision Received:** 22/01-2022

**Accepted:** 28/03-2022

**For citation:** Maleva O. V., Sosnina A. S., Uchasova E. G., Ivanov S. V., Trubnikova O. A., Barbarash O. L. Factors for early postoperative cognitive impairment in patients after coronary bypass surgery and carotid endarterectomy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3166. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3166. EDN JLBYPQ

ВПЗ – всего переработано знаков, ИК – искусственное кровообращение, КО – количество ошибок, КП Бурдона – корректурная проба Бурдона, КШ – коронарное шунтирование, КЭЭ – каротидная эндартерэктомия, НСЕ – нейрон-специфическая енолаза, ОБ – объем внимания, ППС – пропущено положительных сигналов, РГМ – работоспособность головного мозга, СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция, СЭ – средняя экспозиция, УФП – уровень функциональной подвижности.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- В последние годы увеличивается доля пациентов с сочетанием атеросклероза коронарных и прецеребральных артерий, нуждающихся в реваскуляризации обоих сосудистых бассейнов. Частота ранней послеоперационной когнитивной дисфункции и ассоциированные с ней факторы у пациентов, перенесших сочетанную операцию в объеме коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии малоизучены.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Фактор коронарного шунтирования и нейрохимические маркеры связаны с когнитивными функциями в раннем послеоперационном периоде. Фактор каротидной эндартерэктомии не исключает усиление эффекта реперфузии и, как следствие, снижение когнитивных функций.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- In recent years, the proportion of patients with a combination of atherosclerosis of the coronary and precerebral arteries in need of revascularization of both vascular systems has increased. The incidence of early postoperative cognitive dysfunction and related factors in patients undergoing coronary bypass grafting in combination with carotid endarterectomy are poorly understood.

#### What might this study add?

- CABG factor and neurochemical markers are associated with cognitive function in the early postoperative period. The factor of carotid endarterectomy does not rule out an increase in reperfusion effect and, as a result, a decrease in cognitive functions.

## Введение

Известно, что коронарное шунтирование (КШ) ассоциируется с развитием послеоперационной когнитивной дисфункции. Это состояние плохо выявляется, характеризуется прогрессирующим, необратимым течением. При этом показано, что изолированная каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) положительно влияет на когнитивные функции [1, 2]. Медико-социальная значимость послеоперационной когнитивной дисфункции определя-

ет необходимость поиска способов ее диагностики и профилактики. Влияние сочетанной операции в объеме КШ и КЭЭ на когнитивные функции в послеоперационном периоде изучено недостаточно.

Одним из перспективных направлений диагностики повреждения головного мозга является оценка нейрохимических маркеров его субклинического повреждения [3]. Известно, что белок S100 $\beta$  преимущественно продуцируется астроцита-

Таблица 1

## Клинический “портрет” пациентов (n=56)

Показатель	Значение
Возраст (лет) (M±SD)	64,0±7,1
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ) (M±SD)	28,0±4,1
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (87,5%)
Фракция выброса левого желудочка, % (M±SD)	58,9±10,2
Стеноз BCA, NASCET % (сторона КЭЭ) (M±SD)	78,0±18,3
Пиковая скорость кровотока BCA, см/с (сторона КЭЭ) Ме [Q25; Q75]	226 [110; 436]
Индекс коморбидности (M±SD)	6,5±1,7
MMSE, баллы (M±SD)	26,4±1,8
FAB, баллы (M±SD)	15,7±1,7

Примечание: BCA — внутренняя сонная артерия, NASCET — North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, MMSE — Mini-Mental State Examination, FAB — Frontal Assessment Battery.

ми, а повышенный его уровень в периферической крови свидетельствует об активации астроцитов при гипоксии, хронической и острой. В некоторых исследованиях при выполнении изолированной КЭЭ и КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) была показана высокая прогностическая значимость повышенного уровня белка S100β в отношении неврологических осложнений первого и второго типов [4, 5]. Другой маркер повреждения головного мозга — нейрон-специфическая енолаза (НСЕ), для которой ранее была показана связь со степенью повреждения нейронов и гематоэнцефалического барьера при кардиохирургических операциях [6, 7].

Известно, что в некоторых клинических ситуациях, например, при симптомном течении ишемической болезни сердца и атеросклероза прецеребральных артерий, проведение сочетанной операции КЭЭ и КШ является единственным подходом, направленным на снижение риска периоперационных сердечно-сосудистых событий. Однако не все кардиохирурги поддерживают одновременное проведение этих двух операций, т.к. считают его агрессивным, прежде всего, для головного мозга. Исследование когнитивных функций и определение нейробиохимических маркеров повреждения головного мозга могло бы способствовать выявлению клинически важных факторов агрессии периоперационного периода.

С учетом этого, целью исследования стало определение связи между факторами периоперационного периода и показателями когнитивных функций у пациентов после операции КШ в сочетании с односторонней КЭЭ.

## Материал и методы

Дизайн исследования одобрен Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Критерии включения в исследование: планируемая симультанная операция, включающая прямую реваскуляризацию миокарда и одностороннюю (симптом-зависимую, при наличии

в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, или гемодинамически значимую, при асимптомном течении прецеребрального атеросклероза) КЭЭ, подписанное информированное согласие на исследование. Критериями не включения были: сочетание КШ с коррекцией патологии клапанов сердца, гемодинамически значимый или симптомный стеноз прецеребральных артерий с контралатеральной стороны вмешательства. Критерием исключения на любом из этапов исследования служил отказ пациента от продолжения участия.

В исследование включено 56 пациентов-мужчин с мультифокальным атеросклерозом прецеребральных и коронарных артерий из стационарных отделений НИИ КПССЗ, среднего возраста 64,0±7,1 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Среди пациентов 13 (23,2%) имели симптомное проявление прецеребрального атеросклероза. Асимптомный стеноз прецеребральных артерий имели 43 (76,8%) пациента. Пациенты принимали базовую медикаментозную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и периферическим атеросклерозом.

Для исключения деменции пациентам проводили оценку по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) и Frontal Assessment Battery (FAB). Расширенное психометрическое тестирование состояло из оценки произвольного внимания (корректирующая проба Бурдона — КП Бурдона), а именно, вработываемость и истощаемость внимания, оцениваемые по количеству просмотренных знаков на 1-й и 4-й мин теста. Кратковременная память оценивалась по тестам “Запоминание 10 чисел”, “Запоминание 10 слов”, и “Запоминание 10 слогов”. Показатели нейродинамики включали: время сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), уровень функциональной подвижности нервных процессов (УФП), работоспособность головного мозга (РГМ), а также количество ошибок (КО) в этих заданиях и пропущенных положительных сигналов (ППС) при выполнении теста УФП и РГМ. Оценка когнитивных функций выполнялась за 24-48 ч до операции и спустя 5-7 сут. после операции при помощи “Status PF”.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 2

## Интраоперационные клинические показатели (n=56)

Показатель	Значение
Время пережатия сонной артерии (мин) (M±SD)	25,0±5,4
Длительность ИК (мин) (M±SD)	80,7±24,8
Длительность пережатия аорты (мин) (M±SD)	51,6±15,7
Температура перфузии (° C) (M±SD)	35,5±0,4
Перфузионное артериальное давление (мм рт.ст.) (M±SD)	66,2±9,3
Количество дистальных шунтов (M±SD)	2,5±0,6
EuroSCORE (%) Me [Q25; Q75]	3,7 [1,4; 8,9]

Примечание: EuroSCORE – European System for Cardiac Operative Risk Evaluation.

Оперативное вмешательство в виде изолированного КШ и симультанной операции в объеме односторонней КЭЭ было определено мультидисциплинарной командой с учетом клинических рекомендаций для пациентов с гемодинамически значимым сочетанным атеросклерозом прецеребральных и коронарных артерий.

Симультанная операция выполнялась следующей методикой: первым этапом проводилась КЭЭ, вторым этапом выполнялось КШ в условиях ИК.

Интраоперационные параметры соответствовали средним показателям учреждения, которые в последующем были включены в факторный анализ (таблица 2).

В раннем послеоперационном периоде выявлялись ожидаемые клинические осложнения после кардиохирургической операции в условиях ИК, структура которых представлена в таблице 3. У двух пациентов зарегистрировано избыточное поступление отделяемого из операционной области по дренажам в 1-е сут. послеоперационного периода, что потребовало ревизии. Послеоперационная пневмония застойного характера развилась у 4 пациентов, пароксизм фибрилляции предсердий — у 10 человек, с медикаментозной кардиоверсией, гидроторакс или гидроперикард, не требующие инвазивного вмешательства — у 32 пациентов. У большинства пациентов выявлялась послеоперационная анемия легкой и средней степени тяжести, которая не требовала кровезамещения.

Концентрацию HCE (референсное значение 0-16,3 нг/мл) и белка S100β (референсное значение 54,0±15,6 нг/л) в сыворотке крови пациентов до операции, через 24 ч и на 7 сут. после операции определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы “Fujirebio” (Бельгия). Образцы крови из периферической вены забирались в пробирки с активатором свертывания, подвергались центрифугированию 15 мин при 3000 об./мин. Сыворотка аликвотировалась и замораживалась при температуре -70° C до анализа.

Оценивались интраоперационные факторы, доказавшие свое влияние на когнитивные функции в послеоперационном периоде: время ИК и пережатия аорты, средняя температура перфузии и артериальное давление, длительность пережатия сонных артерий, количество шунтов, а также процент возможного риска периоперационных осложнений (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation — EuroSCORE). Оценка нейронспецифических белков обусловлена возможностью выявления скрытого, субклинического повреждения головного мозга.

Таблица 3

## Структура клинических осложнений раннего послеоперационного периода (n=56)

Показатель	Значение, n (%)
Кровотечение/рестернотомия	2 (3,5)
Пневмония	4 (7,1)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	10 (17,8)
Гидроторакс/гидроперикард	32 (57)
Анемия	50 (89)

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистического пакета “Statistica 10.0”, “IBM SPSS 26”. Для показателей с нормальным распределением данные представлены в виде среднего (Mean) ± стандартного отклонения (SD); нейropsychологические показатели, распределение которых отклонялось от нормального (одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова), представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Учитывая значения, отклоняющиеся от нормального распределения нейropsychологических и нейрхимических показателей, для установления различий между пред- и послеоперационными показателями в исследуемой группе использовали непараметрический критерий знаковых рангов Уилкоксона (критерий Вилкоксона), для сравнения зависимых групп по количественному признаку применяли критерий Фридмана. При попарном сравнении использовали критерий Тьюки. Корреляционный анализ выполняли с использованием непараметрического критерия Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Факторный анализ включал анализ главных компонент в программе “IBM SPSS 26”. Методом анализа главных компонент отобраны ведущие факторы периоперационного периода. Вклад каждого фактора и общий накопленный вклад факторов в суммарную дисперсию соответствовал существенной доле периоперационных показателей, объясняемых значениями отобранных компонент. Для дальнейшего анализа использовались факторы, чьи собственные значения превышают единицу (формальные критерии). С целью получения структуры, которой соответствует большое значение нагрузки каждой переменной только по одному фактору и малое по всем остальным факторам, использовался вариант вращения факторов “Варимакс”. Степень применимости факторного анализа к данной выборке рас-

Таблица 4

Динамика показателей когнитивных функций  
в периоперационном периоде сочетанной операции КШ и КЭЭ (n=56)

Показатель	До операции Me [Q25; Q75]	После операции Me [Q25; Q75]	p
СЗМР СЭ, мс	654,5 [514; 1077]	618 [455; 1077]	0,031
СЗМР КО, количество	2 [0; 19]	2 [0; 12]	0,042
УФП ВВЗ, мс	84,5 [67; 162]	82 [60; 266]	>0,05
УФП СЭ, мс	500,5 [381; 632]	498 [374; 588]	>0,05
УФП КО, количество	26 [9; 70]	25 [7; 45]	>0,05
УФП ППС, количество	16,5 [8; 40]	17 [0; 49]	>0,05
ОВ, количество	5 [1; 11]	5 [2; 10]	>0,05
КП Бурдона, 1 мин, количество	67 [16; 129]	66 [19; 110]	>0,05
КП Бурдона, 4 мин, количество	77 [36; 159]	76 [43; 148]	>0,05
КП Бурдона, ВПЗ, мс	297 [127; 559]	297 [137; 542]	>0,05
КП Бурдона, ВСО, количество	7 [1; 23]	7 [1; 28]	>0,05
КВ, количество	31,6 [10,3; 89,8]	30,8 [12; 86,5]	>0,05
РГМ СЭ, мс	462 [350; 608]	479 [378; 554]	>0,05
РГМ КО, количество	105 [42; 161]	101 [16; 164]	>0,05
РГМ ППС, количество	59 [2; 200]	51 [6; 196]	>0,05
Запоминание 10 чисел, количество	4 [2; 8]	4 [2; 7]	0,022
Запоминание 10 бессмысленных слогов, количество	3 [0; 6]	3 [0; 5]	>0,05
Запоминание 10 слов, количество	4 [1; 7]	4 [2; 7]	>0,05

Примечание: ВСО — всего совершено ошибок, КВ — коэффициент внимания, ВВЗ — время выполнения задания.

НСЕ, нг/мл

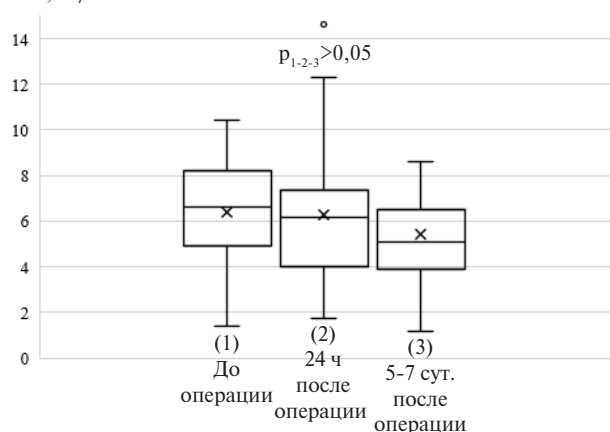


Рис. 1 Динамика НСЕ (нг/мл) в периоперационном периоде сочетанной операции КШ и КЭЭ (n=56).

S 100β, нг/мл

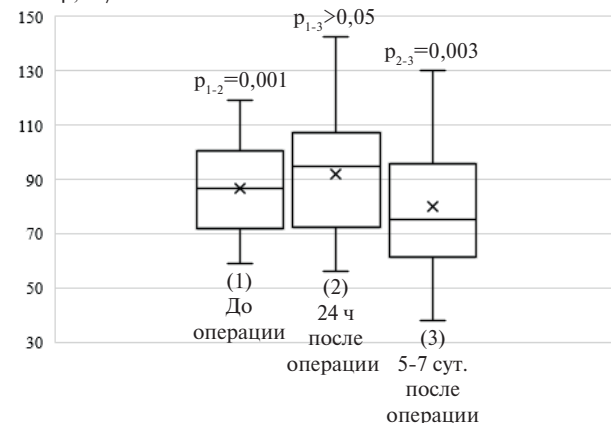


Рис. 2 Динамика белка S100β (нг/мл) в периоперационном периоде сочетанной операции КШ и КЭЭ (n=56).

считан с помощью критерия адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина.

## Результаты

Проведена сравнительная оценка исходных показателей когнитивных функций с ранним послеоперационным периодом (таблица 4). Выявлено увеличение скорости СЗМР ( $p=0,031$ ), что сопровождалось увеличением КО в данном тесте ( $p=0,042$ ). Кроме того, выявлено снижение количества запоминаемых чисел ( $p=0,022$ ).

Проведено сравнение нейрохимических показателей в дооперационном и в раннем послеопе-

рационном периоде. Выявлено, что исходный уровень НСЕ соответствовал диапазону референсных значений  $6,2 \pm 2,3$  нг/мл. Через 24 ч и через 5-7 сут. после операции различий в уровне НСЕ не было ( $p_{1-2-3} > 0,05$ ) (рисунок 1).

Выявлено, что исходный уровень белка S100β в сыворотке крови был выше референсных показателей —  $86,3 \pm 22,3$  нг/мл. Через 24 ч после операции отмечалось повышение концентрации белка S100β на 9,0% ( $p=0,001$ ), возвращение его уровня к дооперационным значениям наблюдалась к 5-7 сут. послеоперационного периода (рисунок 2).

Таблица 5

Характеристики отобранных факторов  
периоперационного периода при сочетанной  
операции КШ и КЭЭ (n=56)

Номер фактора	Собственные значения	Удельный вклад в дисперсию, %	
		Каждого фактора	Накопленный
1	2,6	21,7	21,7
2	1,8	15,0	36,8
3	1,6	13,9	50,7

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде, через 24 ч после операции, повышалась концентрация нейрехимического маркера повреждения головного мозга — белка S100β. На 5-7 сут. после операции ухудшались показатели кратковременной памяти, согласно тесту “Запоминание 10 чисел” и СЗМР.

С учетом того, что наиболее значимыми факторами являются периоперационные показатели, описанные ранее, а также нейрехимические маркеры, методом анализа главных компонент отобраны три ведущих фактора периоперационного периода. Вклад каждого фактора в суммарную дисперсию показателей периоперационных показателей составил 21,7, 15,0 и 13,9%, соответственно. Общий накопленный вклад факторов в суммарную дисперсию составил 50,7%. Исходя из этого, можно сделать вывод о существенной доле периоперационных показателей, объясняемых значениями отобранных факторов (таблица 5).

Таблица 6

Матрица факторных нагрузок для  
периоперационных показателей (n=56)

Показатель	Факторы		
	1	2	3
Длительность ИК	0,935	-0,110	0,235
Длительность пережатия аорты	0,951	-0,013	0,234
Количество шунтов	0,861	-0,023	-0,055
Уровень НСЕ (нг/мл) исходно	-0,028	0,772	-0,590
Уровень НСЕ (нг/мл) через 24 ч	0,050	0,762	-0,497
Уровень НСЕ (нг/мл) через 5-7 сут.	-0,185	0,512	-0,215
Уровень S100β (нг/мл) исходно	0,095	-0,073	0,790
Уровень S100β (нг/мл) через 24 ч	0,001	0,533	0,610
Уровень S100β (нг/мл) через 5-7 сут.	-0,031	0,783	0,580
EuroSCORE, %	-0,142	-0,095	0,409

Факторная нагрузка для каждой из исследуемых переменных (учитывались величины изменений показателей), позволяющая оценить корреляцию с отобранными факторами, представлена в виде матрицы (наибольшие значения факторной нагрузки выделены курсивом) (таблица 6).

Первый фактор условно обозначен, как фактор “Коронарного шунтирования”, т.к. состоял из числа дистальных анастомозов (шунтов), длительности ИК и пережатия аорты. Второй фактор состоял из нейрехимических показателей — НСЕ и белка S100β, обозначенный как “Нейрехимический фактор”. Третий компонент включал такой параметр, как риск периоперационных осложнений и уровни белка S100β

Таблица 7

Корреляционный анализ показателей взаимосвязи факторов периоперационного периода  
и когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде (n=56)

Показатели когнитивных функций	Факторы периоперационного периода					
	“Коронарного шунтирования”		“Нейрехимический”		“Комбинированный”	
	*r	p	*r	p	*r	p
СЗМР СЭ	-0,111	0,272	-0,027	0,791	0,135	0,184
СЗМР КО	0,770	0,030	-0,017	0,864	-0,037	0,718
УФП ВВЗ	0,047	0,625	0,004	0,970	0,032	0,755
УФП СЭ	0,476	0,040	0,015	0,881	0,609	0,041
УФП КО	0,449	0,030	0,062	0,547	-0,047	0,648
УФП ППС	-0,131	0,204	-0,060	0,563	0,076	0,461
ОВ	-0,518	0,031	0,102	0,319	0,005	0,964
КП Бурдона 1 минута	-0,010	0,937	-0,642	0,001	-0,538	0,050
КП Бурдона 4 минута	-0,003	0,978	-0,132	0,286	-0,490	0,017
КП Бурдона ВПЗ	-0,061	0,627	-0,617	0,010	-0,334	0,006
КП Бурдона ВСО	0,157	0,203	0,007	0,954	-0,107	0,387
РГМ СЭ	0,037	0,763	0,057	0,639	0,142	0,241
РГМ КО	-0,010	0,933	0,141	0,243	-0,240	0,845
РГМ ППС	-0,040	0,745	-0,178	0,141	-0,048	0,692
Запоминание 10 чисел	-0,125	0,227	0,068	0,514	-0,123	0,234
Запоминание 10 бессмысленных слогов	-0,109	0,421	0,041	0,412	-0,012	0,752
Запоминание 10 слов	-0,007	0,950	-0,039	0,707	-0,011	0,913

Примечание: \*r — коэффициент корреляции Спирмена; ВСО — всего совершено ошибок, ВВЗ — время выполнения задания.

в периоперационном периоде, в связи с чем получил название “Комбинированный фактор”. Исходя из значения меры выборочной адекватности Кайзера-Мейера-Олкина, составляющей 0,618, была установлена удовлетворительная адекватность применения факторного анализа к исследуемой выборке. При оценке распределения переменных с помощью критерия сферичности Бартлетта уровень значимости составил  $p < 0,001$ , что свидетельствовало о приемлемости проведения факторного анализа.

Результаты корреляционного анализа связи выявленных факторов с показателями когнитивных функций в послеоперационном периоде представлены в таблице 7. Установлена статистически значимая обратная корреляционная связь между фактором КШ и объемом внимания (ОВ) ( $r = -0,518$ ;  $p = 0,031$ ). Кроме того, фактор КШ ассоциировался с временем реакции УФП ( $r = 0,476$ ;  $p = 0,041$ ), КО, совершенных при выполнении этого задания ( $r = 0,449$ ;  $p = 0,030$ ).

Выявлена корреляционная связь между фактором нейрохимических маркеров и количеством переработанных знаков на 1 мин КП Бурдона ( $r = -0,642$ ;  $p = 0,010$ ), общим количеством (всего) переработанных знаков (ВПЗ) в КП Бурдона ( $r = -0,617$ ;  $p = 0,010$ ). Комбинированный фактор периоперационного периода ассоциировался с временем реакции УФП ( $r = 0,609$ ;  $p = 0,041$ ), количеством переработанных знаков на 4-ой мин КП Бурдона ( $r = -0,490$ ;  $p = 0,017$ ), общим количеством ВПЗ в КП Бурдона ( $r = -0,334$ ;  $p = 0,006$ ).

Таким образом, периоперационные факторы КШ ассоциируются с ухудшением внимания и нейродинамики в раннем послеоперационном периоде.

## Обсуждение

Отсутствие значимой динамики во всех доменах когнитивных функций раннего послеоперационного периода объясняется исходными показателями когнитивных функций, соответствующими умеренным когнитивным расстройствам, согласно среднему баллу MMSE, а также гетерогенностью исследуемой группы пациентов. Однако даже ухудшение в двух доменах когнитивного статуса свидетельствует об ухудшении когнитивных функций после сочетанной операции.

Основным источником белка S100 $\beta$  являются астроциты. В некоторых исследованиях отмечена связь повышенного уровня белка S100 $\beta$ , НСЕ и ранней послеоперационной когнитивной дисфункцией у пациентов после кардиохирургических операций [8, 9] и при выполнении изолированной КЭЭ [3, 4]. Повышение уровня белка S100 $\beta$  в раннем послеоперационном периоде, вероятнее всего, также обусловлено синдромом церебральной реперфузии, который имел сочетанный генез на фоне ИК и восстановление церебрального кровотока после КЭЭ.

Иные данные получены по НСЕ. НСЕ представляет собой гликолитический нейронспецифический изофермент енолазы. Повышенный уровень НСЕ является признаком ишемического повреждения нейронов головного мозга. В настоящем исследовании повышения уровня данного маркера в раннем послеоперационном периоде не выявлено, следовательно, можно предположить, что интраоперационное воздействие на гематоэнцефалический барьер — обратимое явление и нейроны не испытывали значимой ишемии при выполнении двух операций. В пользу этой теории свидетельствуют и другие исследования, где не подтвержден факт повышения этого маркера после КЭЭ. В исследовании при сравнении изолированной КЭЭ и стентирования сонных артерий повышение НСЕ не наблюдалось в течение 24 ч после КЭЭ, тогда как значимое нарастание отмечено через 48 ч после операции, что сами авторы объясняют феноменом реперфузии [7, 10].

Белок S100 $\beta$  оказался более информативным нейрохимическим маркером повреждения головного мозга по сравнению с НСЕ, благодаря более высокой чувствительности глии к гипоксии, генерализованному высвобождению, тогда как НСЕ в данном исследовании не оказался диагностически значимым.

Наиболее значимые факторы периоперационного периода и маркеры повреждения головного мозга связаны с когнитивными функциями в раннем послеоперационном периоде. Выявлено, что выраженность факторов КШ и комбинированного фактора ассоциировалось с худшими показателями внимания и памяти, тогда как фактор нейрохимии ассоциировался только с ухудшением внимания в раннем послеоперационном периоде. С другой стороны, не подтвердивший в факторном анализе свою значимость компонент КЭЭ — длительность пережатия сонных артерий, не исключает усиление эффекта реперфузии и, как следствие, снижение когнитивных функций, что требует продолжения исследований в этом направлении.

## Заключение

Таким образом, периоперационные факторы при сочетанной операции в объеме КШ и КЭЭ связаны с показателями когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде, что необходимо учитывать при выполнении такой операции с целью обеспечения профилактики вторичных сердечно-сосудистых осложнений; это, в свою очередь, позволит снизить степень когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Huang P, He XY, Xu M. Effects of Carotid Artery Stent and Carotid Endarterectomy on Cognitive Function in Patients with Carotid Stenosis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6634537 doi:10.1155/2020/6634537.
2. Whooley JL, David BC, Woo HH, et al. Carotid Revascularization and Its Effect on Cognitive Function: A Prospective Nonrandomized Multicenter Clinical Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5):104702. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104702.
3. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(9):681-9. doi:10.1097/EJA.0000000000000450.
4. Alserr AH, Elwan H, Antonopoulos CN, et al. Using serum s100- $\beta$  protein as a biomarker for comparing silent brain injury in carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Int Angiol.* 2019;38(2):136-42. doi:10.23736/S0392-9590.19.04079-3.
5. Yuan SM. Biomarkers of cerebral injury in cardiac surgery. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(7):638-45. doi:10.5152/akd.2014.5321.
6. Hżeci M, Hżeczka J, Przywara S, et al. Effect of carotid endarterectomy on brain damage markers. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(3):352-9. doi:10.1111/ane.12607.
7. Brightwell RE, Sherwood RA, Athanasiou T, et al. The neurological morbidity of carotid revascularisation: using markers of cellular brain injury to compare CEA and CAS. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(5):552-60. doi:10.1016/j.ejvs.2007.06.016.
8. Zheng L, Fan QM, Wei ZY. Serum S-100 $\beta$  and NSE levels after off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:70. doi:10.1186/s12872-015-0050-0.
9. Gailiusas M, Andrejaitienė J, Širvinskis E, et al. Association between serum biomarkers and postoperative delirium after cardiac surgery. *Acta Med Litu.* 2019;26(1):8-10. doi:10.6001/actamedica.v26i1.3949.
10. Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, et al. Postoperative cerebral white matter damage associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(5-6):358-67. doi:10.1159/000343505.