

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний»**

На правах рукописи

**Темникова Татьяна Борисовна**

**ЭФФЕКТЫ КОГНИТИВНОГО ТРЕНИНГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
МЕТОДА ДВОЙНЫХ ЗАДАЧ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАННЕЙ  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

**3.1.20. Кардиология**

**Диссертация**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

Трубникова Ольга Александровна

**Кемерово – 2024**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	14
1.1 Эпидемиологические аспекты ишемической болезни сердца.....	14
1.2 Коронарное шунтирование – «золотой стандарт» хирургического лечения многососудистого поражения коронарных артерий.....	16
1.3 Современные представления о послеоперационной когнитивной дисфункции.....	19
1.4 Перспективы применения когнитивной реабилитации у пациентов после кардиохирургического вмешательства.....	24
1.5 Применение компьютеризированного когнитивного тренинга – новая стратегия восстановления и поддержания когнитивного функционирования.....	28
1.6 Когнитивный тренинг с использованием метода двойной задачи – многообещающий способ когнитивной реабилитации в кардиохирургии.....	32
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	38
2.1 Общая клиническая характеристика пациентов. Дизайн исследования.....	38
2.2 Методы исследования.....	60
2.2.1 Общеклиническое обследование.....	60
2.2.2 Лабораторные методы.....	61
2.2.3 Инструментальные методы.....	62
2.2.4 Нейрофизиологические методы.....	64
2.2.4.1 Психометрическое тестирование.....	64
2.2.4.2 Электроэнцефалография.....	68
2.2.5 Опросник по самооценке состояния здоровья.....	68
2.2.6 Оценка состояния психоэмоционального статуса.....	69
2.2.7 Статистические методы.....	70

<b>ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>72</b>
3.1 Клинико-anamнестические и нейрофизиологические показатели, маркеры нейроваскулярной единицы у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов.....	72
3.1.1 Клинико-anamнестические характеристики и осложнения раннего послеоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов.....	72
3.1.2 Показатели когнитивных функций у пациентов при коронарном шунтировании в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов .....	76
3.1.3 Показатели нейроваскулярной единицы у пациентов при проведении коронарного шунтирования в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов.....	84
3.1.4 Электроэнцефалографические показатели у пациентов при коронарном шунтировании в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов.....	87
3.1.5 Клинико-anamнестические и нейрофизиологические показатели, маркеры нейроваскулярной единицы при различных когнитивных исходах у пациентов, перенесших коронарное шунтирование при применении когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов.....	89
3.2 Клинико-anamнестические, нейрофизиологические показатели, маркеры нейроваскулярной единицы у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией простой зрительно-моторного и когнитивных компонентов.....	103

3.2.1 Клинико-anamнестические характеристики и осложнения раннего послеоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов.....	103
3.2.2 Показатели когнитивных функций у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов.....	107
3.2.3 Показатели нейроваскулярной единицы у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов.....	114
3.2.4 Электроэнцефалографические показатели у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов.....	117
3.2.5 Клинико-anamнестические, нейрофизиологические показатели и маркеры нейроваскулярной единицы при различных когнитивных исходах, у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов.....	119
3.3. Прогностические модели классификации когнитивных исходов у пациентов при коронарном шунтировании при применении различных вариантов когнитивного тренинга методом двойных задач.....	129
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	150
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	158
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	160
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	162
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	165

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции по смертности и инвалидизации среди прочих болезней системы кровообращения, как в Российской Федерации, так и за рубежом [9]. Несмотря на современные успехи в области медикаментозной терапии ИБС, зачастую не удается достичь необходимо эффекта, что является основанием для применения хирургической реваскуляризации миокарда – коронарного шунтирования (КШ), которое по-прежнему является ведущим методом хирургического лечения ИБС [34, 36]. Данный метод хирургического лечения доказал свои преимущества перед чрескожным коронарным вмешательством с позиции улучшения качества жизни пациентов [139, 172]. Остается высоким количество вмешательств, выполняемых в условиях искусственного кровообращения (ИК), использование которого ассоциировано с развитием синдрома системного воспалительного ответа, гипоперфузией и эмболизацией органов [83]. Среди прочих осложнений КШ в условиях ИК наибольшая частота наблюдается в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции – от 30 до 80 % [52, 83]. Развитие в раннем периоде КШ данного осложнения сопряжено с длительной реабилитацией после операции, развитием отдаленных когнитивных нарушений, низкой приверженностью к лечению, депрессией, низким качеством жизни и неблагоприятным прогнозом [44, 52, 177]. В настоящее время не вызывает сомнений высокая значимость проведения реабилитационных мероприятий после проведения кардиохирургических вмешательств [4, 33]. Однако, несмотря на высокую частоту развития ПОКД после КШ в условиях ИК, а также несомненную медико-социальную значимость, в современных рекомендациях по ведению данной категории пациентов отсутствуют четкие указания на необходимость профилактики развития ПОКД и восстановления когнитивных функций пациентов [4,33]. Важным условием, с позиции сохранения когнитивных функций пациентов, является проведение реабилитационных мероприятий в ранние сроки, начиная с первых дней после КШ.

В настоящее время недостаточно доказательств в отношении эффективности профилактики когнитивного снижения после КШ с помощью фармакологических и хирургических подходов. Исследователями постоянно проводится поиск новых подходов и способов профилактики и восстановления когнитивных функций после кардиохирургических вмешательств. Одним из перспективных подходов когнитивной реабилитации после кардиохирургических вмешательств является применение компьютеризированного когнитивного тренинга (ККТ). В ряде исследований продемонстрировано их благотворное влияние у пожилых людей, а также при ряде заболеваний [76, 86, 92, 110, 138, 167]. В настоящее время активно развивается концепция нейропластичности, которая обеспечивает адаптацию, способствует укреплению и созданию новых нейронных связей в ответ на стимулы [183].

Применение метода двойных задач в ККТ рассматривается как многообещающий подход с позиции высокого восстановительного потенциала [130, 142, 193]. Можно предположить, что применение ККТ методом двойных задач в раннем послеоперационном периоде КШ будет способствовать активации нейропластичности, тем самым осуществляя благотворное влияние на когнитивные функции пациентов, снижая степень выраженности данных нарушений и частоту развития ранней ПОКД. Однако в настоящее время не сформирована методология подобных тренингов, недостаточно сведений об эффективности ККТ у пациентов с ИБС, перенесших кардиохирургическое вмешательство, а также остается неясным, какие комбинации задач ККТ обладают большим восстановительным потенциалом с позиции сохранения когнитивных функций.

Таким образом, изучение эффективности ККТ методом двойных задач у пациентов со стабильной формой ИБС при проведении КШ в отношении снижения риска развития ПОКД, установление предикторов успешности позволит оптимизировать подходы к профилактике данного осложнения.

## Степень научной разработанности темы исследования

Существенный вклад в изучении проблемы ПОКД у кардиохирургических пациентов внесли отечественные и зарубежные ученые: Барбараш О. Л. и Тарасова И. В., Bhamidipati D., а также Indja B., исследования которых позволили установить высокую частоту развития ПОКД и идентифицировать предикторы данного осложнения [82, 83, 156]. В исследованиях Трубниковой О. А., Greaves D., Fujii Y., и Yuan S. M. установлена значимость исходного состояния когнитивного статуса, уровня образования, отягощенного преморбидного фона, длительности ИК, выраженности СВО и действия анестезии в развитие ранней ПОКД у кардиохирургических пациентов [44, 129, 149, 177, 211].

В работах J. Liang, A. Lampit, N.T.M. Hill, H. Zhang, S. Ge изучалось влияние ККТ на состояние когнитивного статуса как у здоровых пожилых лиц, так и с наличием умеренных когнитивных расстройств (УКР) [89, 93, 105, 147, 188]. В исследовании Z. J. Kua установлено позитивное влияние ККТ на пациентов с ХСН [146]. В исследованиях О.М. Ереминой и М.М. Петровой, J. Ajtahed, а также D. Greaves, показано улучшение когнитивных показателей на фоне применения ККТ у пациентов при выполнении КШ [83, 119, 191]. Отечественные и зарубежные исследователи: Л.А. Жаворонкова, D. Commandeur, N.A. Sobol, D.A. Wajda внесли существенный вклад в разработку методологии применения когнитивного тренинга (КТ) на основе метода двойных задач [28, 97, 103, 143]. В настоящее время остаются неясными механизмы, лежащие в основе наблюдаемых эффектов ККТ, малочисленны исследования в отношении изучения эффективности применения ККТ у пациентов после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК, а также отсутствуют исследования, посвященные изучению эффективности применения ККТ с использованием метода двойных задач в восстановлении когнитивных функций у пациентов при выполнении кардиохирургических вмешательств, в том числе КШ.

### **Цель исследования**

Оценить эффективность послеоперационного когнитивного тренинга с использованием различных комбинаций двойных задач у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца, перенесших коронарное шунтирование, в снижении частоты развития и степени выраженности ранней послеоперационной когнитивной дисфункций.

### **Задачи исследования**

1. Оценить динамику показателей когнитивного статуса, маркеров повреждения головного мозга (белка S100 $\beta$ , нейронспецифическая енолаза) и его нейропластичности (нейротрофический фактор мозга), а также изменения электроэнцефалографических показателей у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию в зависимости от применения когнитивного тренинга с различными комбинациями двойных задач.

2. Провести анализ успешности различных вариантов когнитивного тренинга методом двойных задач у пациентов, перенесших коронарное шунтирование с учетом клиничко-anamnestических, нейрофизиологических и гуморальных показателей.

3. Построить модели вероятности развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию в условиях искусственного кровообращения на фоне проведения различных вариантов когнитивного тренинга методом двойных задач.

### **Научная новизна исследования**

Впервые оценено влияние когнитивного тренинга с различными вариантами комбинаций двойных задач на показатели когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде у пациентов при выполнении коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Доказано, что прохождение послеоперационного когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов снижает частоту развития ранней

послеоперационной когнитивной дисфункции (на 11-12-е сутки после операции) на 19 %, оптимизируя показатели нейродинамики и кратковременной памяти. Прохождение когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов снижает частоту развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции ПОКД на 6 %, при этом наблюдается оптимизация показателей нейродинамики и внимания.

Впервые установлено, что на фоне прохождения послеоперационного когнитивного тренинга у пациентов при коронарном шунтировании наблюдается снижение концентраций белка S100 $\beta$  в периферической крови и при прохождении когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов дополнительно повышение BDNF.

Впервые установлено, что наличие у пациентов высшего образования, меньшей длительности ИК, а также высоких предоперационных показателей альфа-2 ритма по данным электроэнцефалографии определяет успешность когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов. Отсутствие у пациентов стенозов внутренних сонных артерий, меньшая длительности ИК определяет успешность когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов.

Впервые разработаны модели вероятности развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию на фоне проведения различных вариантов когнитивного тренинга, включающие показатели социального статуса (уровень образования), предоперационные клинические (наличие или отсутствие стенозов внутренних сонных артерий, показатели когнитивного статуса) и интраоперационные (длительность и температура во время искусственного кровообращения) показатели. Впервые разработана программа поддержки принятия решений для выбора варианта когнитивного тренинга с использованием метода двойных задач у пациентов после коронарного шунтирования, основанная на определении вероятности неблагоприятного когнитивного исхода.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Получены новые данные о состоянии когнитивного статуса пациентов со стабильной формой ИБС, частоте развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при проведении коронарного шунтирования на фоне проводимого курса компьютеризированного когнитивного тренинга методом двойных задач. Получены новые сведения об изменениях маркеров нейроваскулярной единицы и изменениях биопотенциалов головного мозга на фоне применения курса компьютеризированного когнитивного тренинга методом двойных задач у пациентов при проведении коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Продемонстрированные в исследовании результаты позволяют рассматривать компьютеризированный когнитивный тренинг с различными компонентами двойных задач в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования как эффективный способ восстановления когнитивных функций и профилактики ранней послеоперационной когнитивной дисфункции.

Разработанные прогностические модели позволят определить вероятность развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции на 11-12-е сутки раннего послеоперационного периода коронарного шунтирования при условии применения когнитивного тренинга с различными комбинациями компонентов двойных задач.

### **Внедрение результатов работы**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Полученные данные используются при обучении врачей, ординаторов и студентов на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Кемерово).

## **Методология и методы исследования**

Методология диссертационного исследования основана на научных трудах отечественных и зарубежных авторов в области изучения когнитивных нарушений при кардиологической патологии. В соответствии с целью исследования и для решения поставленных задач проведено клиническое, инструментальное, лабораторное и нейрофизиологическое обследование 230 пациентов, поступивших для проведения планового КШ в условиях ИК на базе ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования курса когнитивного тренинга с комбинацией моторных и когнитивных компонентов эффективно снижает частоту развития послеоперационной когнитивной дисфункции, оптимизирует показатели нейродинамики, внимания и кратковременной памяти, а также снижает в крови концентрации маркера повреждения головного мозга и повышает маркер нейропластичности.

2. Успешность когнитивного тренинга с комбинацией моторных и когнитивных компонентов у пациентов, подвергшихся плановому коронарному шунтированию определяется социальным статусом (наличие высшего образования), предоперационными клиническими (отсутствие стенозов внутренних сонных артерий, более высокие показатели кратковременной памяти, внимания и нейродинамики) и интраоперационными (меньшая длительность искусственного кровообращения) характеристиками, а также показателями мощности биопотенциалов ритмов электроэнцефалографии (высокая альфа-2 активность до операции).

## **Степень достоверности результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждают достаточный объем выборки (230 пациентов), использование современных лабораторных,

инструментальных, нейрофизиологических исследований, непосредственное участие автора в сборе данных и их анализе, а также использование адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

### **Апробация материалов диссертации**

На XXVII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2021), Третьем Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2022), XXV Ежегодной сессии «НМИЦССХ ИМ. А.Н. Бакулева» (Москва, 2022), XVIII международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2022), XV Психосоматическом конгрессе «Психосоматическая медицина – 2022» (Санкт-Петербург, 2022), Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2022), Международном конгрессе «Междисциплинарные аспекты реабилитации при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Кемерово, 2022), XVII национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2022), XXVIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2022), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2023), XIII Научно-практической сессии молодых ученых «Наука - практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний и междисциплинарным направлениям в медицине (Кемерово, 2023), XXVI World congress of neurology (Montreal, 2023), XVIII национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023), XIII международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2023), XII инновационном конвенте «Кузбасс: образование, наука, инновации» (Кемерово, 2024), Межрегиональной междисциплинарной научно-практической Конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2024).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 5 работ – в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации, из которых 5 работ опубликованы в журналах, входящих в международные реферативные базы

данных и системы цитирования. Получен патент РФ на изобретение, свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и 11 работ являются материалами конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 189 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 главы («Обзор литературы», «Материал и методы исследования», «Результаты собственных исследований и их обсуждение»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация содержит 50 таблиц и 22 рисунка. Список литературы включает в себя 211 источников, из них 158 – зарубежных авторов.

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовал в разработке дизайна, организации проведения исследования, отборе пациентов в соответствии с критериями включения/исключения, сборе первичного материала, создании базы данных, анализе и статистической обработке полученных результатов, а также написании статей, тезисов, патента РФ, свидетельства для программы ЭВМ, выступлениях с докладами.

Исследование эффективности различных комбинаций когнитивного тренинга методом двойных задач у пациентов с ИБС при выполнении КШ было выполнено совместно с канд. мед. наук И.Н. Кухаревой.

Автор выражает признательность и благодарность за сотрудничество при проведении исследования ведущему научному сотруднику лаборатории нейрососудистой патологии д-ру мед. наук И. В. Тарасовой, научному сотруднику, канд. мед. наук, И. Д. Сыровой, научному сотруднику, канд. мед. наук, А.С. Сосниной и зав. лабораторией исследований гомеостаза д-ру мед. наук, доценту О. В. Груздевой.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиологические аспекты ишемической болезни сердца

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности во всем мире: ежегодно умирает более 17 миллионов человек; по прогнозам, в 2030 году их число достигнет 23,4 миллиона, около половины, из которых будет связано с ИБС [9,10, 131].

По данным Росстата, в 2022 году увеличилось количество лиц, страдающих ИБС по сравнению с предыдущими годами. Так, в 2022 году заболеваемость ИБС составила 5182,9 случаев на 100 тыс. населения, в 2021 г. – 5064,8 случаев на 100 тыс. населения, а в 2020 г. – 5070,1 на 100 тыс. населения [19]. Высокая распространенность ИБС в значительной степени обуславливает вклад в структуру смертности. На долю ИБС в российской популяции приходится более 24 % среди всех случаев смерти. При общей смертности в Российской Федерации 1294,1 на 100 тыс. населения болезни системы кровообращения составили 566,8 на 100 тыс., среди которых более половины случаев (307,4 на 100 тыс.) приходилось на ИБС [19]. В международный многоцентровой регистр CLARIFY было включено 32 703 пациентов из 45 стран с хроническим коронарным синдромом, которые наблюдались в течение пяти лет. Установлено, что сердечно-сосудистая смерть или не фатальный инфаркт миокарда составили 8,0 % [мужчины 8,1 % (7,8–8,5) и женщины 7,6 % (7,0–8,3)]. Были установлены основные независимые предикторы исходов, такие как предшествующая госпитализация по поводу сердечной недостаточности, курение в настоящее время, фибрилляция предсердий, перенесенный инфаркт миокарда, предшествующий инсульт, диабет, наличие стенокардии и заболевания периферических артерий.

Не вызывает сомнений, что возраст является значимым фактором смерти от ИБС. Так, в исследовании CORONOR было включено 198 пациентов старше 85 лет

со стабильной ИБС, без инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации в течение года. Совокупный риск смерти от всех причин через один год составил 9,1 %, через 5 лет – 53,9 % и через 10 лет – 85,5 %. При этом совокупная частота инфаркта миокарда, ишемического инсульта и коронарной реваскуляризации за десять лет была низкой (6,6, 7,7 и 6,6 % соответственно) [207]. Результаты исследования CALIBER, в которое были включены 102023 пациента со стабильной ИБС (средняя продолжительность наблюдения составила 4,4 года) оказались следующими: из 20 817 смертей 8856 коронарных исходов. Пятилетний риск смертности составил 20,6 % (95 % ДИ, 20,3, 20,9) и для несмертельного ИМ или коронарной смерти - 9,7 % (95 % ДИ, 9,4, 9,9). Выявлены следующие предикторы неблагоприятных исходов в данном исследовании: возраст, пол, диагноз ИБС, курение, гипертония, диабет, уровень липидов, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий, фибрилляция предсердий, инсульт, хроническая болезнь почек, хронические заболевания легких, заболевания печени, рак, депрессия, тревога, частота сердечных сокращений, креатинин, количество лейкоцитов и гемоглобина. На основании данных ранее проведенных многоцентровых исследований, значимость коморбидного фона в развитии неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС является очевидной [79]. Данный факт подтверждают результаты исследования-ЭССЕ, в котором показана связь неблагоприятного отдаленного прогноза у пациентов с ИБС с коморбидными заболеваниями. Показано, что у большинства пациентов с ИБС старше 55 лет встречалась как минимум одна коморбидная патология, среди которых наиболее частые – артериальная гипертензия, сахарный диабет и сердечная недостаточность [37].

## **1.2 Коронарное шунтирование – «золотой стандарт» хирургического лечения многососудистого поражения коронарных артерий**

Несмотря на современные достижения в области фармакологии в лечении ИБС, не всегда она оказывается достаточной для достижения эффекта. В настоящее время не вызывает сомнений, что применение реваскуляризирующих мероприятий улучшают прогноз у пациентов с ИБС.

За последнее десятилетие наблюдаются существенные изменения в области коронарной хирургии. Произошла эволюция методов КШ от традиционных подходов к минимально инвазивным процедурам, гибридным вмешательствам, стратегиям без искусственного кровообращения и усовершенствованному выбору трансплантата. Эти достижения улучшили результаты лечения пациентов, расширили арсенал методов коронарной хирургии [175]. Однако, несмотря на мировые тренды коронарной хирургии в сторону увеличения количества реваскуляризации в пользу ЧКВ и миниинвазивных процедур [187], КШ в условиях ИК остается высоко востребованной процедурой.

В ранее проведенном исследовании SYNTAX продемонстрировано превосходство КШ перед ЧКВ в отношении риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [186]. В более раннем исследовании FREEDOM было установлено, что у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа КШ по сравнению с ЧКВ имело значимое снижение риска развития фатальных инфарктов миокарда [195]. В другом рандомизированном исследовании (1905 пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии и средними показателями SYNTAX) проведение ЧКВ с использованием стентов с эверолимусом не уступало КШ в отношении частоты комбинированной конечной точки - смерти, инсульта или инфаркта миокарда через 3 года после вмешательства [123]. Оценка 5-летних результатов исследования HREVS показала, что гибридная коронарная реваскуляризация является перспективной стратегией коронарной реваскуляризации у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. Наблюдались удовлетворительные долгосрочные результаты,

сопоставимые с результатами КШ, но превосходящие ЧКВ [32]. Тем не менее в крупных регистрах, проведенных за последнее 10 лет, продемонстрировано, что 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших КШ, достигает 82% [33].

В настоящее время потребность в проведении КШ в условиях ИК остается достаточно высокой [36]. В Российской Федерации количество операций КШ остается достаточно высоким. В 2022 году (выполнено 35 458 операций) произошло значимое увеличение количества операций КШ по сравнению с 2020 годом - 29 792 и 2021 годом - 33 626 [35]. На современном этапе развития хирургического лечения ИБС выполнение коронарного шунтирования в условиях ИК является «золотым стандартом» реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, а также с поражением ствола левой коронарной артерии с вовлечением основных ветвей, диффузными дистальными гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, повторной неэффективной ангиопластикой и стентированием, а также при сочетании коронарного атеросклероза с аневризмой левого желудочка и/или поражением клапанов сердца [36].

В многочисленных исследованиях показано, что КШ улучшает качество жизни пациентов. Так в исследовании Schmidt-RioValle J. et al. отмечается, что после КШ улучшается качество жизни как в физическом, так и в психическом аспектах [172]. В другом исследовании Hämäläinen L. et al. также показано, что КШ улучшило качество жизни пациентов как через 6, так и через 12 месяцев после операции [139]. В метаанализе Creber R. M. et al., опубликованном в 2022 году, продемонстрировано, что АКШ улучшает качество жизни как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе [106]. Blokzijl F. et al. сообщают, что после КШ у большинства пациентов наблюдалось значительное улучшение физического и психического компонентов качества жизни, но у части пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет наблюдалось ухудшение психического здоровья. Независимыми факторами риска снижения качества жизни после КШ могут выступать исходное состояние физического и ментального здоровья и функция левого желудочка [173].

Несмотря на усовершенствование техники проведения операции, ее выполнение сопряжено с высоким риском развития осложнений. Осложнения могут быть связаны как с самой хирургической травмой, так и непосредственно с ИК. Такие осложнения, как периоперационный ИМ, встречается в 10 %, инфекционные осложнения – от 2–6 %, медиастинит – от 0,45–5 % [16]. Нередко КШ ассоциируется с высокой частотой гемотрансфузий, пароксизмов фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде [123]. При использовании ИК может развиваться синдром системного воспалительного ответа, гипоперфузия и эмболизация органов [16]. При выполнении подобного рода вмешательств существует проблема поражения центральной нервной системы. Так частота развития цереброваскулярного осложнения 1 типа - периоперационного ОНМК составляет от 1,4 до 3,8 %. Также КШ ассоциируется с высокой частотой послеоперационных когнитивных нарушений [83].

Необходимо отметить и тот факт, что за последние годы изменился портрет пациентов, планируемых на КШ. Зачастую пациенты, помимо множественного окклюзионно-стенотического поражения коронарных артерий, имеют тяжелый коморбидный фон (СД, ХОБЛ, почечная недостаточность), поражения нескольких артериальных бассейнов, поражение клапанов сердца [54, 126]. По данным обсервационного исследования, проводимого в НИИ КПССЗ в период с 2006 по 2018 годы, за последние 13 лет наблюдается увеличение в 2,7 раза числа женщин, подвергающихся КШ. Также наблюдается увеличение среднего возраста оперируемых на 7,3 года, числа пациентов с фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом в 2,5 раза и артериальной гипертензией на 12 %, увеличение гемодинамически значимых поражений брахиоцефальных артерий в 2,7 раза, инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе в 2,1 раза. Также увеличилась частота различных периоперационных осложнений в 4,3 раза [21]. Нельзя не отметить и то обстоятельство, что за последние пять лет на структуру осложнений при выполнении КШ существенное влияние оказала пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Показано, что исходы у кардиохирургических пациентов, заразившихся COVID-19 в периоперационном

периоде, были крайне плохими, с длительным сроком госпитального периода и высокой смертностью. Отмечается, что пациенты с КШ и положительным тестом на COVID-19 имели значительно более высокий риск любого осложнения ИК ( $p = 0,003$ ) [ОШ 10,38, 95% ДИ 2,18–49,53], чем пациенты с отрицательным тестом [ОШ 0,01, ДИ 0,00–0,20] [161].

Многочисленными исследованиями продемонстрированы преимущества КШ в условиях ИК перед другими методами реваскуляризации миокарда, однако данное вмешательство является сложным и сопряжено с различного рода осложнениями. Оптимизация периоперационного ведения пациентов, планируемых на КШ в условиях ИК, профилактика и раннее восстановление сниженных функций с применением эффективных и безопасных реабилитационных способов будет способствовать снижению частоты периоперационных осложнений.

### **1.3 Современные представления о послеоперационной когнитивной дисфункции**

Впервые, в 1955 году, Bedford P. D. обратил внимание на развитие послеоперационных когнитивных нарушений, которые описал в статье «Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people» [71]. В 1960-х годах при операциях на коронарных артериях, выполняемых в условиях ИК, преимущественно у пожилых людей, был введен термин «послеоперационные психиатрические осложнения» [145]. В последующем применение ряда когнитивных тестов и определение порога значимого снижения при минимальном количестве тестов стало моделью, на которой основывались множество исследований. К концу 1980-х годов эта практика привела к появлению концепции «послеоперационной когнитивной дисфункции» [159].

Когнитивные функции — это функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс познания окружающего мира и обеспечивается взаимодействие с ним. К ним относятся внимание, память, гнозис, праксис, речь, мышление [7]. Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) представляет собой объективно измеряемое новое снижение когнитивных функций после операции по сравнению с дооперационной функцией [122]. Следует подчеркнуть, что концепция ПОКД основана исключительно на результатах нейропсихологического тестирования. Клинически ПОКД проявляется в виде нарушений в одном или нескольких когнитивных доменах (память, внимание, моторные функции и т. д.) [181]. Однако, несмотря на длительную историю исследования проблемы ПОКД, до сих пор нет единообразия в методологии, используемой для постановки диагноза. В настоящее время для определения ПОКД используются психометрические тесты, которые не были специально разработаны для этого. Также отсутствуют единые критерии для постановки диагноза, что весьма ограничивает применение данной конструкции в клинической практике и потенцирует исследователей к унифицированию терминологии, разработке единых подходов в оценке послеоперационных когнитивных нарушений. В связи с указанными проблемами в литературе представлен широкий диапазон частоты развития ПОКД, как в краткосрочном, так и отдаленном периоде наблюдения, а также отсутствует формальное определение ПОКД в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM-5) и в Международной классификации болезней (МКБ-10). В 2018 году были опубликованы консенсусные рекомендации, предлагающие пересмотренную номенклатуру когнитивных нарушений, выявленных в периоперационном периоде [122]. Авторы предлагают выделить послеоперационное снижение когнитивных функций, диагностированное в течение 30 дней после операции — «замедленное нейрокогнитивное восстановление» или через 12 месяцев после операции — «послеоперационное нейрокогнитивное расстройство». Необходимо отметить, что предложенные дефиниции послеоперационных когнитивных нарушений в

настоящее время не нашли отражения в опубликованных исследованиях, проведенных в последние годы.

Анестезиология и хирургия являются теми областями медицины, где этому осложнению уделяется большое внимание, тогда как за пределами этих областей значимость данного осложнения недооценена. ПОКД относится к послеоперационному осложнению, которое ограничивает восстановление и ухудшает прогноз. Развитие данного осложнения связано с увеличением продолжительности пребывания в стационаре, увеличением заболеваемости и смертности, а также снижением качества жизни, что приводит к значительной нагрузке на здравоохранение [132], тем самым делая проблему ПОКД не только медико-социальной, но и экономической. Так в исследовании Deiner, Stacie показано, что у пациентов с развитием ПОКД в 2 раза чаще (57 % против 27 %,  $p = 0,01$ ), чем у пациентов без ПОКД, наблюдалось снижение социальной активности, способности находить предметы в доме, запоминать встречи, делать покупки, водить машину или пользоваться общественным транспортом, а также выполнять работу по дому [99].

Особое значение проблема ПОКД имеет у пациентов, которые планируется на кардиохирургическое вмешательство. Усовершенствование технологических подходов в кардиохирургии, анестезиологии и перфузиологии позволили снизить частоту грубых нарушений мозгового кровообращения до 1–2 % [82]. Тем не менее риск цереброваскулярных осложнений 2 типа после кардиохирургических операций, проводимых в условиях ИК, остается по-прежнему значительным, что связано с растущей сложностью хирургических процедур и увеличением возраста оперируемых пациентов [45]. Так, частота развития ПОКД в раннем послеоперационном периоде КШ, по данным исследований, может варьировать в диапазоне от 33 до 70 % [83, 83, 117, 156]. В исследовании Bhushan, Sandeera et al. частота развития ПОКД после кардиохирургических операций составила 54 % [171]. Данное осложнение, которое развивается в раннем послеоперационном периоде, может быть преходящим. Однако по данным исследователей, зачастую когнитивное снижение, развившееся в первые дни после оперативного

вмешательства, довольно в большом проценте случаев сохраняется и в отдаленном периоде. Так, в работе Greaves D. et al. (метод перекрестного сечения с разбивкой по процентам в определенные моменты времени) было показано, что ПОКД наблюдалась у 43 % пациентов после КШ и сохранялась до 39 % через 1 месяц после операции, а в среднесрочной перспективе (6–12 месяцев) после КШ этот показатель снижается до 25 % и увеличивается почти до 40 % в долгосрочной перспективе (1–5 лет) [83]. В исследовании Трубниковой О. А. с соавт. был продемонстрирован высокий процент частоты развития стойкой ПОКД (через год) у пациентов, перенесших КШ, который достигал 60 % [44] и через 5 лет наблюдения – 54 % [150].

Важным в изучении ПОКД является установление возможных патогенетических механизмов данного нарушения. Не вызывает сомнений, что патогенез ПОКД многогранен. Среди факторов риска, связанных с послеоперационным снижением когнитивных функций у кардиохирургических пациентов, прежде всего, выделяют развитие системного воспалительного ответа (СВО), микроэмболию, мозговую гипоперфузию и отягощенный преморбидный фон [82, 91, 129, 211]. Установлено, что СВО играет потенциальную роль в его развитии. Хирургическая травма провоцирует поражение центральной нервной системы и системное воспаление, вызывая высвобождение медиаторов воспаления, которые проникают через гематоэнцефалический барьер, а также повышают секрецию воспалительных цитокинов в головном мозге, что приводит к снижению когнитивных функций [149]. Была обнаружена связь между повышенными уровнями медиаторов воспаления в плазме (интерлейкин (IL)-1, IL-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  и С-реактивный белок) и послеоперационной когнитивной дисфункцией [157]. Установлено, что хирургическая операция может вызвать дегрануляцию тучных клеток головного мозга, активацию микроглии и высвобождение воспалительных цитокинов, что приводит к повреждению нейронов, а активированные тучные клетки головного мозга могут индуцировать апоптоз нейронов [210].

Так, в настоящее время проводятся исследования по изучению инфламмосомы, содержащей пириновый домен 3 (NLRP3) семейства Nod-подобных рецепторов в развитии нейровоспаления, так как установлено, что она активирует каспазу-1, которая в свою очередь инициирует выработку провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18. Известно, что IL-1 $\beta$  играет важную роль в патогенезе ПОКД, а IL-18 может влиять на целостность нейронов и усиливать нейровоспаление в головном мозге [199], а высокий уровень NLRP3 в сыворотке крови по завершении кардиохирургического вмешательства был связан с более высоким риском ПОКД через семь дней после операции [160]. Zhang S. et al. в своем исследовании продемонстрировали связь IL-6 как предиктора развития ПОКД [65].

Микроэмболия интракраниальных артерий является одним из ведущих механизмов повреждения головного мозга во время кардиохирургических вмешательств в условиях ИК. Источниками эмболов являются полости сердца, атеротромботические изменения аорты и ее ветвей [91].

Также исследователи отводят важную роль такому фактору как гемодилюция во время ИК. С одной стороны, гемодилюция применяется для улучшения микроциркуляторного кровотока и противодействия неблагоприятным эффектам гипотермии, таким как повышенная вязкость и ригидность эритроцитов, а с другой стороны, может снизить перфузионное давление, что увеличивает риск неблагоприятного неврологического исхода после ИК, увеличивает мозговой кровоток и, следовательно, может увеличить частоту микроэмболий в головной мозг. Soliman R. et al. установили, что легкая гемодилюция ассоциирована со значительным снижением частоты нейрокогнитивных дисфункций по сравнению с умеренной гемодилюцией во время ИК у пациентов при КШ [198].

Церебральная гипоперфузия также является важным фактором риска развития послеоперационного повреждения головного мозга, особенно у пациентов с атеросклерозом из-за вызванного гипоперфузией нарушения клиренса микроэмболов и ухудшения ишемического повреждения [211]. Это способствует развитию множества мелких инфарктов в так называемых «зонах водораздела» –

концевых ветвях, соседствующих крупных мозговых артерий [62]. Следовательно, регионы головного мозга, находящиеся в «зонах водораздела», наиболее уязвимы при проведении операций в условиях ИК и это, прежде всего, фронтальная и париетальная кора. Известно, что задняя париетальная кора головного мозга вовлечена в широкий спектр когнитивных задач, включая внимание и кратковременную память [184], тогда как фронтальные отделы коры принимают участие в процессе принятия решений [124]. В настоящее время продолжается активное изучение роли СВО в патогенезе ПОКД.

Немаловажным фактором риска развития ПОКД является анестезия. Существуют доказательства негативного влияния на ЦНС анестетиков и наркотических анальгетиков (морфина, фентанила, галотана, оксибутирата натрия, гексенала, кетамина, пропофола) [29]. Общая анестезия неблагоприятно влияет в клетках на генную транскрипцию, внутриклеточный гомеостаз Са и обновление везикул в пресинаптических образованиях [41].

Необходимо отметить, что в развитие ПОКД вносят свой вклад не только факторы, связанные с самими оперативными вмешательствами, но и факторы дооперационного периода. Сегодня не вызывает сомнения, что возраст, коморбидный фон (сахарный диабет, ХБП), низкий уровень образования, длительность основного сердечно-сосудистого заболевания, являются факторами риска развития когнитивных нарушений [81, 128, 157]. В целом патогенез ПОКД во многом остается неизученным, что дает основание для проведения новых исследований в этом направлении.

#### **1.4 Перспективы применения когнитивной реабилитации у пациентов после кардиохирургического вмешательства**

В настоящее время не вызывает сомнений высокая значимость проведения реабилитационных мероприятий после проведения кардиохирургических

вмешательств. В последних российских рекомендациях о ведении пациентов при выполнении КШ указано на важность проведения реабилитирующих мероприятий [4]. Однако, как в российских, так и рекомендациях ESC/EACTS (2018) и зарубежных отсутствуют указания о проведении в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств мероприятий, направленных на восстановление когнитивных функций [4,33]. Тем временем, учитывая высокую частоту развития послеоперационных когнитивных нарушений, необходимость проведения реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление когнитивного функционирования, является очевидной. Несмотря на отсутствие указаний по проведению мероприятий, направленных на восстановление когнитивных функций пациентов после коронарного шунтирования, исследователями в мире проводятся работы по разработке способов и подходов когнитивной реабилитации в кардиохирургии. Особое место в кардиореабилитации отводится физическим тренировкам. Недавние исследования у пожилых, показали, что повышенная физическая активность может уменьшить снижение когнитивных функций и обеспечить защиту от деменции, действуя как нейропротекторный механизм при нормальном старении, а также положительно влияет на общее самочувствие и двигательные функции [90,101]. Необходимо отметить, что существуют исследования, в которых продемонстрированы эффекты кардиореабилитации в виде физических тренировок на когнитивные функции. Так, Pengelly J. et al. установили, что 12-недельные ранние тренировки с отягощениями средней интенсивности могут улучшить когнитивное восстановление по сравнению со стандартной аэробной реабилитацией после операции на сердце [111]. Также существуют работы наших коллег, в которых установлено благотворное влияние физической преабиляции - короткого курса аэробных физических тренировок на когнитивные функции пациентов, перенесших КШ в условиях ИК [153]. Однако на практике у пациентов при КШ не всегда удается провести в полном объеме комплекс реабилитационных программ, что приводит к поиску новых подходов и способов. Перспективным подходом представляется применение КТ.

Ранее проведенные попытки предотвратить когнитивное снижение после КШ с помощью фармакологических и хирургических подходов оказались в основном безуспешными. Когнитивная преабилитация и реабилитация являются перспективными, но во многом неисследованными вариантами у кардиохирургических пациентов.

Когнитивная реабилитация является обязательным компонентом реабилитационных программ при ряде заболеваний. Многочисленные исследования доказали эффективность когнитивной реабилитации при болезни Паркинсона, шизофрении, ОНМК, рассеянном склерозе и т.д. [84, 85,113]. Когнитивная тренировка и когнитивная реабилитация – это особые интервенционные подходы, предназначенные для решения проблем с когнитивным функционированием [68]. Основной целью когнитивной реабилитации являются восстановление и компенсация нарушенных повседневных навыков пациента, возникших в результате когнитивного дефицита, а также повышение возможности участия пациента в деятельности, ограниченной из-за расстройств в одной или более когнитивных сфер [8]. В настоящее время когнитивную реабилитацию рассматривают как процесс, направленный на то, чтобы помочь пациенту достичь или поддерживать оптимальный уровень когнитивного функционирования в контексте конкретных нарушений, возникших в результате заболевания или травмы. Когнитивная тренировка обычно включает в себя практику набора стандартизированных задач, предназначенных для восстановления определенных когнитивных функций, таких как память, внимание. Задачи могут быть представлены в бумажной или компьютеризированной форме или могут включать аналоги повседневной деятельности [68].

Установлено, что такие факторы, как слабая физическая и когнитивная активность, депрессия, социальная изоляция и плохое сердечно-сосудистое здоровье составляют около 40 % риска развития деменции на протяжении всей жизни [95], и они признаны важными целевыми показателями нефармакологических вмешательств, направленных на предотвращение или замедление снижения когнитивных функций [87]. В исследованиях показано, что

использование когнитивных тренингов у здоровых пожилых людей может быть полезным с позиции сохранения когнитивного здоровья [118]. В ряде систематических обзоров и метаанализов представлены доказательства преимущества комбинированного КТ (сочетание физических упражнений и когнитивной тренировки) с когнитивными нарушениями и без них [125, 163, 165]. Однако данные анализы были проведены на смешанных популяциях молодого и старшего возраста [125]. Другие исследования были проведены на основе комбинации когнитивных воздействий, где помимо обучения применялись и другие методы лечения, ориентированные на познание, такие как когнитивная стимуляция или неспецифическая когнитивная деятельность [163, 188]. Однако остается открытым вопрос о том, как эффективность комбинированных физических и когнитивных вмешательств связана со способом их проведения. Комбинированные когнитивные вмешательства можно в общих чертах разделить на последовательные и одновременные. При этом комбинации могут быть различные – сочетание физических упражнений и когнитивных тренингов, сочетание различных когнитивных тренингов. При последовательном дизайне методы вмешательства реализуются на отдельных сеансах, обычно в течение одного и того же периода воздействий [56] или, реже, в отдельные периоды на протяжении всего курса вмешательства [152]. Данные вмешательства основаны на проведении когнитивных тренингов одновременно с выполнением других задач, например, физических упражнений или физически активных видеоигр, включающих сложные когнитивные задачи. Исследователи установили, что применение комбинированного подхода в когнитивной реабилитации может быть успешным у людей с умеренными и легкими нарушениями когнитивных функций. Остаются во многом нерешенными проблемы влияния когнитивных тренингов на структуры, ответственные за когнитивное функционирование в условиях дегенеративных и патологических сосудистых процессов в структурах головного мозга. Несмотря на существующую доказательную базу в отношении применения когнитивных тренингов у здоровых пожилых людей и при ряде заболеваний, остается открытым вопрос их эффективности у пациентов с заболеваниями

сердечно-сосудистой системы, в том числе при выполнении кардиохирургических вмешательств. Помимо этого, важным является вопрос о выборе компонентов комбинированных тренингов при конкретных патологических состояниях, определении характеристик когнитивных вмешательств при одновременной тренировке, таких как продолжительность, частота и т.д. которые наиболее важны для эффективности тренировки, для обоснования практической реализации. При недостаточности доказательств в поддержку использования фармакологических вмешательств можно предположить, что КТ могут быть полезны для восстановления когнитивных функций при проведении кардиохирургических вмешательств.

### **1.5 Применение компьютеризированного когнитивного тренинга – новая стратегия восстановления и поддержания когнитивного функционирования**

В последние годы резко возрос интерес исследователей к такому подходу в восстановлении когнитивного здоровья как ККТ. С развитием компьютерных технологий появилась возможность проводить когнитивное обучение не на бумаге. Проведённые ранее исследования указывают на более высокую эффективность ККТ по сравнению с «традиционной когнитивной тренировкой с бумагой и карандашом» [109]. В работе Vernini S. et al. установлено, что у пациентов, с курсом ККТ наблюдались большие улучшения в показателях по шкале Монреальской когнитивной оценки (MoCA) исполнительных функций, скорости внимания и обработки информации по сравнению с группой тренинга с использованием бумаги и карандаша и контрольной группой [58]. Компьютеризированная когнитивная тренировка представляет собой новую стратегию улучшения когнитивных функций. В компьютеризированных когнитивных тренингах люди могут получить доступ к увлекательным и интерактивным когнитивным упражнениям со своих компьютеров и планшетов или мобильных устройств [57]. Данный вид тренинга

основан на выполнении стандартизированных задач, является более доступным, гибким для адаптации возможностей отдельных категорий пациентов [201]. Компьютеризированные когнитивные тренировки являются привлекательными с позиции безопасного, относительно недорого и масштабируемого вмешательства, которое может поддерживать когнитивные функции у пожилых людей [115]. Кроме того, считается, что благодаря приятным занятиям, немедленной обратной связи и автоматической адаптации в зависимости от результатов участников данный вид тренировок повышает мотивацию и приверженность участников [162, 164]. В работе предыдущего десятилетия эффективность ККТ была определена как умеренная в отношении влияния на когнитивные функции у здоровых пожилых людей [147]. В существующих обзорах, начиная с 2017 года, в рандомизированных контролируемых исследованиях в группах пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) влияние ККТ на когнитивные функции описано как позитивное умеренное [92, 105]. В последнем (2022 год) систематическом обзоре и метаанализе, выполненных Li R. et al. на основе 18 рандомизированных клинических исследований с общим числом участников 1059 человек в отношении оценки эффективности ККТ в замедлении прогрессирования УКР позволили сделать вывод, что когнитивное вмешательство в виде ККТ обеспечивает статистически значимое улучшение когнитивных функций. Кроме того, ККТ привели к положительному эффекту на управляющие функции, рабочую, эпизодическую и вербальную память у людей с когнитивным снижением по сравнению с участниками контрольных групп [110]. В литературе существуют сообщения, свидетельствующие о том, что ККТ улучшают когнитивные функции у людей с болезнью Паркинсона. Исследователи отмечают умеренную величину эффекта ККТ для абстрактного мышления, беглости воспроизведения и кратковременной памяти, которые являются частыми областями нарушений при данном заболевании [86]. В настоящее время ККТ являются многообещающим подходом с позиции улучшения когнитивного здоровья индивидуума в целом. В исследовании Wu J. et al. установлено, что у пациентов с УКР на фоне 8-недельного (по 1 часу три сеанса в неделю) курса ККТ - батареи когнитивных

тренировок, состоящей из одиннадцати модулей, эффективно улучшились когнитивные функции и прежде всего памяти. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии, ККТ способствовали реорганизации структурно-функциональной архитектуры и могут быть полезными для улучшения когнитивных функций у пациентов с УКР [115]. В настоящее время мозговые механизмы, лежащие в основе наблюдаемых эффектов ККТ, остаются неизвестными. Предполагается, что ККТ могут приводить к ремоделированию функциональной сети DMN (default mode network), оцененного с помощью функциональной МРТ. DMN представляет собой функциональную сеть в состоянии покоя, состоящую из нескольких тесно взаимосвязанных корковых центров, включающую заднемедиальную теменную, переднемедиальную лобную и нижнелатеральную теменную кору. Показано, что нарушение дезактивации функциональной связи (DMN) может быть значимым предиктором ухудшения памяти и перехода УКР в деменцию в течение 2-3-летнего периода наблюдения [141]. В исследовании SMART продемонстрировано, что применение КТ, в состав которых входили ККТ, способствует не только улучшению когнитивных функций у людей с УКР через 6 месяцев, но также защищает уязвимые зоны гиппокампа от дегенерации в течение как минимум 12 месяцев после воздействий [140]. В исследовании Трубниковой О. А. и соавторов были получены данные о том, что проведение физических тренировок до КШ, оказало благотворное влияние на показатели когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде, а также установлены положительные ассоциации - более высоких значений BDNF в периферической крови с лучшими показателями когнитивных функций. Высказано предположение о том, что физические тренировки до операции КШ способствуют активации нейропластичности в короткие сроки [72]. В исследовании Nicastri С. М. et al. установлено, что при применении ККТ, по сравнению с физическими упражнениями, наблюдалось увеличение уровней нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в крови. По сравнению с другими членами семейства нейротрофинов факторов роста, BDNF высоко экспрессируется в коре головного мозга и гиппокампе [69, 180]. В многочисленных исследованиях показано, что

BDNF способствует нейронной пластичности, способствуя нейрогенезу, синаптической передаче, модификации дендритов и синаптической репарации [70, 73, 157]. Установлено, что у пожилых людей более высокие исходные уровни BDNF были связаны со снижением вероятности развития деменции [182].

Развитие цифровых технологий нашло свое отражение в попытках исследователей применить ККТ как подход для профилактики когнитивных нарушений у кардиологических и кардиохирургических пациентов. Сообщается об эффективности ККТ у пациентов с сердечной недостаточностью [114]. Результаты четырех рандомизированных исследований продемонстрировали, что на фоне проведения ККТ у пациентов с сердечной недостаточностью улучшились скорость обработки информации и рабочая память. Помимо когнитивного улучшения у данной категории пациентов наблюдалось улучшение повседневного функционирования [146]. Однако в настоящее время исследования, посвященные применению и изучению эффективности ККТ в кардиохирургии, единичные. Важно отметить, что определение специфических мишеней и методов когнитивной реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств должно основываться на современных нейрофизиологических представлениях о периперационном повреждении головного мозга [150]. Необходимо, прежде всего, учитывать рассеянный характер когнитивных нарушений при выполнении кардиохирургических вмешательств в условиях ИК. В исследовании Eryomina O. V. et al. на фоне проведения ежедневных ККТ продолжительностью 20 минут в течение 10 дней послеоперационного периода КШ улучшились показатели внимания и памяти, а также наблюдался более низкий процент ранней ПОКД по сравнению с группой сравнения [191]. В настоящее время продолжают предприниматься попытки проводить исследования в данном направлении. Так в исследовании Ajtahed S. S. et al. установили, что на фоне проведения ККТ в режиме три раза в неделю по 20 минут в течение 8 недель наблюдалось значимое улучшение внимания и памяти, а также показателей качества жизни. Были получены положительные корреляции показателей когнитивных функций и качества жизни пациентов. Авторы делают вывод, что проведение когнитивной

реабилитации может привести к значительному улучшению когнитивных функций у пациентов, перенесших КШ, при этом также может улучшиться качество жизни пациентов после операции, и это улучшение сохраняется в течение как минимум 6 месяцев [119]. Недавно опубликован протокол исследования, под руководством Greaves D. et al., целью которого является проведение рандомизированного исследования, направленного на изучение влияния ККТ на состояние когнитивных функций у пациентов, планируемых на КШ [177].

Учитывая безопасность, масштабируемость и возможность проводить ККТ на планшетах и мобильных устройствах, данный метод восстановления когнитивных функций представляется привлекательным для практического здравоохранения. У пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, ККТ можно проводить с первых суток после операции, когда имеет место ограничение режима. Однако остается много вопросов в отношении эффективности ККТ у пациентов в раннем периоде кардиохирургического вмешательства, а также в отношении подбора когнитивных задач в составе ККТ и продолжительности курса.

### **1.6 Когнитивный тренинг с использованием метода двойной задачи – многообещающий способ когнитивной реабилитации в кардиохирургии**

В настоящее время как наиболее перспективные с позиции реабилитационного потенциала рассматриваются комбинированные тренинги, состоящие из двух компонентов, которые представлены моторной и когнитивной задачей, так называемые «двойные задачи» [130, 142, 193].

Двойная задача представляет собой когнитивный реабилитационный подход, подразумевающий одновременное выполнение физической активности (ходьба, бег или поддержание устойчивой позы (постуральный тренинг)) и когнитивных задач (внутренний счет, задачи на кратковременную память и внимание,

дивергентные задачи) [43]. Возможность применения тренингов с использованием метода двойных задач при различных формах поражения центральной нервной системы, в том числе ишемического генеза в настоящее время активно обсуждается. Это дает основание для проведения исследований в этом направлении. В настоящее время нет однозначного мнения о реабилитационных эффектах двойных задач. Есть мнение исследователей о благоприятном эффекте их включения в реабилитационные мероприятия [103], при этом исследователи отмечают, что при выполнении подобного рода задач может наблюдаться ухудшение качества каждого из компонентов. Авторы объясняют данные эффекты процессами интерференции при патологических состояниях головного мозга, прежде всего травматического генеза и нейродегенеративного [31, 67, 143]. Необходимо отметить, что качество выполнения двойных задач зависит от сложности как моторной, так и когнитивной задач. Более простые по сложности когнитивные и моторные задачи могут выполняться лучше, чем сложные. Также необходимо отметить, что пациенты старшего возраста подобные задачи могут выполнять хуже лиц более молодого возраста [31, 112]. Также следует подчеркнуть, что некая противоречивость мнений может быть объяснена выбором компонентов двойных задач, тяжестью состояния пациентов, а также формой церебральной патологии [49]. Отмечается, что у пожилых людей при проведении тренингов с комбинацией сложных когнитивных задач и задач, направленных на поддержание позы (постуральный контроль) снижается, тогда, как неавтоматизированная стратегия поддержания позы наблюдается только при низкой когнитивной нагрузке. При использовании более простых заданий пожилые люди показывают сопоставимые с молодыми уровень префронтальной активации. Таким образом, возникает вопрос о том, насколько в пожилом возрасте возможно привлечение дополнительных мозговых ресурсов для сохранения эффективной производительности двойных задач. Следует отметить, что большинство исследователей свидетельствуют о положительных эффектах двойных задач. Высказывается мнение, что сочетание когнитивного и физического компонентов в виде двойной задачи может быть наиболее эффективным инструментом для предотвращения общего когнитивного снижения и старения в целом [97, 143]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что сочетание физических

упражнений и когнитивных задач в долгосрочных вмешательствах могут улучшить не только когнитивные способности в тестах с двумя задачами, но и походку, тем самым снизить частоту падений в пожилом возрасте [107, 174]. Отмечается, что физические упражнения сами по себе или только когнитивная деятельность незначительно улучшают результаты тестов ходьбы в сравнении с двойной задачей [98]. В исследовании Norouzi E. et al. пациентам обеих групп (пожилые люди) применяли двигательно-когнитивную тренировку с двумя задачами или двигательно-моторную тренировку с двумя задачами в течение 12 недель наблюдения. Установлено, что на фоне проведения двигательно-когнитивной тренировки показатели памяти и способность сохранять равновесие у пожилых людей были значимо лучше. Применение тренингов на основе метода двойных задач оказалось эффективным в восстановлении когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона и болезнью Альцгеймера [67]. Однако остается неясным вопрос, могут ли быть эффективны подобного рода тренинги у кардиохирургических пациентов, а также, какие комбинации задач подобного рода тренингов могут обладать наибольшим восстановительным потенциалом. Следует отметить, что после кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях ИК, когнитивный дефицит связан, прежде всего, с тем, что в патологический процесс преимущественно вовлечены фронтальные и парието-окципитальные отделы коры головного мозга [153], т.е. происходит диффузное рассеянное поражение головного мозга. Предполагается, что применение такого восстановительного подхода, как КТ с использованием метода двойных задач, способно задействовать параллельно те мозговые области, которые обеспечивают исполнительный контроль, функции памяти, внимания и моторных зон коры, тем самым оказывают значимый восстановительный эффект на когнитивные функции пациентов после кардиохирургических вмешательств. Kulason K. et al. предложили метод когнитивной обучающей терапии, который заключался в комбинации двух простых когнитивных задач (чтение вслух и решение простых арифметических задач) [189]. Авторы установили, что такой метод когнитивной реабилитации может быть полезен как после хирургических вмешательств, причем как у интактных пожилых людей, так и у людей, страдающих когнитивными нарушениями [189]. В нейровизуализационных исследованиях прошлых лет

показано, что чтение предложений или слов вслух [155, 200] и простые арифметические операции [137] активируют лобную кору, височную и теменную ассоциативную кору головного мозга. Когнитивные тренировки методом двойных задач с одномоментным вовлечением моторных и когнитивных функций ассоциированы со специфическими характеристиками мозговой активности, что позволяет оценить компенсаторные ресурсы головного мозга как в норме, так и при его повреждении или возрастных изменениях. Помимо этого, может наблюдаться и синергетический эффект между двумя одновременно выполняющимися задачами. Так в работе van Rooleselaar N. et al. был выявлен «нулевой» эффект интерференции при одновременном выполнении задачи конструирования и генерации глаголов [205]. Авторы выдвинули предположение, что генерация глаголов связана с активацией левой лобной и лобно-теменной коры, зон, которые также ответственны за планирование целенаправленных действий.

Особый интерес представляет комбинация двойной задачи в виде постурального и когнитивного компонентов. Постуральная устойчивость является неотъемлемым компонентом процесса двигательного контроля и координации тела, необходимого для сохранения устойчивости при статических и динамических действиях. Поза опосредована как высшим «контролируемым», так и нижним «автоматическим» уровнями обработки данных, что подразумевает участие базальных ганглиев и кортикальной петли для обработки более высокого уровня, а также синергию ствола мозга для обработки более низкого уровня [130]. Постуральный контроль в повседневной жизни используется в качестве инструмента достижения различных перцептивных или моторных задач, которые часто требуют определенной степени когнитивной обработки. Таким образом, приобретенные на протяжении всей жизни автоматизированные постуральные навыки могут быть интегрированы с когнитивными способностями. Однако при выполнении таких тренировок может также наблюдаться эффект интерференции. Ослабление сознательного постурального контроля и направление фокуса внимания на собственное движение увеличивает вероятность нарушения координации и стабильности [130]. Обнаружено участие рабочей памяти, внимания, способности к быстрому его переключению в осуществлении произвольного контроля вертикальной позы [31]. Тем не менее двойные задачи

могут быть эффективной тренирующей процедурой для улучшения состояния когнитивных функций, так как обладают более выраженным эффектом трансфера по сравнению с изолированными когнитивными тренингами или физическими упражнениями [61, 203, 202]. Эффект трансфера – это улучшение производительности в других когнитивных задачах в посттренировочный период по сравнению с базовым уровнем [118]. Высказывается мнение, что при выполнении более сложных заданий, таких как двойные задачи, данный эффект более выражен за счет повышения координации когнитивных процессов [203]. Однако остается неясным, могут ли такого вида КТ быть эффективными у пожилых лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ассоциированными с атеросклерозом, а также эффективными в отношении снижения выраженности послеоперационного когнитивного дефицита после кардиохирургических вмешательств. В исследовании de Tournay-Jetté E. et al. пациенты были рандомизированы на три группы: первая - пациенты выполняли последовательно тренировку внимания, а затем памяти, вторая - внимания и памяти методом двойной задачи, третья - контрольная. Анализ результатов исследования свидетельствует о наилучших результатах в группе пациентов, которые тренировались методом двойной задачи [190]. Что же касается когнитивного компонента когнитивного тренинга, то в настоящее время весьма полезным может быть применение дивергентных задач, которые предполагают нестандартные решения. Отмечено, что творческая деятельность в пожилом возрасте является благотворной в отношении сохранения когнитивного здоровья, снижает риски развития деменции, депрессий у людей пожилого возраста [169]. В исследовании Приводновой Е. Ю. и соавт. продемонстрировано, что сохранность нестандартности и оригинальности мышления свидетельствует об успешном ментальном старении и находит свое отражение в специфических временных паттернах изменений активности мозга [30]. Можно предположить, что использование в когнитивных тренингах задачи дивергентного типа может способствовать расширенной активации функциональных систем головного мозга.

Представленные факты метода двойной задачи и его эффектов на восстановление когнитивных функций в группе пожилых пациентов дают основание к их применению у пациентов кардиохирургического профиля.

Поскольку когнитивные нарушения после кардиохирургических вмешательств носят рассеянный характер и захватывают несколько когнитивных функций, можно предполагать, что применение КТ методом двойной задачи в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, могут быть эффективными в отношении снижения риска развития ранней ПОКД.

Таким образом, на основании результатов представленного обзора литературы приходим к выводу, что проблема ранней ПОКД и разработки эффективных способов ее профилактики у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, сохраняется. Применение КТ в раннем послеоперационном периоде КШ будет способствовать профилактике ранней ПОКД. Однако остается неясным, какие виды тренингов будут обладать большим восстановительным потенциалом с позиции сохранения когнитивных функций.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая клиническая характеристика пациентов. Дизайн исследования

Исследование проводилось в ФГБНУ «Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» при поддержке поискового научного исследования «Коморбидность при сердечно-сосудистых заболеваниях» АААА-А20-120052890003-8 от 25.05.2020), регионального гранта Российского фонда фундаментальных исследований «Нейрофизиологические механизмы влияния двойной задачи на восстановление когнитивных функций при ишемическом повреждении головного мозга» (№ 20-415-420005 от 13.12.2019) и фундаментальной темы «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (№ госрегистрации 122012000364-5 от 20.01.2022). Исследование проводилось в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19 июня 2003 года № 266) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (поправка 2008 года). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом учреждения, протокол № 11/1 от 22.11.2021. Все пациенты подписали утвержденной формы информированное согласие на участие в исследовании. Набор пациентов выполнялся на базе кардиохирургического отделений НИИ. Включение пациентов осуществлялось в период с февраля 2020 по февраль 2024 годы.

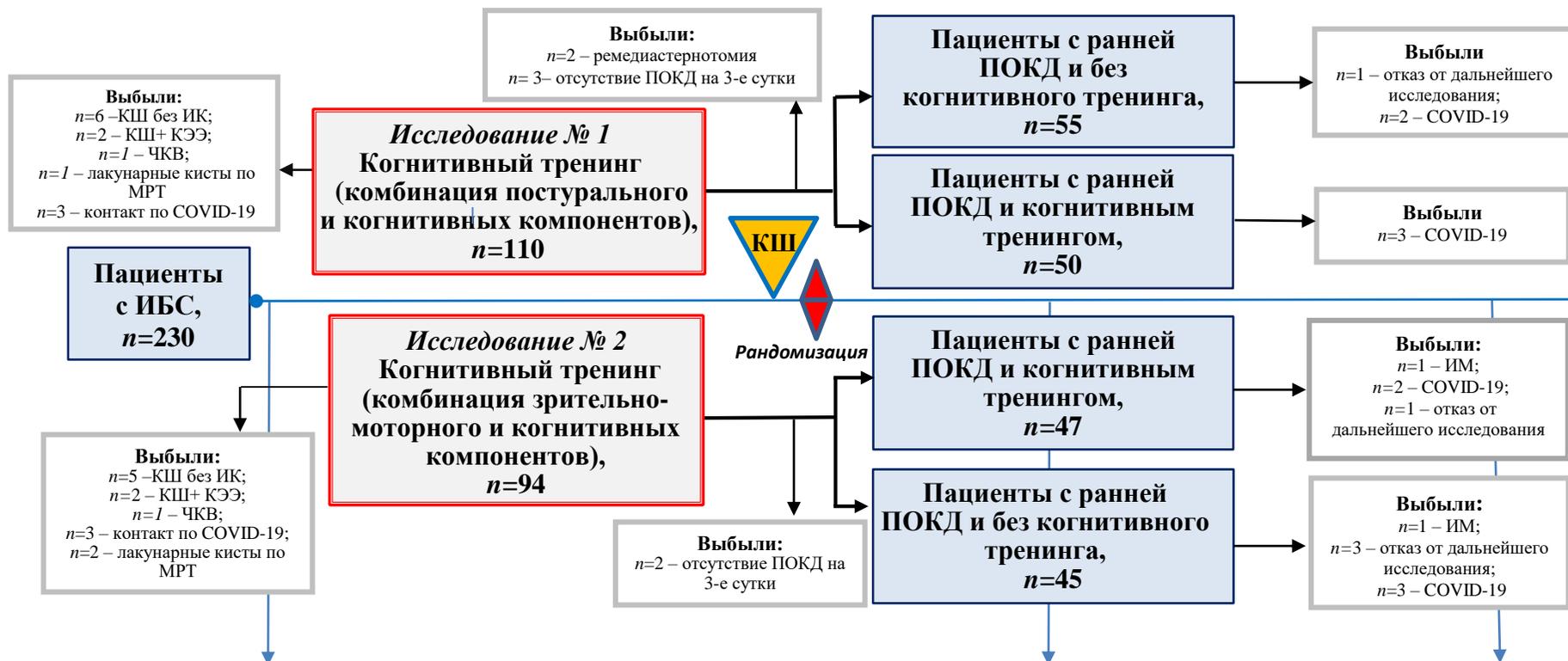
**Критерии включения:**

- 1) мужской пол;
- 2) возраст 45-70 лет;
- 3) стабильная ИБС;
- 4) плановое КШ в условиях ИК;
- 5) наличие добровольного информированного согласия.

**Критерии исключения:**

- 1) тяжелые сопутствующие заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, онкопатология);
- 2) заболевания центральной нервной системы, любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения;
- 3) травмы головного мозга в анамнезе;
- 4) злоупотребление алкоголем и любыми психотропными препаратами;
- 5) дементивные нарушения (МОСА  $\leq$  20);
- 6) сочетание ИБС и клапанных пороков сердца;
- 8) повторное или сочетанное КШ, гибридное вмешательство;
- 9) наличие тяжелых нарушений ритма и проводимости сердца, постоянная форма фибрилляции предсердий, пароксизмальная форма (с частыми пароксизмами);
- 10) наличие по шкале депрессии Бека II более 13 баллов;
- 11) стенозы внутренних сонных артерий более 50 %
- 12) отказ от участия в исследовании.

С учетом критериев включения и исключения первоначально в исследование было отобрано 230 пациента со стабильной формой ИБС, поступивших в кардиохирургическое отделение для проведения планового КШ. При поступлении всем пациентам выполнялись общеклинические обследования в соответствии со стандартами ведения кардиологических пациентов, а также общелабораторные и инструментальные обследования (электрокардиография, эхокардиография, цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, суточное мониторирование ЭКГ, электроэнцефалография (ЭЭГ)). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Метод исследования	за 2-3 дня до операции	1-е сутки после КШ	2-3-е сутки после КШ (рандомизация)	11-12-е сутки после КШ
Общеклиническое обследование	X	X	X	X
Осмотр невролога	X		X	X
Оценка ранней ПОКД			X	X
МОСА, Векс II, шкала Спилбергера-Ханина	X			
Психометрическое тестирование	X		X	X
Определение уровня маркеров НВЕ в периферической крови	X	X		X
ЭЭГ	X			X
МРТ головного мозга	X			

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Диагноз ИБС устанавливался на основании критериев ВОЗ от 1979 года, наличия клиники ангинозных болей или их эквивалентов, данных общего осмотра, анамнеза, а также данных инструментальных методов исследования, включающих ЭКГ, ЭХОКГ, коронароангиографию, данные нагрузочных тестов, данные холтеровского мониторирования сердечного ритма. Функциональный класс стенокардии оценивали по классификации Канадской ассоциации кардиологов от 1976 года [75]. Установление стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводилось по классификации В. Х. Василенко и Н. Д. Стражеско от 1935 года, а функциональный класс (ФК) ХСН оценивался по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964) [2].

Все пациенты при поступлении были осмотрены неврологом. Отобранным на первоначальном этапе в исследование пациентам проведено психометрическое тестирование в два этапа: 1-й этап – скрининговый (Монреальская шкала когнитивной оценки (МОСА)), 2-й – развернутый (программно-аппаратный комплекс «Status PF»), а также оценка психоэмоционального состояния (шкала депрессии Бека II и тревоги Спилберга-Ханина). Всем пациентами были взяты образцы крови из кубитальной вены для определения исходной концентрации нейронспецифической енолазы (Neuron specific enolase (NSE), белка S100 $\beta$  и нейротрофического фактора мозга (Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)). Пациентам была проведена нейровизуализация – магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ).

Общее количество пациентов, которые были отобраны в исследование составило 230 человек, мужчин, средний возраст – 62 [58,0; 66,0] лет. Почти половина пациентов курила (40 %). Среднее количество лет обучения составило 11,0 [10,0; 15,0]. Пациенты в 63 % случаев имели клинику стенокардии ФК II по Канадской классификации 1976 года [71], сопутствующую АГ в 87 % случаев, в 20 % сахарный диабет 2 типа (СД), в 49 % - стенозы внутренней сонной артерии (ВСА) (приустьевое и устьевое расположение), в 88,7 % – ФК ХСН II по NYHA, в 48 % перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ). У всех пациентов на фоне приема липидснижающей терапии не был достигнут целевой уровень ЛПНП.

Все пациенты имели низкий уровень депрессии по шкале Бека – II, умеренную или высокую личностную тревожность и низкий уровень ситуативный тревожности. Все пациенты имели низкий риск неблагоприятного исхода по шкале Euroscore II на дооперационном этапе. Клинико-anamnestические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, планируемых на коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения

Показатель	Пациенты с ИБС, n=230
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	62 [58,0; 66,0]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	27,5 [25,3; 30,4]
Курение, n (%)	92 (40)
Количество лет обучения, Me [Q25; Q75]	11,0 [10,0; 15,0]
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	1,0 [1,0; 7,0]
ФК стенокардии, n (%)	
0-I	39 (17,0)
II	145 (63,0)
III-IV	46 (20)
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, n (%)	110 (48)
Наличие АГ в анамнезе, n (%)	200 (87)
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	6,5 [3,0; 11,0]
ХСН (ФК по NYHA), n (%)	
I	12 (5,2)
II	204 (88,7)
III-IV	14 (6,1)
Наличие СД 2 типа, n (%)	46 (20)
Стенозы ВСА <50%, n (%)	113 (49)

## Продолжение таблицы 1

Показатель	Пациенты с ИБС, n=230
Фракция выброса левого желудочка, %, Ме [Q25; Q75]	63,0 [51,0; 66,0]
Стеноз артерий нижних конечностей, n (%)	37 (16)
Общий холестерин, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	4,2 [3,4; 5,3]
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,0 [0,9;1,1]
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	2,7 [2,0; 3,4]
Триглицериды, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,5 [1,2; 2,1]
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q25; Q75]	88 [76,0; 99,0]
Глюкоза, ммоль/л Ме [Q25; Q75]	6,1 [5,6; 6,7]
Euroscore, баллы, Ме [Q25; Q75]	1,3 [0,8; 2,0]
Euroscore, %, Ме [Q25; Q75]	1,3 [0,9; 1,7]
МОСАоса, баллы, Ме [ Q25; Q75]	26 [25,0; 28,0]
Шкала Бека - II, баллы Ме [Q25; Q75]	2,0 [1,0; 4,0]
Опросник СХ-ЛТ Ме [Q25; Q75]	37 [33,0; 43,0]

Базисная терапия пациентов на дооперационном этапе выглядела следующим образом: 96 % пациентов принимали селективные  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол фумарат 5–10 мг в сутки, метопролола тартрат 25–50 мг  $\times$  2 р/д, небивалол 5–10 мг в сутки), 96 % – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприла 5–10 мг в сутки) или сартаны (лозартан 25–50 мг, вальсартан 80–160 мг), 94 % – статины (аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг в сутки), 98 % – дезагреганты (ацетилсалициловая кислота 75 мг в сутки), 15 % – получали антагонисты кальция (амлодипин 5–10 мг в сутки). В качестве дополнительного антиангинального и гипотензивного препарата, а также для профилактики приступов стенокардии 4 % принимали пролонгированный нитраты (изосорбид-5-мононитрат 40–120 мг в сутки). У 9 % к базисной терапии ХСН были добавлены антагонисты минералокортикоидных рецепторов (верошпирон 25–

50 мг в сутки) и 4 % – диуретики (гидрохлортиазид 12,5–25 мг, торасемид 5 мг) (таблица 2).

Таблица 2 – Группы препаратов, применяемых на госпитальном этапе у пациентов, планируемых на коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, n (%)

Группы препараты	Пациенты с ИБС, n=230
β-адреноблокаторы	221 (96)
Статины	216 (94)
Дезагреганты	225 (98)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны	221 (96)
Антагонисты кальция	34 (15)
Антагонисты антагонисты минералокортикоидных рецепторов	21 (9)
Нитраты	9 (4)
Диуретики	9 (4)

Всем пациентам проводится забор крови из кубитальной вены для определения концентрации маркеров нейроваскулярной единицы (NSE, белка S100, BDNF).

Перед операцией, накануне, всем пациентам были назначены алпразолам 1 мг или гидроксизин 50 мг в однократной дозе, а в день операции, утром за 60–90 минут до вмешательства, с целью премедикации вводили внутримышечно промедол 2 % – 1 мл. Вводная анестезия осуществлялась по стандартной методике: фентанил 0,005 % раствор (мкг/кг/ч) в сочетании с миорелаксантами и анестетиками. Поддерживающая анестезия в большинстве (78 %) случаев была внутривенная (пропофолом), в 20 % сбалансированная (пропофолом в сочетании с севофлураном) и в 2 % ингаляционная – севофлураном.

Всем пациентам было выполнено КШ в условиях ИК. Во время операции проводился непрерывный мониторинг АД (неинвазивным и инвазивным способами), ЭКГ, частоты сердечных сокращений, термометрия, а также пульсоксиметрия. Большинство операций было выполнено в условиях нормотермии и гемодилюции на уровне 25–30 %. Гепаринизация проводилась в дозе 3 мг/кг массы тела под контролем активированного времени свертывания крови (АВСК). Перфузионный индекс находился в диапазоне 2,5–2,7 л/мин/м<sup>2</sup>. Первичный объем заполнения контура ИК – 1–100 мл, поддерживались среднее АД 60–80 мм рт. ст., содержание гемоглобина в крови  $\geq 75$  г/л. С целью защиты миокарда в большинстве случаев использовалась фармакологическая кардиоopleгия с применением кустодиола (88 %) и в 12 % кровяная холоддовая кардиоopleгия. На протяжении всего времени операции проводился контроль кислотно-щелочного состояния и газового состава крови. Проводился непрерывный мониторинг оксигенации коры головного мозга (rSO<sub>2</sub>) в режиме реального времени («INVOS-3100», SOMANETICS, США). После проведения оперативного вмешательства все пациенты переводились в реанимационное отделение. Длительность пребывания пациентов в реанимационном отделении у большинства (78 %) составила не более 24 часов и у 22 % - не более суток. Выраженность полиорганной недостаточности оценивалась на 1-2 сутки после лечения пациента в реанимационном отделении по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (<https://clincalc.com/IcuMortality/SOFA.aspx>). Выраженная полиорганная недостаточность после операции наблюдалась у 23 % пациентов. Основные показатели интраоперационные и раннего послеоперационного периодов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Интраоперационные параметры коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца, Me [Q25; Q75]

Характеристика	Пациенты с ИБС, n=204
Длительность операции, мин.	210,0 [180,0; 241,0]
Длительность ИК, мин.	81 [64,0; 102,0]
Время пережатия аорты, мин.	52,0 [41,0; 64,0 ]
Температура ИК, °С	35,6 [35,4; 35,7 ]
Количество наложенных шунтов	3,0 [2,0; 3,0]
Количество кардиоплегий	2,0 [2,0; 3,0 ]
SOFA, балл	1,5 [0,0; 4,0 ]
АД, мм рт. ст. среднее	62 [60,0; 67,7]
рН среднее	7,425 [7,4; 7,47]
Парциальное давление CO <sub>2</sub> , мм рт.ст., среднее	38,7 [35,06 ; 42,3 ]
Сатурация O <sub>2</sub> артериальной крови средняя, %	93,4 [ 85,9; 98,40 ]
Гематокрит, %, средний	31,5 [ 29,50; 33,1]
Гемоглобин, г/л, средний	103,3 [ 97,0 ; 110,8 ]
Парциальное давление O <sub>2</sub> , мм рт. ст., среднее	173,5 [113,2; 231]
Глюкоза, ммоль/л, среднее	8,6 [7,8; 9,9]
Лактат, среднее	2,02 [1,58; 2,7 ]

**ИССЛЕДОВАНИЕ № 1.** Оценка эффективности применения когнитивных тренингов (КТ1) с использованием комбинации постурального и когнитивных компонентов в профилактике ранней ПОКД у пациентов, перенёсших КШ в условиях ИК. Исследование проводилось в период с 2021 по 2023 годы.

После включения пациентов в исследование, еще на догоспитальном этапе после проведения МРТ головного мозга у одного пациента выявлены лакунарные кисты от 2–5 мм в правой теменной доле головного мозга, в связи с чем пациент был выведен из дальнейшего наблюдения. Помимо этого, у восьми пациентов была пересмотрена тактика хирургического лечения: у шести – на КШ без ИК, у двух – на

сочетанное вмешательство (КШ + односторонняя каротидная эндартерэктомия). Необходимо отметить, что исследование проходило во время пандемии COVID-19, в связи с чем трое пациентов были выписаны из отделения по причине контакта с COVID – положительными пациентами. Таким образом, в исследовании осталось 110 пациентов. Основные клиничко-anamнестические характеристики представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Общие клиничко-anamнестические характеристики пациентов исследования № 1

Показатель	Пациенты с ИБС, n=110
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	62 [58,0; 66,0]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	28,08 [25,7; 30,9]
Курение, n (%)	44 (40)
Количество лет обучения, Me [Q25; Q75]	11,0 [10,0; 15,0]
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,5; 5,0]
ФК стенокардии, n (%)	
0-I	19 (17)
II	69 (63)
III-IV	22 (20)
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, n (%)	54 (49)
Наличие АГ в анамнезе, n (%)	97 (88)
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	6,0 [3,0; 10,0]
ХСН (ФК по NYHA), n (%)	
I	4 (4,5)
II	98 (89,1)
III-IV	7 (6,4)
Наличие СД 2 типа, n (%)	22 (20)
Стенозы ВСА <50%, n (%)	55(50)

*Продолжение таблицы 4*

Показатель	Пациенты с ИБС, n=110
Стеноз артерий нижних конечностей, n (%)	22 (20)
Общий холестерин, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	4,2 [3,5; 5,3]
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,0 [0,85;1,13]
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	2,5 [1,7;3,4]
Триглицериды, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,8 [1,2; 2,5]
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q25; Q75]	87 [73,0; 100,0]
Глюкоза, ммоль/л Ме [Q25; Q75]	6,3 [5,5;7,0]
Euroscore, балл, Ме [Q25; Q75]	1,0 [0,75; 2,0]
Euroscore, %, Ме [Q25; Q75]	1,3 [0,7; 2,15]
Моса,балл, Ме [ Q25; Q75]	27 [25,0; 28,0]
Шкала Бека - II, балл, Ме [Q25; Q75]	2,0 [1,0; 5,0]
Опросник СХ-ЛТ, Ме [Q25; Q75]	38 [34,0; 41,0]
Опросник СХ-СТ, Ме [Q25; Q75]	19 [16,0; 26,0]

Основные интраоперационные параметры пациентов данного исследования представлены в таблице 5. В первые сутки раннего послеоперационного периода у двух пациентов наблюдался повышенный темп отделяемого по дренажам, по поводу чего проведено оперативное вмешательство - ревизия средостения и плевральных полостей. Однако источник кровотечения не был найден. Проведена гемотрансфузия свежзамороженной плазмы. В связи с развитием данных осложнений пациенты были выведены из дальнейшего наблюдения.

Таблица 5 – Интраоперационные параметры пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях ИК, включенных в исследование № 1, Ме [Q25; Q75]

Характеристика	Пациенты с ИБС, n=110
Длительность операции, мин.	210,0 [180,0; 241,0]
Длительность ИК, мин.	81,5 [64,0; 102,5]
Время пережатия аорты, мин.	52,0 [41,0;64,0]
Температура ИК, °С	35,6 [35,4;35,7]
Количество наложенных шунтов	3,0 [2,0; 3,0]
Количество кардиоплегий	2,0 [2,0; 3,0]
SOFA, балл	1,0 [0,0; 4,0]
Артериальное давление, мм рт. ст., среднее	62 [60,0; 68,0]
ph среднее	7,43 [7,4; 7,47]
Парциальное давление CO <sub>2</sub> , мм рт. ст., среднее	38,7 [35,0; 41,6]
Сатурация O <sub>2</sub> артериальной крови средняя, %	93,55 [85,9; 98,4]
Гематокрит, %, средний	31,5 [29,5;33,2]
Гемоглобин, г/л, средний	103,4 [97,6; 110,6 ]
Парциальное давление O <sub>2</sub> , мм рт. ст., среднее	176,1 [113,2; 232,9]
Глюкоза, ммоль/л, среднее	8,8 [7,7; 10,0]
Лактат, среднее	2,02 [1,58; 2,7]

После проведения психометрического исследования на 2-3-е сутки после КШ у трех пациентов не была диагностирована ранняя ПОКД. Эти пациенты были также выведены из дальнейшего наблюдения. Таким образом, в исследовании осталось 105 человек. В эти же сроки была проведена рандомизация методом конвертов, в результате которой было сформировано две группы: первая группа – пациенты с курсом КТ1 (n=50) и вторая группа – пациенты без КТ1 (n=55).

**Процедура когнитивного тренинга № 1.** Тренинг разработан сотрудниками НИИ КПССЗ и зарегистрирован в Роспатенте РФ [38, 50]. Начиная с 3-4-го дня

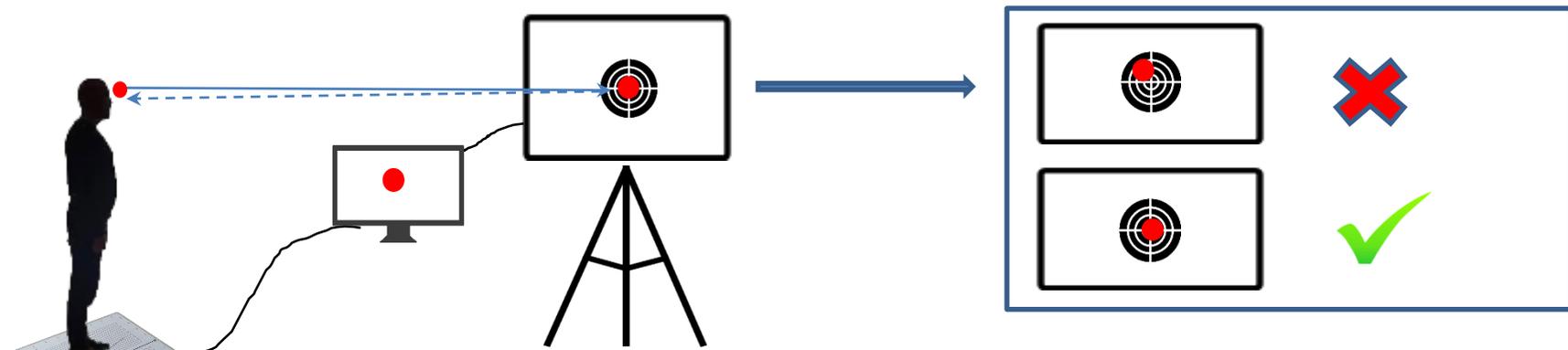
послеоперационного периода КШ, пациентам, рандомизированных в группу с КТ1 проводили тренировки с комбинацией постурального и когнитивного компонентов. Когнитивный тренинг проводился ежедневно, в первой половине дня, в хорошо освещенном и вентилируемом помещении. Среднее количество сеансов –  $6 \pm 1$ . Продолжительность тренировочной сессии составила от 5 до 20 минут. Постуральный тренинг проводился с помощью аппаратно-программного стабилографического комплекса «Стабилан-01-2» (г. Таганрог, Россия) (рисунок 2).



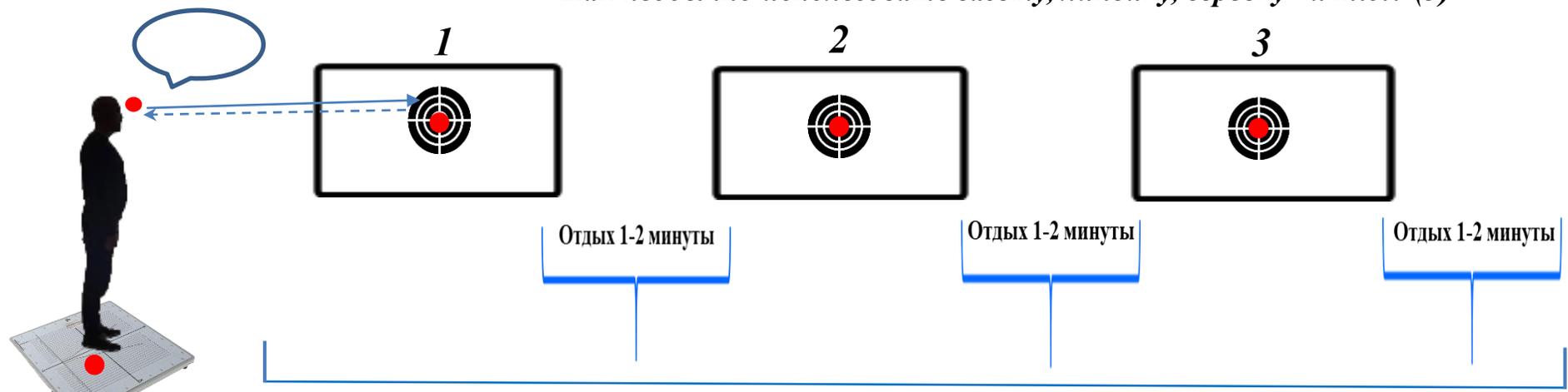
Рисунок 2 – Проведение сеанса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов с помощью аппаратно-программного стабилографического комплекса «Стабилан-01-2»

Постуральный тренинг проводился с помощью аппаратно-программного стабилографического комплекса «Стабилан-01-2» (г. Таганрог, Россия). Пациент, находясь в удобной одежде и обуви, стоя на стабилографической платформе, выполнял моторную задачу в виде удержания равновесия, поддерживая его под контролем смещения общего центра давления (ОЦД) при использовании обратной зрительной связи. На экране компьютерного монитора ОЦД был представлен в виде маркера, который необходимо совмещать с мишенью, находящейся в центре

монитора (постуральная задача). При этом, пациент должен был выполнить последовательно различные когнитивные задачи. Первая когнитивная задача: называние слов на определенную букву (например, «с», «л», «т» и т.д., при этом буквы меняются от процедуры к процедуре), продолжительность выполнения задачи – 1-1,5 минуты. Затем пациент сходил с стабиллоплатформы для отдыха, сидя на стуле, и получал дальнейшие инструкции (продолжительность отдыха – 1-1,5 минуты). После отдыха пациент снова вставал на стабиллоплатформу и продолжал выполнять стабиллографическое задание и одновременно вторую когнитивную задачу - устный счет в виде последовательного вычитания от 100 по 7 в течение 1-1,5 минут. Далее пациент отдыхал, сидя на стуле и получал дальнейшие инструкции (продолжительность отдыха – 1-1,5 минуты). После отдыха пациент снова вставал на стабиллоплатформу, продолжая выполнять стабиллографическое задание и одновременно выполнял третью когнитивную задачу - задача открытого типа Дж. П. Гилфорда «Необычное использование обычного предмета» (например, «кирпич», «газета», «линейка»), при этом предмет менялся от процедуры к процедуре (продолжительность выполнения задачи – 1-1,5 минуты). В последующем продолжительность сессий тренинга увеличивалась ежедневно и к концу курса составляла 20 минут. Пациент мог прекратить тренировку в любое время при ухудшении самочувствия. Большая часть пациентов отметила удовлетворительную приемлемость выполнения КТ1 (рисунок 3).



- «Называют слова на букву «с», «м», «л» и т.д. (1)
- «Последовательно отнимают от числа 100 - семь» (2)
- «Как необычно использовать газету, линейку, веревку» и т.д.? (3)



**Продолжительность сессии от 5 до 20 минут**

ОЦД - общее центральное давление  
 ● - маркер ОЦД

Рисунок 3 – Схема проведения когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов с помощью аппаратно-программного стабилографического комплекса «Стабилан-01-2»

Необходимо отметить, что из группы пациентов с КТ1 уже на этапе проведения тренингов у трех пациентов был выявлен COVID-19, в связи с чем пациенты были изолированы и не смогли продолжить участие в исследовании. В группе без КТ1 у двух пациентов был выявлен COVID-19, в связи с чем пациенты также были изолированы и не смогли продолжить участие в исследовании. Помимо этого, из этой же группы один пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании. Таким образом, в конечный анализ результатов исследования вошли данные 99 пациентов: из группы с КТ1 – 47 и из группы без КТ1 – 52 человека.

В ранний послеоперационный период у 13,13 % наблюдалось развитие минимального гидроторакса, не требующего плевральной пункции. В 8,08 % у пациентов наблюдалось развитие пароксизмов фибрилляции предсердий, купированных внутривенным введением амиодарона. В 3,03 % случаев наблюдалось развитие нижнедолевой пневмонии. 2,02 % пациентов потребовалась длительная инотропная поддержка (таблица 6).

Таблица 6 – Осложнения раннего послеоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов, включенных в исследование № 1, n (%)

Осложнение	Пациенты, n=99
Летальность	0
Гидроторакс	13 (13,13)
Гидроперикард	3 (3,03)
ОНМК	0
Длительная инотропная поддержка	2 (2,02)
Инфаркт миокарда	0
Пароксизм фибрилляции предсердий	8 (8,08)
Нижнедолевая пневмония	3 (3,03)
Без осложнений	70 (70,71)

**ИССЛЕДОВАНИЕ № 2.** Оценка эффективности применения когнитивных тренингов (КТ2) с использованием комбинации простой зрительно-моторной и когнитивной задачи в профилактике ранней ПОКД у пациентов, перенёсших КШ в условиях ИК. Исследование проводилось в период с 2020 по 2022 годы.

Первоначально в исследование было включено 107 пациентов. После включения пациентов в исследование и проведения МРТ головного мозга у двух пациентов выявлены лакунарные кисты от 2-5 мм в правой теменной доле головного мозга, в связи с чем пациенты были выведены из дальнейшего наблюдения. У восьми пациентов была пересмотрена тактика хирургического лечения: у пяти - на КШ без ИК, у двух – на сочетанное вмешательство (КШ + односторонняя каротидная эндартерэктомия), у одного - на чрескожное коронарное вмешательство. Три пациента были исключены из дальнейшего исследования, так как были выписаны из отделения по причине контакта с COVID-положительными пациентами. Таким образом, продолжили участвовать в исследовании 94 пациента. Основные клинико-anamnestические характеристики пациентов, включенных в исследование № 2 представлены в таблице 7.

На вторые сутки после проведения психометрического тестирования у двух пациентов не была диагностирована ранняя ПОКД, в связи с чем рандомизация на 2-3-и сутки проведена у 92 пациентов. В результате было сформировано две группы: первая группа – пациенты с курсом КТ2 (n=47) и вторая группа – пациенты без КТ (n=45).

Основные интраоперационные параметры пациентов данного исследования представлены в таблице 8.

Таблица 7 – Общие клинико-anamнестические характеристики пациентов исследования № 2

Показатель	Пациенты с ИБС, n=94
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	64 [61,0; 69,0]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	27,5 [25,3; 30,4]
Курение, n (%)	34 (36)
Количество лет обучения, Me [Q25; Q75]	11,0 [10,0; 12,0]
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,5; 6,0]
ФК стенокардии, n (%):	
0-I	16 (17,0)
II	59 (63,0)
III-IV	19 (20)
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, n (%)	45 (48)
Наличие АГ в анамнезе, n (%)	82 (87)
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	10 [3,0; 15,0]
ХСН (ФК по NYHA), n (%):	
I	4 (4,26)
II	84 (89,46)
III-IV	6 (6,38)
Наличие СД 2 типа, n (%)	19 (20,0)
Стенозы ВСА <50%, n (%)	46(49)
Фракция выброса левого желудочка, %, Me [Q25; Q75]	64,0 [51,0; 66,0]
Стеноз артерий нижних конечностей, n (%)	15 (16)
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	3,3 [2,8; 3,8]
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,1 [1,0;1,2]
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,7 [1,2; 2,7]
Триглицериды, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	0,9 [0,7; 1,5]
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q25; Q75]	91,5 [79,0; 99,0]
Глюкоза, ммоль/л Me [Q25; Q75]	6,3 [5,8;6,7]

## Продолжение таблицы 7

Показатель	Пациенты с ИБС, n=94
Euroscore, балл, Ме [Q25; Q75]	1,27 [0,8; 1,8]
Euroscore, %, Ме [Q25; Q75]	1 [0,6; 1,4]
Моса, баллы, Ме [ Q25; Q75]	26 [24,0; 27,0]
Шкала Бека - II, балл, Ме [Q25; Q75]	3,0 [1,0; 4,0]
Опросник СХ-ЛТ Ме [Q25; Q75]	40 [32,0; 43,0]
Опросник СХ-СТ Ме [Q25; Q75]	20 [17,0; 28,0]

Таблица 8 – Интраоперационные параметры пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, включенных в исследование № 2, Ме [Q25; Q75]

Характеристика	Пациенты с ИБС, n=94
Длительность операции, мин.	207,5 [170,0; 234,5]
Длительность ИК, мин.	80 [61,0; 96,0]
Время пережатия аорты, мин.	51,0 [42,0; 64,0]
Температура ИК, °С	35,6 [35,4; 35,7]
Количество наложенных шунтов	3,0 [2,0; 3,0]
Количество кардиоплегий	2,0 [2,0; 2,0]
SOFA, балл	2,0 [0,0; 4,0]
АД, мм рт. ст. среднее	61,5 [57,0; 62,0]
ph среднее	7,43 [7,4; 7,5]
Парциальное давление CO <sub>2</sub> , мм рт. ст., среднее	39,5 [35,3; 43,5]
Сатурация O <sub>2</sub> артериальной крови средняя, %	91,6 [87,4; 98,2 ]
Гематокрит, %, средний	30,9 [ 29,4 ;32,0]
Гемоглобин, г/л, средний	100,6 [96,0; 106,2 ]
Парциальное давление O <sub>2</sub> , мм рт. ст., среднее	146,4 [109,3; 210,7]
Глюкоза, ммоль/л, среднее	8,5 [8,1; 9,2]
Лактат, среднее	2,02 [1,58; 2,7]

**Процедура когнитивного тренинга № 2.** Тренинг разработан сотрудниками НИИ КПССЗ и зарегистрирован в Роспатенте РФ (пат. 2790936) [38]. Начиная с 3-4-го дня послеоперационного периода КШ, пациентам, рандомизированных в группу с КТ2, проводили тренировки с комбинацией простой зрительно-моторной задачи и когнитивного компонента. Когнитивный тренинг проводился ежедневно, в первой половине дня, в хорошо освещенном и вентилируемом помещении. Среднее количество сеансов –  $6 \pm 1$ . Продолжительность тренировочной сессии составила от 5 до 20 минут. Тренирующая процедура проводилась с помощью психофизиологического комплекса «Статус ПФ» (Россия) на персональном компьютере (рисунок 4).

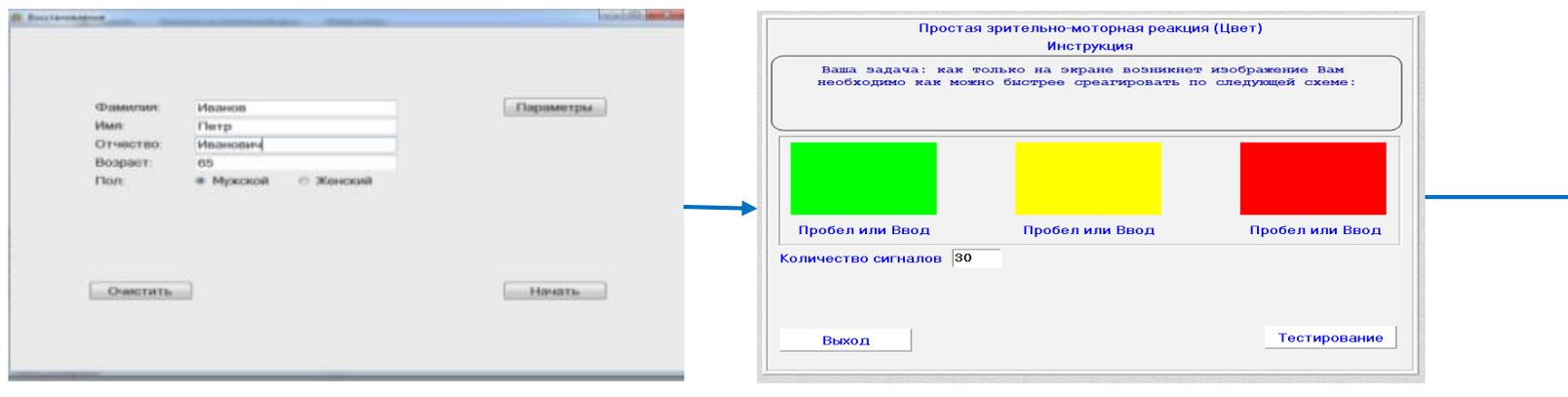


Рисунок 4 – Проведение сеанса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторной задачи и когнитивных компонентов с помощью программно-аппаратного комплекса «Status PF»

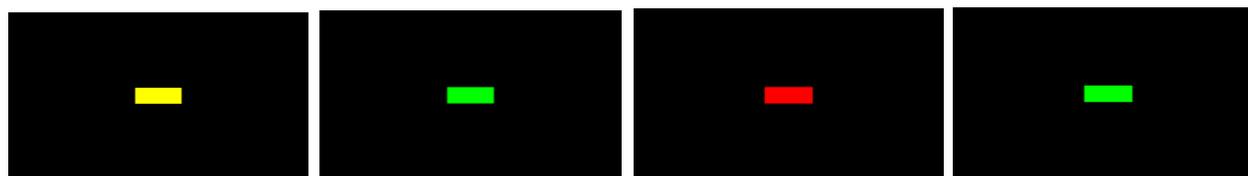
Пациент выполнял одновременно задание на зрительно-моторную реакцию и одно из нескольких вербальных заданий. При выполнении задания на зрительно-моторную реакцию пациенту требовалось как можно быстрее нажать клавишу «Пробел» на клавиатуре правой рукой в ответ на появлении на экране цветного прямоугольника. Одновременно исследователем, в устной форме, поочередно, пациенту предъявлялись вербальные задания: называние предметов на определенную букву (буквы изменялись от процедуры к процедуре), далее

обратный устный счет (последовательно отнимать от 100 любую предложенную цифру) и когнитивную задачу открытого типа Гилфорда Дж. П. «Необычное использование обычного предмета» (предметы изменялись от процедуры к процедуре) [59]. Пациенту необходимо было одновременно выполнять задания на зрительно-моторную реакцию и решать когнитивные задания. Длительность одной сессии КТ2 от 5 до 20 минут, возрастая на протяжении всего курса тренинга, всего в среднем за период госпитализации проводилось 5-7 сессий (рисунок 5).

Необходимо отметить, что из группы пациентов с КТ2 уже на этапе проведения тренингов у двух пациентов был выявлен COVID-19, в связи с чем пациенты были изолированы и не смогли продолжить участие в исследовании, один пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании. Помимо этого, у одного пациента на 3-и сутки раннего послеоперационного периода КШ наблюдался повторный ИМ (Q-необразующий, передний распространенный, задне-нижний, Killip I) по причине тромботической окклюзии ствола левой коронарной артерии, по поводу которой проведено чрескожное коронарное вмешательство со стентированием ствола левой коронарной артерии - огибающей артерии и ствола левой коронарной артерии – передней нисходящей артерии (2 DES). В группе пациентов без КТ также в одном случае наблюдалось развитие ИМ на 4-е сутки после КШ (Q-образующего переднеперегородочный, передневерхушечный). При проведении у данного пациента коронарошунтографии был установлен выраженный конкурирующий кровоток и несостоятельность шунта, стеноз передней нисходящей артерии 90 %. Была проведена ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии (1 DES). В ранний послеоперационный период у 12,2 % наблюдалось развитие минимального гидроторакса, не требующего плевральной пункции. В 9,8 % у пациентов наблюдалось развитие пароксизмов фибрилляции предсердий, купированных внутривенным введением амиодарона. В 3,7 % случаев наблюдалось развитие нижнедолевой пневмонии, у 1,21 % пациентов потребовалась длительная инотропная поддержка (таблица 9).



- «Называйте слова на букву «с», «м», «л» и т.д.

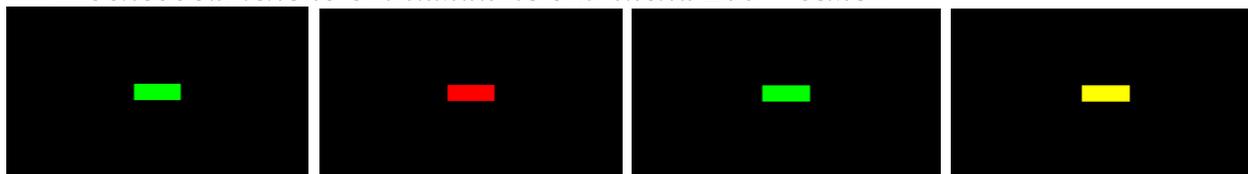


продолжительность  
тренинга 1 мин.,  
далее отдых 1,5-2 мин.

.....



- «Последовательно отнимайте от числа 100 - семь»

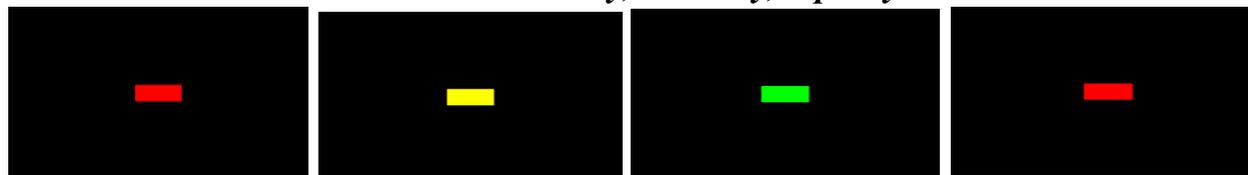


продолжительность  
тренинга 1 мин.,  
далее отдых 1,5-2 мин.

.....



- «Как необычно использовать газету, линейку, веревку» и т.д. ?



продолжительность  
тренинга 1 мин.,  
далее отдых 1,5-2 мин.

.....

.....

Рисунок 5 – Схема проведения когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторной задачи и когнитивных компонентов и последовательные фрагменты программы ЭВМ для его реализации

Таблица 9 – Осложнения раннего послеоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов, включенных в исследование № 2, n (%)

Осложнение	Пациенты, n=81
Летальность	0
Гидроторакс	10 (12,4)
Гидроперикард	4 (4,9)
ОНМК	0
Длительная инотропная поддержка	1 (1,2)
Инфаркт миокарда	2(2,5)
Пароксизм фибрилляции предсердий	8 (9,9)
Нижнедолевая пневмония	3 (3,7)
Без осложнений	53 (65,4)

Также в группе без КТ у трех пациентов был выявлен COVID-19, в связи с чем пациенты были изолированы и не смогли продолжить участие в исследовании, а три пациента отказались от дальнейшего участия в исследовании. Таким образом, в конечный анализ результатов исследования вошли данные 81 пациента: из группы с КТ2 – 43 и из группы без КТ– 38 человека.

## 2.2 Методы обследования

### 2.2.1 Общеклиническое обследование

Общеклиническое обследование пациентов включало сбор жалоб и анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр с регистрацией антропометрических параметров (рост (м), вес (кг), ИМТ (кг/м<sup>2</sup>), а также измерение ЧСС, АД при помощи ручного сфигмоманометра с использованием плечевой манжеты

стандартного размера на основании рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии Российского и Европейского общества кардиологов [46, 121].

### 2.2.2 Лабораторные методы

**Общий анализ крови.** Подсчет форменных элементов крови проводился на аппарате («NIIHONKONDEN MEK 7222K», Япония), импедансным методом определения электрического сопротивления.

**Биохимическое исследование крови.** Общебиохимические показатели крови, такие как: глюкоза, гликированный гемоглобин, креатинин, мочеви́на, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, а также показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) определялись с помощью автоматического биохимического анализатора («Konelab I 30», Финляндия). Применялся стандартный метод с использованием реактивов фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия). Считается нормой для здоровых лиц, следующие показатели расширенной липидограммы: ОХ –  $\leq 5,0$  ммоль/л, ХС-ЛПВП – более 1,0 ммоль/л у мужчин, более 1,2 ммоль/л у женщин, ХС-ЛПНП –  $\leq 3,0$  ммоль/л, ТГ –  $\leq 1,7$  ммоль/л; для пациентов с ИБС (пациенты категории очень высокого риска): ОХ –  $\leq 4,0$  ммоль/л, ХС-ЛПВП –  $> 1,0$  ммоль/л у мужчин,  $> 1,2$  ммоль/л у женщин, ХС-ЛПНП –  $< 1,4$  ммоль/л, ТГ –  $< 1,7$  ммоль/л в соответствии с российскими и европейскими рекомендациями [1].

**Маркеры нейроваскулярной единицы.** Для определения концентраций в плазме показателей нейроваскулярной единицы (НВЕ) проводился забор крови из локтевой вены, в пробирки с активатором свертывания, далее выполнялось центрифугирование, при трех тысячах оборотов за 60 секунд на протяжении 15

минут. Сыворотка хранилась при температуре – 70 °С. С помощью твердофазного иммуноферментного анализа по ELISA на планшетном ридере «Униплан» (ПИКОН, Россия) определяли концентрации NSE, белка S100 $\beta$  и BDNF. Перечень показателей НВЕ, фирмы производителей диагностических наборов для ИФА-исследований и референсные значения показателей представлены в таблице. Референсные значения показателей НВЕ вычислены на основе определения маркеров, перечисленных выше в популяции здоровых людей (группа контроля, n= 50).

Таблица 10 – Перечень маркеров нейроваскулярной единицы, определяемых у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Показатель	Единица измерения	Диагностический набор для ИФА-исследования	Референсные значения
NSE	мкг/л	«FUJIREBIO Diagnostics, Inc.», Швеция	<10,5
S100 $\beta$	нг/л	«FUJIREBIO Diagnostics, Inc.», Швеция	<90
BDNF	пг/мл	«R&D Systems, Inc.», США	6186- 42580

### 2.2.3 Инструментальные методы

**Электрокардиография:** регистрация ЭКГ в 12 отведениях проводилась с помощью аппарата «Heart MIRRO» (Англия). Интерпретация данных ЭКГ осуществлялась по общепринятой методике [48].

**Трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ)** выполнялась на ультразвуковом сканере экспертного класса («General Electric Vivid 7 Dimension LCD», США), из парастернального и верхушечного доступов в двух-, четырех- и

пятикамерном сечениях по стандартной методике Фейгенбаума (1999), с помощью линейного датчика с частотой 2,5 МГц. Во время исследования пациент находился в положении лежа на левом боку. С целью определения зон гипо- и акинеза, наличия аневризм, оценки клапанного аппарата и следующих параметров: размеры полостей сердца – левого и правого предсердий и желудочков, толщина стенок левого желудочка и межжелудочковой перегородки; конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка, конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка, ударный объем и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Для вычисления ФВ ЛЖ использовалась следующая формула:  $\text{ФВ ЛЖ} = (\text{КДО} - \text{КСО} / \text{КДО}) \times 100 \%$ .

**Цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА)** выполнялось по стандартной методике ультразвуковым сканером экспертного класса «General Electric Vivid 7 Dimension LCD» (США) с помощью линейных датчиков с частотой 5–7 МГц в В-режиме. В основу интерпретации полученных данных по степени выраженности стенозов легла классификация «North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial» (NASCET) и «European Carotid Surgery Method» (ECST), согласно которой выделяют отсутствие стенозов, малый стеноз – менее 30 %, умеренный – 30–49 %, выраженный – 50–69 %, критический – 70–99 % и окклюзию [11].

**Селективная коронароангиография (КАГ)** выполнялась с целью уточнения характера поражения коронарного русла по методике М. Р. Judkins (1967), которая предполагает введение катетера путем чрескожной пункции радиальной или феморальной артерии по Сильдингеру, на ангиографической установке «INNOVA 3100» (Германия), «Artis one» фирмы «Siemens» (Германия), «Allure Philips Healthcare» (США). Использовали рентгенконтрастное вещество: ксенитикс-350. Методика отвечает задачам массового обследования лиц, страдающих ИБС. Сужение просвета коронарного сосуда более 70 % считается гемодинамически значимым стенозом.

**Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ)** проводилась с целью получения мультиплоскостных изображений в T1, T2, T2 flair, DWI

последовательностях на аппарате «Toshiba Excelart Vantage» (Япония) напряжением 1,5 тесла для выявления органического повреждения вещества головного мозга и наличия постинсультных кист.

**Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ** проводилось с анализом variability сердечного ритма и интервала QT с помощью системы «Инкарт – Кардиотехника» («Kenz», Япония). Анализ осуществлялся по общепринятой методике [42]. Исследование проводилось с целью верификации тяжелых нарушений ритма и проводимости сердца, таких как постоянная или пароксизмальная форма фибрилляций предсердий.

**Стабилометрическое исследование** проводилось с помощью аппаратно-программного стабилографического комплекса «Стабилан-01-2» (г. Таганрог, Россия). Пациент находится в удобной одежде и обуви, выполняет одно из моторных заданий, стоя на стабилоплатформе, поддерживает равновесие с контролем ОЦД при использовании обратной зрительной связи [53, 100]. Стабилоплатформа использовалась исключительно для проведения постурального тренинга без регистрации параметров.

## **2.2.4 Нейрофизиологические методы**

### **2.2.4.1 Психометрическое тестирование**

Оценка когнитивных функций проводилась в два этапа:

**I этап** – исследование с помощью скрининговой психометрической шкалы MoCA (Монреальская шкала когнитивной оценки), состоящей из семи субтестов [196]:

- 1) образно-пространственные/исполнительные функции (5 баллов);
- 2) именование предметов (3 балла);

- 3) память (5 баллов для отсроченного воспроизведения);
- 4) внимание (6 баллов);
- 5) языковые навыки (3 балла);
- 6) абстрактное мышление (2 балла);
- 7) ориентация (6 баллов).

Максимально возможное количество баллов – 30. 026 и более баллов считается нормальным. Если обследуемый имеет  $\leq 12$  лет общей продолжительности обучения, то добавляется один балл. Время для проведения MoCA составляет примерно 10 минут.

**II этапом** проводилась оценка состояния когнитивного статуса с помощью развернутого психометрического тестирования на программно-аппаратном комплексе «Status PF» (свидетельство № 2001610233 Роспатента от 05.03.2001) [20]. В качестве референсных значений основных показателей когнитивных функций были использованы значения группы контроля (условно здоровых люди) (таблица 11).

**Комплексная оценка когнитивного статуса.** Для определения состояния когнитивного статуса пациентов проводилась оценка интегральных показателей отдельных когнитивных доменов и общего интегрального показателя когнитивного статуса. Расчеты данных показателей выполнялись с помощью программы для ЭВМ в EXCEL с реализацией вывода результатов. Данная программа была разработана совместно с сотрудниками Кемеровского государственного университета и имеет свидетельство (№ 2017617368) Российского агентства по патентам и товарным знакам [24]. Расчет интегральных показателей основан на комплексном подходе. Интегральный показатель домена внимания включал количество переработанных символов за 1-ю минуту и 4-ю минуту проведения корректурной пробы Бурдона, памяти – запоминание 10 слов, бессмысленных слогов и чисел, нейродинамики – интегральные показатели времени реакции, количество ошибок и пропущенных сигналов во всех нейродинамических тестах.

Таблица 11 – Тесты развернутого этапа психометрического тестирования

Тест	Описание методики, интерпретация результатов	Референсные значения
Сенсомоторные тесты		
Сложная зрительно-моторная реакция (СЗМР)	<p>Тестирование проводится в условиях выбора двух из трех предъявляемых сигналов (цветовых фигур) в режиме реакций правой и левой рук на определенный раздражитель соответственно. Всего сигналов в тесте 30. Производится оценка времени реакции (мс) и количества ошибок</p> <p>Увеличение среднего периода реакции и количества ошибок свидетельствовало об ухудшении функционального состояния ЦНС.</p>	<p>Для показателя времени реакции – 488 [458; 520] мс, для количества ошибок – 1 [0; 1]</p>
Уровень функциональной подвижности нервных процессов (УФП)	<p>Тестирование проводится при работе установки в режиме «обратная связь». Пациенту необходимо в режиме реакции правой и левой руки сделать выбор одного из предъявляемых сигналов (цветных фигур). Длительность экспозиции тестирующего сигнала изменялась автоматически, в зависимости от ответа испытуемого, после правильного ответа экспозиция укорачивалась на 20 мс, а после неправильного - удлинялась на ту же величину. Число раздражителей (сигналов) для переработки в тесте – 120.</p> <p>Производится оценка времени реакции (мс), количества ошибок и количества пропущенных сигналов.</p> <p>Увеличение количества пропущенных сигналов и ошибок свидетельствует о нарушении подвижности нервных процессов.</p>	<p>Для времени реакции – 384 [359; 407] мс, количества ошибок – 24 [22; 29]; пропущенных сигналов – 15 [8; 19]</p>

Продолжение таблицы 11

Тест	Описание методики, интерпретация результатов	Референсные значения
<b>Внимание</b>		
Корректирующая проба Бурдона	Тестирование проводится с помощью таблицы, включающей в себя ряды, содержащие целевые буквы, расположенные случайным образом. Пациент должен отметить указанные в инструкции буквы в течение четырех минут. Программа автоматически регистрирует количество обработанных букв (символов) за 1-ю и 4-ю минуты теста. Снижение количества обработанных символов за 1-ю минуту означает ухудшение вработываемости, за 4-ю минуту – истощаемость внимания.	Для 1-ой минуты теста - 129 [86; 151] символов, для 4-ой минуты - 154 [117; 175] символов
<b>Кратковременная память</b>		
Тест «Запоминание 10 чисел»	Пациент должен запомнить и воспроизвести максимальное количество чисел в течение ограниченного времени, из 10 предъявляемых, в любой последовательности. Снижение количества запомненных чисел свидетельствует об ухудшении процессов кратковременной памяти.	Количество запомненных чисел – 5 [5; 6]
Тест «Запоминание 10 слов»	Пациент должен запомнить и воспроизвести максимальное количество слов в течение ограниченного времени, из 10 предъявляемых, в любой последовательности. Снижение количества запомненных слов свидетельствует об ухудшении процессов кратковременной словесно-логической памяти.	Количество запомненных слов – 6 [5; 7]
Тест «Запоминание 10 бессмысленных слогов»	Пациент должен запомнить и воспроизвести максимальное количество слогов в течение ограниченного времени из 10 предъявляемых, в любой последовательности. Снижение количества запомненных слогов свидетельствует об ухудшении процессов восприятия и запоминания бессмысленной информации.	Количество запомненных слогов – 4 [3; 5]

Комплексная оценка когнитивного статуса была представлена в виде интегрального показателя, который объединил три домена когнитивного статуса. Показатели рассчитывались путем оценки евклидова расстояния пациента до эталонных значений. Чем ближе значение было к 1, тем ближе к условной норме и наоборот: чем ближе к 0, тем дальше от нормы. В качестве условных норм когнитивных показателей были приняты интервалы значений, соответствующие диапазонам между квартилями [Q25; Q75] у здоровых лиц. Суммарный интегральный показатель когнитивного статуса здоровых лиц составил 0,83 [0,66; 0,91].

#### **2.2.4.2 Электроэнцефалография**

Электроэнцефалографическое исследование выполнялось на энцефалографе высокого разрешения «NEUVO» (Compumedics, США). Пациенту проводилась запись ЭЭГ с закрытыми глазами в модифицированной 64-канальной шапочке со встроенными Ag/AgCl электродами «QuikCap» (США), с помощью многоканального усилителя («Neuvo», США), на программе Scan 4.5, по 62-м стандартным отведениям. Анализировались 30 двухсекундных ЭЭГ-фрагментов без окулографических и миографических артефактов. Использовался метод быстрого преобразования Фурье для получения показателей спектральной мощности ЭЭГ. Производился расчет средних значений по всем отведениям зарегистрированной ЭЭГ в частотных диапазонах: тета ( $\theta$ )1 (4–6 Гц),  $\theta$ 2 (6–8 Гц), альфа ( $\alpha$ )1 (8–10 Гц),  $\alpha$ 2 (10–13 Гц), бета ( $\beta$ )1 (13–20 Гц),  $\beta$ 2 (20–30 Гц).

#### **2.2.5 Опросник по самооценке состояния здоровья**

Для набора группы контроля (условно здоровых люди) использовался опросник В.П. Войтенко. Данный опросник позволяет провести оценку

физического состояния здоровья. Анкета состоит из 28 вопросов, на 27 из них предусмотрены ответы «да-нет», последний вопрос требует конкретного ответа из двух предложенных. Для интерпретации результатов нужно подсчитать число неблагоприятных ответов на 27 вопросов, если на последний вопрос дан ответ «плохое», нужно прибавить 1 балл. Итоговая оценка отражает количественную самооценку здоровья: 0 – при «идеальном» и 28 – при «очень плохом» самочувствии [18]. Среднее количество баллов условно здоровых лиц по шкале Войтенко составило 5 [0; 6].

### 2.2.6 Оценка состояния психоэмоционального статуса

С целью оценки психоэмоционального статуса пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца использовались следующие опросники:

**Шкала депрессий Бека II** (Beck depression inventory II) [63]. Известно, что частота депрессивных симптомов у пациентов с ИБС составляет около 77 %. С целью оценки уровня депрессии использовался самоопросник, который содержит 21 категорию симптомов и жалоб из числа наиболее часто встречающихся у пациентов с депрессией. Пациенту необходимо выбрать только одно утверждение, которое максимально приближенно описывает его самочувствие в течение 2х последних недель.

Интерпретация полученных результатов в баллах: от 0 до 13 – отсутствие депрессивных симптомов; от 14 до 19 – легкая депрессия (субдепрессия); от 20 до 28 – умеренная депрессия; от 30 до 63 – тяжелая депрессия. Наличие по шкале депрессии Бека II от 20 до 28 баллов, является критерием исключения из исследования, так как доказано, что исходное наличие у пациента умеренной депрессии способствует снижению исходного когнитивного резерва, т. е. исходному состоянию нейронных полей [208].

**Шкала тревоги Спилбергера – Ханина** (Spielberger's State – Trait Anxiety Inventory, в модификации Ю. Л. Ханина, 1976) [47]. Данная методика позволяет оценить уровень ситуативной тревожности (как субъективную эмоциональную реакцию на экстремальную или стрессовую ситуацию в момент проведения тестирования) и уровень личностной тревожности (как приобретенную поведенческую позицию, т.е. устойчивую индивидуальную характеристику). Тестирование проводится с применением двух бланков шкал самооценки и включает в себя 40 вопросов – рассуждений, по 20 на каждый тип тревожности. Интерпретация результатов тестирования проводится в баллах:  $\leq 30$  – низкая тревожность; от 31 до 44 - умеренная тревожность;  $\geq 45$  – высокая тревожность.

### 2.2.7 Статистические методы

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. for Windows компании StatSoft, Inc. (США).

Нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова-Смирнова. При отсутствии нормального распределения количественные показатели были представлены в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей ( $Me [Q25; Q75]$ ), при нормальном распределении – в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). При отсутствии нормального распределения для анализа показателей были использованы непараметрические критерии. Качественные показатели в двух независимых группах анализировались при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Выявление различий между независимыми переменными проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни, между зависимыми переменными – с помощью критерия Вилкоксона и Фридмана (в случае наличия более двух замеров). Для оценки влияния признака на

когнитивный исход рассчитывалось отношение шансов с указанием 95%-го доверительного интервала (ОШ 95% ДИ).

Для сравнения средних значений количественного признака в трех и более независимых группах при нормальном распределении использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Статистически значимыми считались различия с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Корреляционный анализ выполняли с помощью коэффициента линейной корреляции Спирмена.

Для оценки влияния качественных факторов на когнитивный статус строились таблицы сопряженности. Сравнение процентов в этих таблицах осуществлялось с помощью многофункционального критерия Фишера.

Для нормализации распределения показателей маркеров НВЕ и ЭЭГ осуществлялось логарифмирование их значений, после чего для поиска различий в средних значениях показателей применялся  $t$ -критерий Стьюдента для независимых выборок.

Комплексная оценка нейропсихологического статуса осуществлялась путем построения интегрального показателя, основанного на расчете евклидова расстояния от данного пациента до эталонного, все значения показателей которого соответствуют норме.

Для построения решающих правил, позволяющих прогнозировать развитие ранней ПОКД, использовалась программа Statistica, модуль «Data mining», «Общие деревья» (General Classification and Regression Trees), метод Standard C&R. Для оценки качества прогностических моделей для каждой модели производился расчет чувствительности и специфичности.

## **ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **3.1 Клинико-anamнестические и нейрофизиологические показатели, маркеры нейроваскулярной единицы у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинации постурального и когнитивных компонентов**

Целью исследования № 1 явилась оценка влияния короткого курса когнитивного тренинга в виде одномоментного выполнения постуральной и когнитивных задач на когнитивные показатели, маркеры НВЕ и показатели биоэлектрической активности головного мозга у пациентов в периоперационном периоде КШ в условиях ИК.

#### **3.1.1 Клинико-anamнестические характеристики и осложнения раннего послеоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов**

На первом этапе был проведен сравнительный анализ дооперационных клиническо-anamнестических показателей пациентов, в зависимости от проведения курса КТ (постуральный тренинг с одновременным выполнением когнитивных заданий). Результаты данного анализа, представленные в таблице 12, свидетельствуют об отсутствии значимых межгрупповых различий.

Таблица 12 – Дооперационные клинико-anamнестические характеристики пациентов в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов

Показатель	Пациенты с КТ1, n=47	Пациентов без КТ, n=52	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	62,0 [58,0; 66,0]	61,0 [55,0; 64,0]	0,11
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	28,4 [25,7; 30,7]	27,0 [25,3; 30,4]	0,49
Образование, лет n (%):			
среднее	32 (68)	39 (75)	0,07
высшее	15 (32)	13 (25)	
Факт курения, n (%)	21 (44)	20 (39)	0,76
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [25;75]	1,0 [0,5; 5,0]	2,0 [1,0; 10,0]	0,86
ФК стенокардии, n (%):			
0-I	6 (12,5)	10 (20,0)	0,06
II	37 (72,7)	28 (54,0)	
III	4 (14,8)	14 (26,0)	
ХСН (ФК по NYHA), n (%):			
I	2 (4,5)	4 (6,2)	0,26
II	42 (89,5)	46 (84,6)	
III	3 (6,0)	(9,2)	
ФВ ЛЖ (%), Me [Q25; Q75]	62 [55; 67]	63 [53; 65]	0,29
Наличие АГ в анамнезе, n (%)	45 (96)	49 (94)	0,84
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	6,0 [3,0; 10,0]	5,5 [2,5; 10,0]	0,77
КИМ, мм, Me [Q25; Q75]	0,12 [0,11; 0,13]	0,12 [0,11; 0,13]	0,62
Стенозы ВСА <50 %, n (%)	26 (55,0)	22 (43,0)	0,11
СД II типа, n (%)	9 (19,1)	11 (21,1)	0,43

## Продолжение таблицы 12

Показатель	Пациенты с КТ1, n=47	Пациентов без КТ, n=52	p
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	6,3 [5,5; 7,0]	6,1 [5,4; 6,8]	0,71
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q25; Q75]	87,0[73,0;100,0]	86,0 [75,0; 99,0]	0,52
ОХ, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	4,25 [3,5; 5,38]	4,4[3,5; 5,62]	0,69
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	2,46 [1,7; 3,4]	3,04 [2,08; 3,56]	0,38
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,85; 1,13]	0,99 [0,84; 1,5]	0,62
ТГ, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,8 [1,2; 2,5]	1,61 [1,26; 1,95]	0,25
МОСА, балл, Me [Q25; Q75]	28 [27; 29]	28 [27; 28]	0,23
Веск, балл, Me [Q25; Q75]	2 [1; 4,5]	2 [1; 4]	0,51
Тревожность по шкале Спилбергера-Ханина, балл, Me [Q25; Q75]:			
личностная	38,0 [34,0; 41,0]	36,0 [32,0; 43,0]	0,6
ситуативная	19,0 [16,0; 26,0]	20,0 [16,0; 27,0]	0,53
Euroscore, %	1,33 [0,68; 2,1]	1,23 [1,83; 1,25]	0,5

Проведенный сравнительный анализ параметров интраоперационного периода, а также 1-х суток после оперативного вмешательства у пациентов обеих групп не выявил значимых межгрупповых различий (таблица 13).

В группе пациентов с КТ1 поддерживающая анестезия в 71 % случаев была пропофолом, в 21,7 % – комбинация севофлуран+пропофол и у 7,3% – диприваном, а у пациентов без курса КТ поддерживающая анестезия в 69,2 % случаев была пропофолом, в 23,1 % – комбинация севофлуран+пропофол и у 7,7 % – диприваном (p=0,7).

Таблица 13 – Показатели интраоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов в зависимости от применения зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов

Показатель	Пациенты с КТ1, n=47	Пациентов без КТ, n=52	p
Длительность ИК, мин., Me [Q25; Q75]	86 [64; 99,5]	8 [65; 108,0]	0,58
Длительность пережатия аорты, мин., Me [Q25; Q75]	51,5 [40,5; 62,0]	52,0 [42,0; 66,0]	0,19
Количество наложенных шунтов, Me [Q25; Q75]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,99
АД среднее во время ИК, мм рт. ст., Me [Q25; Q75]	62,0 [58,0; 67,0]	66,3 [62,0; 73,0]	0,07
Количество кардиоплегий, Me [Q25; Q75]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,67
pH среднее, Me [Q25; Q75]	7,41 [7,54; 7,39]	7,43 [7,4; 7,46]	0,8
Гематокрит средний, %, Me [Q25; Q75]	31,9 [29,8; 33,6]	31,4 [29,1; 33,0]	0,5
Гемоглобин средний, г/л, Me [Q25; Q75]	105,6 [99,5; 111,3]	101,8 [94,4; 109,6]	0,5
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	8,6 [7,7; 9,4]	8,9 [7,9; 10,2]	0,09
Сатурация O <sub>2</sub> артериальной крови средняя, %, Me [Q25; Q75]	98,2 [97,7; 99,8]	97,9 [97,7; 99,0]	0,24
SOFA, балл, Me [Q25; Q75]	1,4 [0; 4,0]	1,5 [0; 4,0]	0,88

Анализ осложнений раннего послеоперационного периода в исследуемых группах установил, что как в группе пациентов с КТ1, так и без КТ наиболее часто встречались такие осложнения, как минимальный гидроторакс, не требующий плевральной пункции, пароксизмы фибрилляции предсердий, купированные внутривенным введением амиодарона. Летальных случаев, а также ОНМК и ИМ в обеих группах не наблюдалось (таблица 14).

Таблица 14 – Частота развития осложнений раннего послеоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией пострурального и когнитивных компонентов, n (%)

Осложнение	Пациенты с КТ1, n=47	Пациенты без КТ, n=52	p
Летальность	0	0	–
Гидроторакс	7 (14,9)	6 (11,5)	0,67
Гидроперикард	1 (2,13)	2 (3,9)	0,67
ОНМК	0	0	–
Длительная инотропная поддержка	0	2 (3,9)	0,13
Инфаркт миокарда	0	0	–
Пароксизм фибрилляции предсердий	4 (8,5)	4 (7,7)	1,0
Нижнедолевая пневмония	1 (2,13)	2 (3,9)	0,67
Без осложнений	34 (72,3)	36 (69,2)	0,75

Таким образом, пациенты, как с курсом КТ1, так и без прохождения курса КТ, были сопоставимы по исходным клинико-anamнестическим и интраоперационным показателям. На протяжении всего госпитального периода у пациентов, прошедших курс КТ1, частота осложнений была сопоставима с пациентами без курса КТ.

### **3.1.2 Показатели когнитивных функций у пациентов при коронарном шунтировании в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией пострурального и когнитивных компонентов**

Для решения задач, поставленных в исследовании № 1, был проведен анализ изменений показателей когнитивных функций у пациентов в дооперационном периоде КШ.

Дооперационные показатели когнитивных функций обеих групп не имели статистических различий. На 2-3-е и 11-12-е сутки после операции в группе КТ1 наблюдалось значимое снижение времени реакции в тесте СЗМР ( $p=0,016$  и  $p < 0,001$  соответственно) и УФП ( $p=0,01$  и  $p=0,02$  соответственно) по сравнению с дооперационными значениями. В группе без КТ на 11-12-е сутки после операции по сравнению с дооперационными значениями время реакции при выполнении СЗМР и УФП также значимо снизилось ( $p < 0,0001$  и  $p=0,05$  соответственно), однако значения данных показателей было ниже в группе с КТ1 ( $p=0,015$  и  $p=0,004$  соответственно). Анализ количества ошибок, совершенных при выполнении теста СЗМР, не выявил значимых как внутри-, так и межгрупповых различий. При выполнении теста УФП как в группе с КТ1, так и без КТ наблюдалось увеличение количества совершенных ошибок как на 2-3-е, так и на 11-12-е сутки после КШ по сравнению с дооперационными значениями. Однако в группе без КТ изменения были значимыми ( $p=0,025$ ), тогда как у пациентов с КТ1 только на уровне тенденции. Значимых межгрупповых различий по данному показателю в послеоперационном периоде не установлено. Также не выявлено значимых внутри- и межгрупповых различий по количеству пропущенных сигналов при выполнении теста УФП (таблица 15).

Для оценки состояния когнитивных функций и постановки диагноза ранней ПОКД на 2-3-е сутки была применена упрощенная психометрическая батарея. Для этого из ранее описанной психометрической батареи были выведены тесты корректурной пробы Бурдона и «запоминания 10 слогов». Оценка показателей внимания и кратковременной памяти проведена на основании изменений на 11-12-е сутки от дооперационных значений. В обеих группах не выявлено значимых внутри- и межгрупповых различий по количеству обработанных сигналов на 1-й минуте выполнения корректурной пробы Бурдона. Однако на 4-й минуте проведения данного теста у пациентов с КТ1 наблюдалось увеличение количества обработанных символов по сравнению с дооперационными значениями ( $p=0,047$ ), тогда как у пациентов без КТ значимых изменений не выявлено. Пациенты с КТ1 обработали большее количество символов на 11-12-е сутки после КШ по

сравнению с пациентами без КТ ( $p=0,05$ ). Анализ изменений показателей кратковременной памяти у пациентов без КТ на 2-3-е сутки после КШ продемонстрировал снижение количества запомненных чисел в одноимённом тесте по сравнению с дооперационными значениями ( $p=0,013$ ), тогда как у пациентов с КТ1 внутригрупповых различий не было установлено, хотя отмечена тенденция к увеличению данного показателя на 11-12-е сутки по сравнению с дооперационными значениями. У пациентов без КТ1 наблюдалось снижение количество запомненных слов в одноименном тесте на 2-3-е сутки и восстановление до исходных значений на 11-12-е сутки после операции ( $p=0,036$ ), тогда как у пациентов с КТ1 увеличение данного показателя наблюдалось только на уровне тенденции. По другим тестам кратковременной памяти значимых межгрупповых различий в послеоперационном периоде КШ не выявлено (таблица 16).

Анализ частоты послеоперационного когнитивного снижения у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, установил следующие особенности. Как видно из таблицы 17 у пациентов с КТ1, так и без тренинга, наибольшая частота 20-ти % когнитивного снижения наблюдалась по показателям нейродинамики (количеству совершенных ошибок и пропущенных сигналов при выполнении теста УФП), внимания (количество обработанных символов на 1-й минуте проведения теста) и кратковременной памяти (количество запомненных чисел, слов и слогов).

Однако у пациентов с курсом КТ1 на 11-12-е сутки после КШ частота когнитивного снижения была ниже по количеству ошибок при выполнении теста УФП в 1,8 раза, по тесту «запоминания 10 чисел» в 1,6 раза по сравнению с пациентами без когнитивного тренинга.

Таблица 15 – Динамика показателей нейродинамики у пациентов с наличием и отсутствием когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов

Показатель	Пациенты с КТ 1, n=47			Пациенты без КТ, n=52			p
	До КШ	На 2-3-е сутки после КШ	На 11-12-е сутки после КШ	До КШ	На 2-3-е сутки после КШ	На 11-12-е сутки после КШ	
	1	2	3	4	5	6	
Сложная зрительно-моторная реакция							
Время реакции, сек	596 [576; 697]	566 [510; 580]	514 [482; 601]	598 [550; 668]	597 [527; 710]	590 [533; 640]	p <sub>1-4</sub> =0,14 p <sub>2-5</sub> =0,58 p <sub>3-6</sub> =0,015
	p <sub>1-2</sub> =0,016, p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,001, p <sub>1-2-3</sub> <0,0001			p <sub>4-5</sub> =0,71, p <sub>5-6</sub> =0,26, p <sub>4-6</sub> <0,0001, p <sub>4-5-6</sub> =0,18			
Количество ошибок	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [1; 2]	1 [0; 2]	p <sub>1-4</sub> =0,48 p <sub>2-5</sub> =0,51 p <sub>3-6</sub> =0,58
	p <sub>1-2</sub> =0,58, p <sub>1-3</sub> =0,43, p <sub>2-3</sub> =0,79, p <sub>1-2-3</sub> =0,3			p <sub>4-5</sub> =0,23, p <sub>5-6</sub> =0,68, p <sub>4-6</sub> =0,34, p <sub>4-5-6</sub> =0,87			
Уровень функциональной подвижности нервных процессов							
Время реакции, сек	460 [435; 502]	465 [429; 515]	434 [415; 486]	486 [443; 510]	479 [443; 553]	476 [463; 550]	p <sub>1-4</sub> =0,24 p <sub>2-5</sub> =0,19 p <sub>3-6</sub> =0,004
	p <sub>1-2</sub> =0,01, p <sub>1-3</sub> =0,02, p <sub>2-3</sub> =0,04, p <sub>1-2-3</sub> =0,0014			p <sub>4-5</sub> =0,36, p <sub>5-6</sub> =0,015, p <sub>4-6</sub> =0,09, p <sub>4-5-6</sub> =0,05			
Количество ошибок	26 [22,5; 29]	27 [24; 29]	27 [23; 30]	24 [23; 26]	25 [19; 21]	26 [20; 29]	p <sub>1-4</sub> =0,1 p <sub>2-5</sub> =0,35 p <sub>3-6</sub> =0,47
	p <sub>1-2</sub> =0,17, p <sub>1-3</sub> =0,52, p <sub>2-3</sub> =0,34, p <sub>1-2-3</sub> =0,07			p <sub>4-5</sub> =0,56, p <sub>5-6</sub> =0,13, p <sub>4-6</sub> =0,24, p <sub>4-5-6</sub> =0,025			
Количество пропущенных сигналов	25 [10; 26]	26 [19; 25]	23 [8; 21]	24 [23; 28]	26 [24; 28]	24 [8; 21]	p <sub>1-4</sub> =0,15 p <sub>2-5</sub> =0,72 p <sub>3-6</sub> =0,61
	p <sub>1-2</sub> =0,95, p <sub>1-3</sub> =0,59, p <sub>2-3</sub> =0,20, p <sub>1-2-3</sub> =0,48			p <sub>4-5</sub> =0,042, p <sub>5-6</sub> =0,11, p <sub>4-6</sub> =0,24, p <sub>4-5-6</sub> =0,44			

Таблица 16 – Динамика показателей внимания и кратковременной памяти у пациентов с наличием и отсутствием когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов

Показатель	Пациенты с КТ 1, n=47			Пациенты без КТ, n=52			p
	До КШ	На 2-3-е сутки после КШ	На 11-12-е сутки после КШ	До КШ	На 2-3-е сутки после КШ	На 11-12-е сутки после КШ	
	1	2	3	4	5	6	
Корректурная проба Бурдона, количество обработанных символов							
на 1-й минуте	77 [53; 94]	–	76 [51; 98]	71 [52; 93]	–	72 [52; 96]	p <sub>1-4</sub> =0,49
	p <sub>1-3</sub> =0,48			p <sub>4-6</sub> =0,77			p <sub>3-6</sub> =0,66
на 4-й минуте	98 [45; 181]	–	108 [78; 138]	93 [64; 117]	–	90 [77; 100]	p <sub>1-4</sub> =0,06
	p <sub>1-3</sub> =0,047			p <sub>4-6</sub> =0,044			p <sub>3-6</sub> =0,05
Кратковременная память, баллы							
Тест «Запоминание 10 чисел»	4 [3; 5]	4 [3; 5]	6 [4; 6]	4 [3; 6]	4 [3; 5]	4 [4; 5]	p <sub>1-4</sub> =0,59
	p <sub>1-2</sub> =0,51, p <sub>1-3</sub> =0,24, p <sub>2-3</sub> =0,33, p <sub>1-2-3</sub> =0,9			p <sub>4-5</sub> =0,013, p <sub>5-6</sub> =0,13, p <sub>4-6</sub> =0,96, p <sub>4-5-6</sub> =0,07			p <sub>2-5</sub> =0,43 p <sub>3-6</sub> =0,88
Тест «Запоминание 10 слогов»	3 [2; 4]	–	3 [3; 4]	3 [2; 4]	–	3 [2; 3,5]	p <sub>1-4</sub> =0,97
	p <sub>1-3</sub> =0,78			p <sub>4-6</sub> =0,12			p <sub>3-6</sub> =0,92
Тест «Запоминание 10 слов»	4 [4; 5]	4 [3; 5]	5 [4; 6]	4 [4; 5]	4 [3; 5]	4 [4; 5]	p <sub>1-4</sub> =0,97
	p <sub>1-2</sub> =0,28, p <sub>1-3</sub> =0,45, p <sub>2-3</sub> =0,24, p <sub>1-2-3</sub> =0,9			p <sub>4-5</sub> =0,77, p <sub>5-6</sub> =0,022, p <sub>4-6</sub> =0,015, p <sub>4-5-6</sub> =0,036			p <sub>2-5</sub> =1,0 p <sub>3-6</sub> =0,78

Таблица 17 – Частота двадцатипроцентного снижения показателей когнитивных функций у пациентов на 11-12-е сутки после операции в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией пострурального и когнитивных компонентов, n (%)

Показатель	Пациенты с КТ1, n=47	Пациенты без КТ, n=52	p
<b>Сложная зрительно-моторная реакция</b>			
Время реакции	1 (2,1)	1 (1,92)	0,61
Количество ошибок	9 (19,1)	10 (19,2)	0,85
<b>Уровень функциональной подвижности нервных процессов:</b>			
Время реакции	1 (2,1)	1 (1,92)	0,61
Количество ошибок	11 (23,0)	22 (42,3)	0,066
Количество пропущенных Сигналов	16 (34,0)	18 (34,6)	1,0
<b>Корректирующая проба Бурдона</b>			
Количество обработанных Символов на 1-й минуте	16 (34,0)	18 (34,6)	1,0
Количество обработанных Символов на 4-й минуте	5 (10,6)	8 (15,4)	0,52
<b>Кратковременная память</b>			
Тест «Запоминание 10 чисел»	12 (25,5)	21 (40,4)	0,05
Тест «Запоминание 10 слогов»	12 (19)	15 (28,0)	0,18
Тест «Запоминание 10 слов»	13 (27,6)	16 (30,7)	0,75

Установлено, что у пациентов с КТ1 в 3,1 раза реже наблюдалось когнитивное снижение в домене памяти (6,4 % против 21,2 %) по сравнению с пациентами без КТ. Необходимо отметить, что у 6,4 % пациентов с КТ 1 не выявлено 20-процентного когнитивного снижения ни в одном из доменов, тогда как у пациентов без КТ подобных случаев не наблюдалось (таблица 18).

Таблица 18 – Частота комбинаций двадцатипроцентного снижения по основным когнитивным доменам у пациентов на 11-12-е сутки после операции в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов

Количество доменов	Когнитивные домены	Пациенты с КТ1, n=47		Пациенты без КТ, n=52	
		n	%	n	%
Один домен	Нейродинамика	8	17,0	9	17,0
	Внимание	3	6,4	3	6,0
	Память	3	6,4	11	21,2
Два домена	Нейродинамика+ память	11	23,4	14	27,0
	Нейродинамика+внимание	11	23,4	6	11,5
	Память+ внимание	2	4,3	2	3,8
Три домена	Нейродинамика+память +внимание	6	12,7	7	13,5
Отсутствие снижения во всех доменах	–	3	6,4	0	0

Анализ изменений интегральных показателей основных когнитивных доменов у пациентов, перенесших КШ в зависимости от применения КТ1 установил ряд особенностей. У пациентов с КТ1 на 11-12-е сутки после КШ наблюдалось в 2,2 раза повышение значений интегрального показателя нейродинамики ( $p=0,019$ ) и в 1,1 раза – памяти ( $p=0,046$ ) по сравнению с дооперационными значениями, тогда как у пациентов без КТ увеличение в 1,8 раза интегрального показателя наблюдалось только по домену нейродинамики ( $p<0,0001$ ) по сравнению с дооперационными значениями. Интегральный показатель домена нейродинамики, а также общий интегральный показатель когнитивного статуса на 11-12-е сутки после КШ были значимо выше у пациентов с КТ1 ( $p=0,03$  и  $p=0,03$  соответственно), однако межгрупповых различий на 11-12-е сутки после КШ по интегральному показателю внимания и памяти не выявлено (таблица 19).

Таблица 19 – Изменения интегрального показателя основных когнитивных доменов у пациентов на 11-12-е сутки после операции в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов

Интегральный показатель	Пациенты с КТ1, n=47		Пациенты без КТ, n=52		p
	До КШ	На 11-12-е сутки после КШ	До КШ	На 11-12-е сутки после КШ	
	1	2	3	4	
Домен нейродинамики	0,23 [0,15; 0,52]	0,52 [0,16; 0,59]	0,22 [0,14; 0,51]	0,40 [0,24; 0,59]	p <sub>1-2</sub> =0,019 p <sub>3-4</sub> <0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,19 p <sub>2-4</sub> =0,03
Домен внимания	0,52 [0,27; 0,8]	0,51 [0,18; 0,79]	0,5 [0,25; 0,77]	0,47 [0,10; 0,77]	p <sub>1-2</sub> =0,85 p <sub>3-4</sub> =0,36 p <sub>1-3</sub> =0,28 p <sub>2-4</sub> =0,25
Домен памяти	0,38 [0,23; 0,40]	0,43 [0,36; 0,44]	0,39 [0,28; 0,56]	0,39 [0,22; 0,40]	p <sub>1-2</sub> =0,046 p <sub>3-4</sub> =0,77 p <sub>1-3</sub> =0,24 p <sub>2-4</sub> =0,28
Общий когнитивного статуса	0,33 [0,26; 0,40]	0,5 [0,39; 0,52]	0,33 [0,20; 0,46]	0,31 [0,20; 0,49]	p <sub>1-2</sub> =0,1 p <sub>3-4</sub> =0,4 p <sub>1-3</sub> =0,56 p <sub>2-4</sub> =0,03

Анализ когнитивных исходов на 11-12-е сутки после операции КШ демонстрирует, что развитие ранней ПОКД, оцененной по критериям двадцатипроцентного снижения в 20 % тестов из вышеописанной батареи, у пациентов с КТ1 наблюдалось в 55 % случаев, тогда как у пациентов без КТ - в 71 % (p=0,028).

Таким образом, у пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде КШ был проведен курс когнитивного тренинга в комбинации постурального и когнитивных компонентов, были лучшие показатели нейродинамики (меньшее

время реакции и количество ошибок), внимания (больше обрабатывали символов на 4-й минуте корректурной пробы Бурдона) и кратковременной памяти (лучше запоминали числа) по сравнению с пациентами, которым данный вид тренинга не проводится. Проведение данного вида тренинга способствовало сохранению когнитивного статуса пациентов и снижению частоты развития ранней ПОКД у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в большей степени за счет оптимизации показателей нейродинамики и памяти.

### **3.1.3 Показатели нейроваскулярной единицы у пациентов при проведении коронарного шунтирования в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов**

Следующим этапом настоящей работы явился сравнительный анализ показателей НВЕ у пациентов в зависимости от применения в раннем послеоперационном периоде курса КТ.

Анализ сравнения концентрации BDNF в периферической крови у пациентов в зависимости от применения курса КТ1 установил, что как в группе с КТ1, так и без КТ в 1-е сутки после КШ наблюдалось значимое снижение показателей ( $p=0,011$  и  $p=0,018$  соответственно). На 11-12-е сутки у пациентов после КШ наблюдалась разнонаправленная динамика данного показателя. Так, в группе пациентов с курсом КТ1 установлено значимое повышение концентрации BDNF в периферической крови по сравнению с дооперационными показателями ( $p=0,035$ ), тогда как в группе пациентов без курса КТ наблюдалось снижение данного параметра ( $p=0,05$ ). На 11-12-е сутки после КШ концентрации BDNF в периферической крови в группе с КТ1 были значимо выше по сравнению с группой без КТ ( $p=0,031$ ).

Сравнительный анализ концентраций белка S100 $\beta$  в периферической крови

установил, что в обеих группах наблюдалось значимое повышение значений данного показателя на 1-е сутки раннего послеоперационного периода ( $p=0,02$  и  $p=0,05$ , соответственно). К 11-12-м суткам после КШ в группе с КТ1 наблюдалось значимое снижение концентрации белка S100 $\beta$  по сравнению со значениями 1-х суток ( $p=0,05$ ), тогда как в группе без КТ значения данного показателя превышали дооперационные показатели ( $p=0,033$ ).

Установлено, что значения концентраций белка S100 $\beta$  в периферической крови в группе без КТ были значимо выше по сравнению с группой с КТ1 ( $p=0,034$ ).

Сравнительный анализ концентраций NSE в периферической крови не выявил как внутри-, так и межгрупповых значимых различий как в дооперационном, так и в раннем послеоперационном периоде. Однако в группе без КТ1 наблюдалась тенденция к повышению концентрации данного показателя к 11–12-м суткам после КШ по сравнению с дооперационными значениями, а также данные концентрации были выше по сравнению с группой с КТ1 (на уровне тенденций) (рисунок 6).

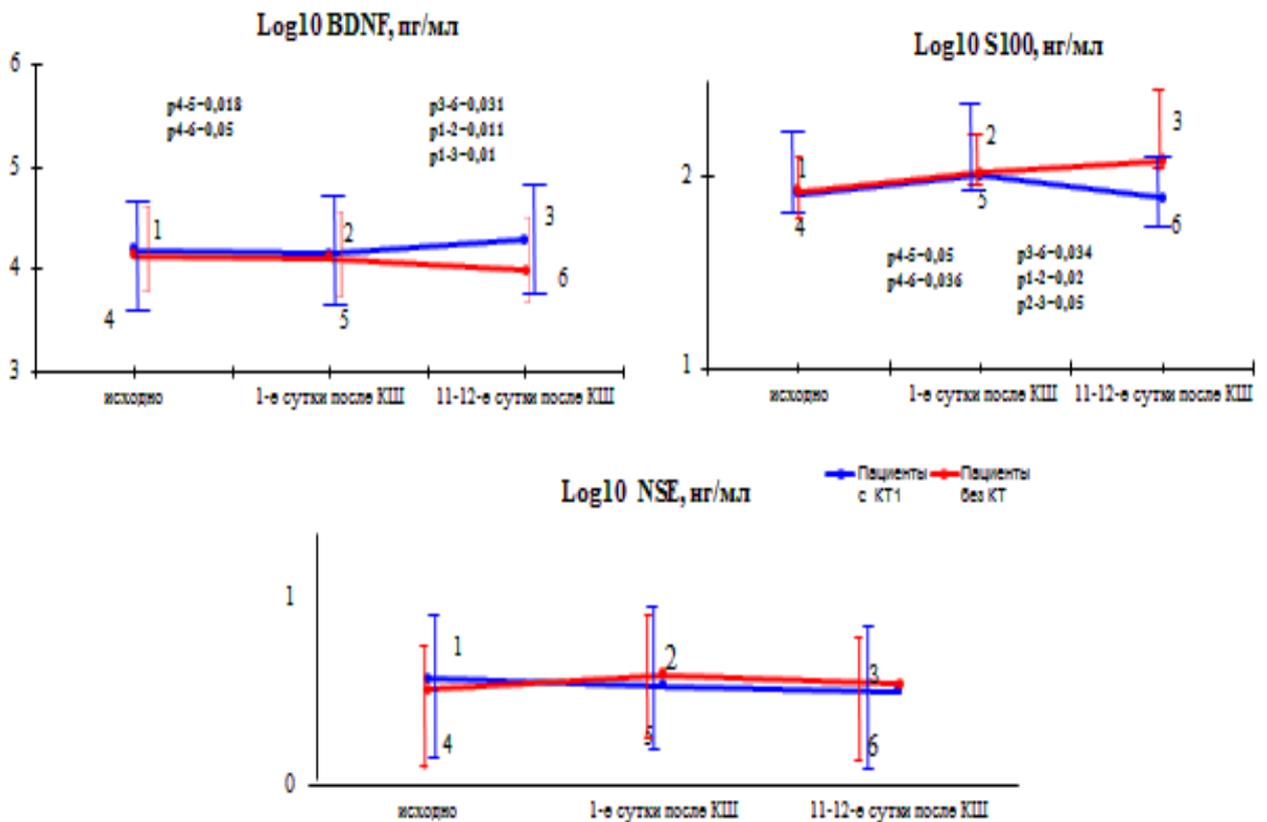


Рисунок – 6 Динамика показателей нейроваскулярной единицы в периферической крови у пациентов в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов

Установлены ассоциации интегральных показателей когнитивного статуса и маркеров нейроваскулярной единицы. Так до операции в обеих группах высокие концентрации белка S100 $\beta$  в периферической крови ассоциировались с низкими значениями интегрального показателя нейродинамики, а также общего интегрального показателя когнитивного статуса ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$ ) и дополнительно общего интегрального показателя когнитивного статуса у пациентов с КТ1 ( $p = 0,0016$ ). На 11-12-е сутки после КШ у пациентов группы КТ1 высокие концентрации белка S100 $\beta$  ассоциировались с низкими значениями интегрального показателя памяти ( $p = 0,03$ ), а высокие концентрации BDNF - с высокими интегральными показателями нейродинамики ( $p = 0,02$ ) и памяти ( $p = 0,03$ ), а у пациентов без КТ высокие концентрации NSE в периферической крови ассоциировались с низкими значениями интегрального показателя внимания ( $p = 0,036$ ) (таблица 20).

Таблица 20 – Корреляционные связи интегральных показателей когнитивного статуса и маркеров нейроваскулярной единицы у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов

Показатель	Пациенты с КТ1		Пациенты без КТ	
	До операции	11-12-е сутки после операции	До операции	11-12-е сутки после операции
Интегральный показатель нейродинамики	Log10 S100 $\beta$ ( $r = -0,64$ , $p < 0,0001$ )	Log10 BDNF ( $r = 0,46$ , $p = 0,02$ )	Log10 S100 $\beta$ ( $r = -0,59$ , $p < 0,0001$ )	–
Интегральный показатель внимания	–	–	–	Log10 NSE ( $r = -0,53$ , $p = 0,036$ )
Интегральный показатель памяти	–	Log10 S100 $\beta$ ( $r = -0,41$ , $p = 0,03$ ) Log10 BDNF ( $r = 0,57$ , $p = 0,03$ )	Log10 S100 $\beta$ ( $r = -0,59$ , $p < 0,0001$ )	–
Интегральный показатель когнитивного статуса общий	Log10 S100 $\beta$ ( $r = -0,53$ , $p = 0,0016$ )	–	–	–

Таким образом, в периоперационном периоде КШ в обеих группах значимая однонаправленная динамика по маркерам НВЕ наблюдалась только по концентрациям белка S100 $\beta$ . Наибольшие значения концентрации белка S100 $\beta$  как у пациентов с КТ1, так и без когнитивного тренинга наблюдались на 1–2-е сутки после КШ и дополнительно с последующим значимым снижением на 11-12-е сутки до дооперационных значений только у пациентов с КТ1. Проведение КТ с комбинацией постурального и когнитивных компонентов сопровождается повышением концентрации BDNF на 11-12-е сутки раннего послеоперационного периода КШ. При проведении данного вида тренинга высокие концентрации белка S100 $\beta$  ассоциируются с низкими интегральными показателями нейродинамики и памяти, высокие концентрации BDNF с высокими значениями интегрального показателя нейродинамики и памяти, а у пациентов без тренинга - высокие концентрации белка S100 $\beta$  ассоциируются с низкими интегральными показателями нейродинамики.

### **3.1.4 Электроэнцефалографические показатели у пациентов при коронарном шунтировании в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов**

В связи с наличием артефактов ЭЭГ регистрации, отказов пациента от повторного ЭЭГ исследования и других причин в данный раздел исследования вошли 98 пациентов (пациенты с тренингом, n=47; пациенты без тренинга, n=48). При анализе согласно t-критерию Стьюдента установлено, что до и после операции пациенты, прошедшие тренинг, имели сопоставимые показатели ЭЭГ-активности (таблица 21).

Таблица 21 – Межгрупповые различия показателей мощности биопотенциалов ритмов электроэнцефалографии у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов,  $M \pm SD$

Показатель	Пациенты с тренингом, n=47	Пациенты без тренинга, n=48	p
Тета1 ритм (4–6 Гц)			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,35± 0,22	0,30±0,20	0,41
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,40±0,20	0,39±0,23	0,85
Процент относительных изменений	-17,9	-29,7	0,22
Тета2 ритм (6–8 Гц)			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10, $M \pm SD$	0,40±0,34	0,32±0,29	0,34
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,52±0,32	0,48±0,35	0,57
Процент относительных изменений	-48,5	-74,2	0,30
Альфа1 ритм (8–10 Гц)			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,91±0,54	0,76±0,50	0,23
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,92±0,49	0,87±0,44	0,63
Процент относительных изменений	-28,0	-62,5	0,22
Альфа2 ритм (10–13 Гц)			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,60±0,46	0,51±0,37	0,35
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,60±0,39	0,60±0,36	0,96
Процент относительных изменений	-11,7	-39,6	0,06
Бета1 ритм (13–20 Гц)			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	-0,02± 0,25	-0,05±0,18	0,56
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,09±0,35	0,14±0,30	0,59
Процент относительных изменений	-63,0	-121,6	0,17
Бета2 ритм (20–30 Гц)			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	-0,40±0,20	-0,39±0,23	0,82
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	-0,23±0,43	-0,12±0,44	0,30
Процент относительных изменений	-156,8	-243,6	0,37

Таким образом, анализ показателей мощности биопотенциалов ритмов электроэнцефалографии у пациентов, перенесших КШ, в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивного компонентов не выявил значимых различий. Но, принимая во внимание имеющиеся тренды в показателях относительных изменений в виде более выраженного увеличения тета- и бета-активности в группе пациентов без КТ далее был проведен анализ влияния успешности тренинга в виде отсутствия/наличия ПОКД на показатели ЭЭГ-активности.

### **3.1.5 Клинико-anamнестические и нейрофизиологические показатели, маркеры нейроваскулярной единицы при различных когнитивных исходах у пациентов, перенесших коронарное шунтирование при применении когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов**

Сравнительный анализ клинико-anamнестических показателей у пациентов с КТ1 продемонстрировал, что у пациентов, у которых не развилась ранняя ПОКД на 11-12-е сутки после операции процент людей с высшим образованием был значимо выше по сравнению с пациентами, у которых развился неблагоприятный когнитивный исход ( $p=0,023$ ), при этом (ОШ=4,5, 95% ДИ=1,31-15,4,  $p=0,016$ ). По остальным дооперационным клинико-anamнестическим характеристикам значимых межгрупповых различий не установлено (таблица 22).

Проведенный у пациентов с КТ1 сравнительный анализ параметров интраоперационного периода, а также 1-х суток после КШ продемонстрировал, что пациенты с развившейся ранней ПОКД на 11-12-е сутки после операции имели на 17 % большее время ИК по сравнению с пациентами без ранней ПОКД ( $p=0,04$ ). По другим показателям значимых межгрупповых различий не наблюдалось (таблица 23).

Таблица 22 – Дооперационные клинико-анамнестические характеристики пациентов с когнитивным тренингом с комбинацией пострурального и когнитивных компонентов в зависимости от развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции на 11-12-е сутки

Показатель	Пациенты с ранней ПОКД, n=26	Пациенты без ранней ПОКД, n=21	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	61,0 [54,0; 64,0]	63,0 [60,0; 65,0]	0,33
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	28,7 [25,8; 30,7]	27,4 [25,3; 31,0]	0,48
Образование, лет, n (%):			
среднее	18 (70,0)	7 (35,0)	0,023
высшее	8 (30,0)	14 (65,0)	
Факт курения, n (%)	13 (50)	9 (41)	0,85
Длительность анамнеза ИБС, лет Me [25;75]	1,0 [0,5; 3,0]	1,0 [0,3; 6,0]	0,62
ФК стенокардии, n (%):			
0-I	5 (19)	3 (15,0)	0,94
II	19 (73)	17 (80)	
III	2 (8)	1 (5)	
ХСН (ФК по NYHA), n (%):			
I	2 (9)	1 (5)	0,88
II	23 (87)	19 (90)	
III	1 (4)	1 (5)	
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]	62 [55; 67]	64,5 [53,0; 68,0]	0,77
Наличие АГ в анамнезе, n (%)	25 (95)	20 (94)	0,55
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	6,0 [2,0; 10,0]	5,5 [3,0; 10,0]	0,66
КИМ, мм, Me [Q25; Q75]	0,12 [0,12; 0,13]	0,11 [0,11; 0,12]	0,18
Стенозы ВСА <50 %, n (%)	18 (69)	10 (45)	0,18
СД II типа, n (%)	7 (26,0)	5 (23,0)	0,26
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	6,4 [5,4; 7,1]	6,2 [5,5; 6,9]	0,71
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q25; Q75]	87,0 [75,0; 96,0]	87,5 [72,0; 102,0]	0,62
ОХ, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	4,2 [3,6; 5,4]	4,1 [2,9; 5,27]	0,88

## Продолжение таблицы 22

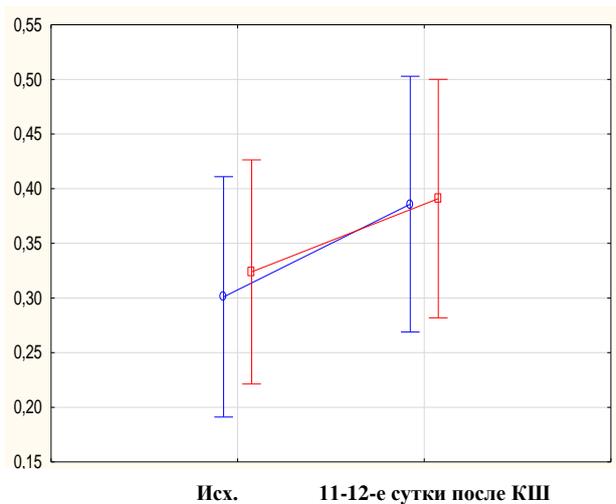
Показатель	Пациенты с ранней ПОКД, n=26	Пациенты без ранней ПОКД, n=21	p
ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	2,35 [1,39; 3,35]	2,62 [2,2; 3,67]	0,45
ЛПВП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	0,94 [0,85; 1,0]	1,1 [1,0; 1,4]	0,16
ТГ, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,59 [1,17; 2,36]	1,0 [1,7; 2,79]	0,35
МОСА, балл, Ме [Q25; Q75]	26 [25; 29]	27 [26; 28]	0,81
Депрессия по шкале Векс II, баллы, Ме [Q25; Q75]	2 [1; 5]	2,5 [0,5; 4,0]	0,38
Тревожность по шкале Спилбергера- Ханина, балл, Ме [Q25; Q75]			
личностная	40,0 [38,0; 41,0]	36,5 [34,0; 41,5]	0,44
ситуативная	18,0 [15,0; 22,0]	20,5 [18,0; 27,0]	0,11

Таблица 23 – Показатели интраоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов в зависимости от развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при применении КТ1, Ме [Q25; Q75]

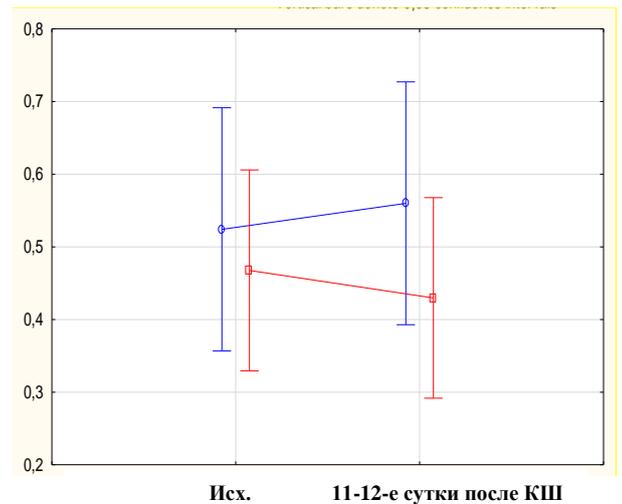
Показатель	Пациенты с ранней ПОКД, n=26	Пациенты без ранней ПОКД, n=21	p
Длительность ИК, мин.	96,0 [78,0; 103,0]	80,0 [63,0; 88,0]	0,04
Длительность пережатия аорты, мин.	58,5 [53,5; 68,0]	49 [40; 56]	0,16
Назофагеальная температура, °С	35,6 [35,4; 35,7]	35,5 [35,4; 35,6]	0,19
Количество наложенных шунтов	3,0 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,0]	0,50
АД среднее во время ИК, мм рт. ст.	62,0 [55,0; 67,0]	62,0 [58,0; 64,5]	0,73
Количество кардиоплегий	3 [2; 3]	2 [2; 2]	0,83
pH среднее	7,43 [7,4; 7,46]	7,4 [7,39; 7,43]	0,28
Гематокрит средний, %	31,8 [29,8; 33,5]	32,5 [29,4; 33,6]	0,59
Гемоглобин средний, г/л	104,6 [95,0; 109,0]	109,0 [98,6; 112,3]	0,18
Глюкоза, ммоль/л	9,19 [7,51; 9,6]	8,4 [7,7; 9,14]	0,18
Сатурация O <sub>2</sub> артериальной крови средняя, %	98,2 [97,7; 99,8]	97,0 [90,7; 7,0]	0,8
SOFA, балл	0 [0; 1,0]	0 [0; 1,0]	0,88

Сравнительный анализ интегральных показателей основных когнитивных доменов у пациентов с КТ1 в зависимости от развития ранней ПОКД не выявил значимых межгрупповых различий до операции. У пациентов с КТ1 и без развития ранней ПОКД на 11-12-е сутки после операции наблюдалось увеличение значений памяти ( $p=0,01$ ) и общего интегрального показателя когнитивного статуса ( $p=0,048$ ), а внимания и нейродинамики – на уровне тенденций по сравнению с дооперационными значениями (рисунок 7).

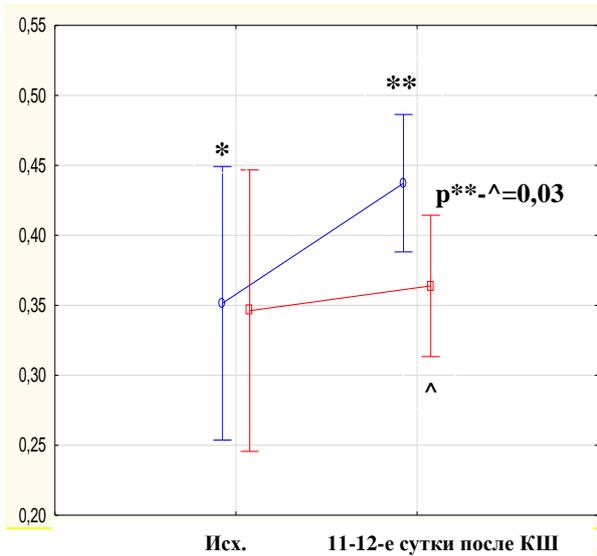
Интегральный показатель домена нейродинамики



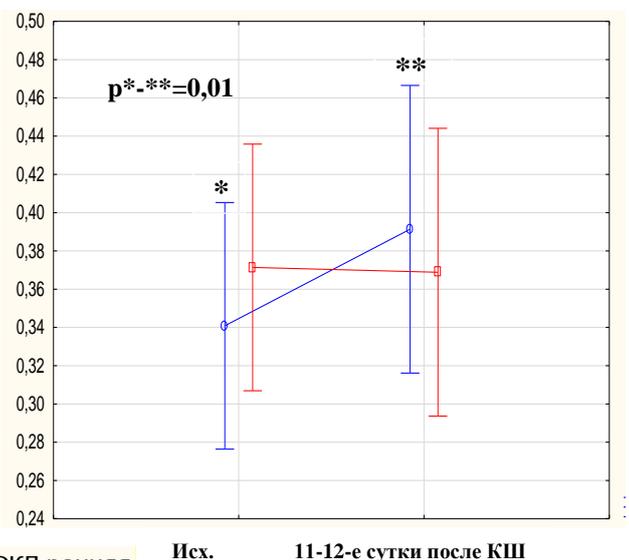
Интегральный показатель домена внимания



Интегральный показатель домена памяти



Интегральный показатель (общий) когнитивного статуса



—○— ПОКД ранняя 0  
—□— ПОКД ранняя 1

Рисунок 7 – Изменение интегральных показателей когнитивных доменов у пациентов в зависимости от развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции на 11-12-е сутки после операции при применении КТ1 (\*- \*\* – внутригрупповые различия, \*\*-^ – межгрупповые различия)

На 11-12-е сутки после КШ у пациентов с развитием ПОКД значения интегрального показателя памяти и общего интегрального показателя когнитивного статуса были ниже по сравнению с пациентами без развития ПОКД ( $p=0,03$  и  $p=0,04$ , соответственно).

Таким образом, у пациентов на фоне КТ1 без развития ПОКД общий когнитивный статус оптимизировался в большей степени за счет показателей памяти. Значимых межгрупповых различий по маркерам НВЕ как до, так и раннем послеоперационном периоде у пациентов при различных когнитивных исходах не наблюдалось (таблица 24).

Таблица 24 – Концентрации показателей нейроваскулярной единицы в периферическом крови у пациентов в зависимости от развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции на 11-12-е сутки после коронарного шунтирования при применении когнитивного тренинга с комбинацией пострурального и когнитивных компонентов,  $M \pm SD$

Показатель	Пациенты с ранней ПОКД, n=26			Пациенты без ранней ПОКД, n=21			p
	До КШ 1	На 1-2-е сутки после КШ 2	На 11-12-е сутки после КШ 3	До КШ 4	На 1-2-е сутки после КШ 5	На 11-12-е сутки после КШ 6	
Log10 NSE	0,49±0,28	0,46±0,25	0,54±0,20	0,64±0,28	0,51±0,25	0,43±0,20	1-4=0,12 2-5=0,60 3-6=0,49
	p <sub>1-2-3</sub> =0,93			p <sub>4-5-6</sub> =0,44			
Log10 S100	1,26±0,45	1,39±0,37	1,36±0,42	1,3±0,5	1,43±0,39	1,32±0,6	1-4=0,6 2-5=0,27 3-6=0,76
	p <sub>1-2-3</sub> =0,08			p <sub>4-5-6</sub> =0,95			
Log10 BDNF	4,12±0,13	4,07±0,1	4,1±0,2	4,11±0,33	4,04±0,4	4,11±0,5	1-4=0,22 2-5=0,43 3-6=0,53
	p <sub>1-2-3</sub> =0,13			p <sub>4-5-6</sub> =0,13			

Дисперсионный анализ (ANOVA) показателей суммарной мощности биопотенциалов ЭЭГ с выделением факторов: ГРУППА (2 уровня: пациенты с наличием и отсутствием тренинга) × ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (2 уровня: до и после операции) × ДИАПАЗОН (тета1 (4-6 Гц), тета2 (6-8 Гц), альфа1 (8-10 Гц), альфа2 (10-13 Гц), бета1 (13-20 Гц), бета2 (20-30 Гц)) × ПОКД (2 уровня: есть/нет) позволил установить значимость ряда факторов и взаимодействий (таблица 25).

Таблица 25 – Результаты дисперсионного анализа (ANOVA) мощности биопотенциалов ритмов электроэнцефалографии у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в зависимости от прохождения курса когнитивного тренинга с использованием пострурального и когнитивных компонентов

Фактор или взаимодействие факторов	Degr. of Freedom	F	H	p
ПОКД	1, 91	7,43	0,10	0,008
Время исследования	1, 95	17,65	0,21	<0,0001
Диапазон	5, 475	215,96	0,77	<0,0001
Диапазон × ПОКД	5, 475	5,82	0,08	<0,0001
Время исследования × диапазон	5, 475	9,15	0,12	<0,0001
Время исследования × группа×ПОКД× диапазон	5, 475	4,17	0,06	0,008

Методом плановых контрастов было подробно проанализировано статистически значимое взаимодействие факторов ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ×ГРУППА×ПОКД×ДИАПАЗОН, так как оно демонстрирует влияние успешного и неуспешного прохождения когнитивной реабилитации на изменения электрической активности мозга.

Установлено, что на частоте тета1-ритма у пациентов, успешно прошедших тренинг (отсутствие ранней ПОКД), в послеоперационном периоде КШ наблюдалось снижение мощности биопотенциалов ритма по сравнению с дооперационными показателями, тогда как в группе без тренинга, несмотря на

отсутствие ранней ПОКД, показатели тета-активности возросли в послеоперационном периоде (рисунок 8).

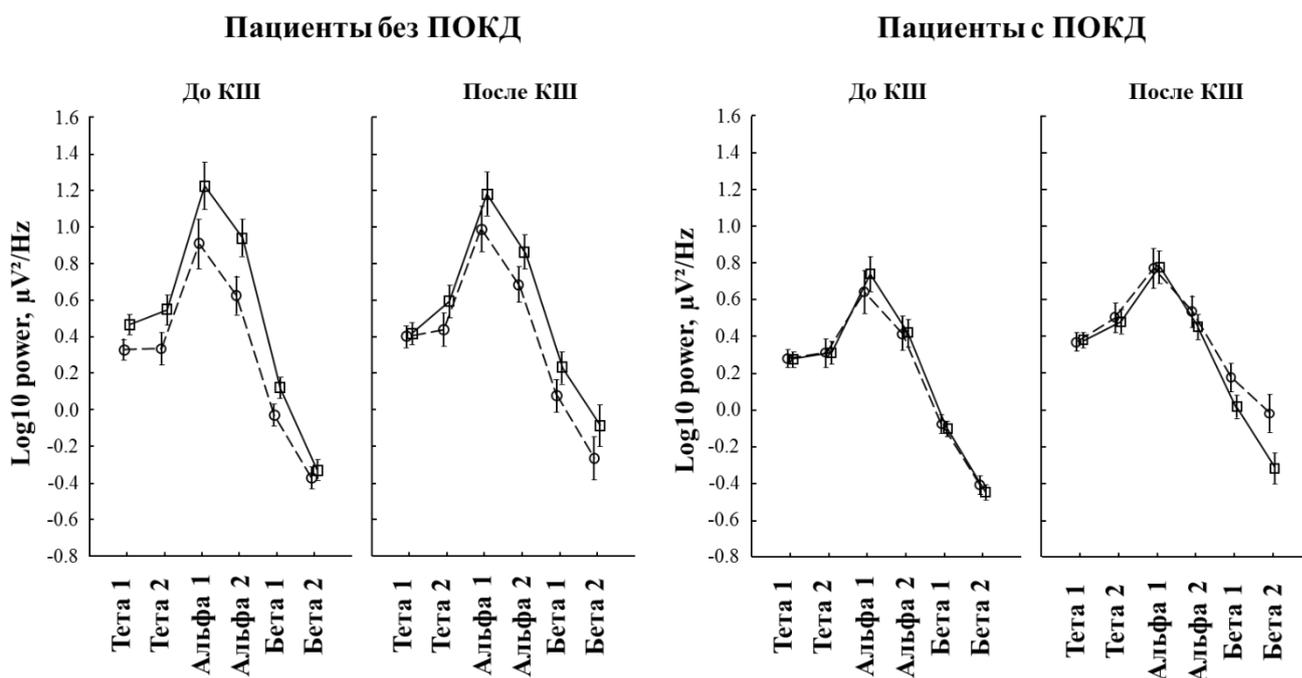


Рисунок 8 – Изменения мощности биопотенциалов ритмов электроэнцефалограммы у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, с отсутствием ранней послеоперационной когнитивной дисфункции в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов

Обнаружены также межгрупповые различия на частоте альфа-2 и бета-ритмов. Успешность прохождения когнитивного тренинга (отсутствие ранней ПОКД) определялась более высокими - на 34,1 % дооперационными показателями альфа-2 активности по сравнению с группой без тренинга ( $p=0,03$ ) (таблицы 26).

В то время как даже при неуспехе КТ1 бета-2 активность была ниже в послеоперационном периоде по сравнению с группой без КТ с наличием ранней ПОКД (таблица 27).

Таблица 26 – Межгрупповые различия показателей электроэнцефалографии у пациентов после коронарного шунтирования с отсутствием послеоперационной когнитивной дисфункции в зависимости от проведения КТ1, M±SD

Показатель	Пациенты с КТ1, n=21	Пациенты без КТ, n=16	P
<b>Тета1 ритм (4–6 Гц)</b>			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,47±0,06	0,33±0,06	0,09
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,42±0,06	0,40±0,06	0,83
Процент относительных изменений	6,42	-23,06	0,04
<b>Тета2 ритм (6–8 Гц)</b>			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,55±0,08	0,34±0,09	0,08
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,59±0,09	0,44±0,09	0,24
Процент относительных изменений	-37,56	-36,83	0,98
<b>Альфа1 ритм (8–10 Гц)</b>			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	1,23±0,13	0,91±0,14	0,10
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	1,18±0,12	0,99±0,12	0,27
Процент относительных изменений	6,17	-36,83	0,09
<b>Альфа2 ритм (10–13 Гц)</b>			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,94±0,10	0,62±0,10	0,03
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,86±0,09	0,69±0,10	0,19
Процент относительных изменений	9,44	-26,40	0,06
<b>Бета1 ритм (13–20 Гц)</b>			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,12±0,06	-0,03±0,06	0,07
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,23±0,09	0,08±0,09	0,23
Процент относительных изменений	-60,12	-50,94	0,86
<b>Бета2 ритм (20–30 Гц)</b>			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	-0,33±0,06	-0,37±0,06	0,59
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	-0,09±0,11	-0,26±0,11	0,28
Процент относительных изменений	-220,10	-64,74	0,23

Таблица 27 – Межгрупповые различия показателей электроэнцефалографии у пациентов после коронарного шунтирования с развитием послеоперационной когнитивной дисфункции в зависимости от проведения КТ1, M±SD

Показатель	Пациенты с КТ1, n=26	Пациенты без КТ, n=32	P
Тета1 ритм (4–6 Гц)			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,28±0,04	0,28±0,05	0,96
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,38±0,04	0,37±0,05	0,90
Процент относительных изменений	-34,18	-30,73	0,79
Тета2 ритм (6–8 Гц)			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,31±0,06	0,31±0,08	0,98
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,48±0,07	0,50±0,08	0,84
Процент относительных изменений	-62,84	-90,76	0,42
Альфа1 ритм (8–10 Гц)			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,74±0,10	0,64±0,11	0,52
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,78±0,09	0,77±0,11	0,96
Процент относительных изменений	-46,50	-67,89	0,61
Альфа2 ритм (10–13 Гц)			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,42±0,07	0,42±0,09	0,98
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,45±0,07	0,54±0,08	0,45
Процент относительных изменений	-23,08	-46,17	0,28
Бета1 ритм (13–20 Гц)			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	-0,10±0,04	-0,07±0,05	0,70
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,02±0,06	0,18±0,08	0,12
Процент относительных изменений	-63,13	-157,18	0,11
Бета2 ритм (20–23 Гц)			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	-0,44±0,04	-0,41±0,05	0,58
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	-0,01±0,10	-0,31±0,08	0,03
Процент относительных изменений	-116,96	-351,25	0,07

Таким образом, изменения электрической активности головного мозга, сопровождающие успешное прохождение когнитивной реабилитации, характеризовались снижением тета-активности, повышенным дооперационным уровнем альфа-2 активности и более низким уровнем бета-2 активности после операции.

В настоящем исследовании установлен высокий процент развития ранней ПОКД после КШ в условиях ИК -71 %. Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы, в которой описано, что частота данного осложнения достигает 76 % [68,103]. Как показало наше исследование - проведение ККТ – КТ1 способствует снижению частоты развития ранней ПОКД. Так у пациентов, прошедших курс КТ1, выявлена меньшая частота развития ранней ПОКД после КШ в условиях ИК – 55 % по сравнению с пациентами без КТ – 71%.

Необходимо отметить, что при выполнении кардиохирургических операций изменения в когнитивной сфере носят рассеянный характер и затрагивают несколько доменов. Причиной данных изменений является развитие гипоперфузии в зоне пограничного водораздела [209]. Рассеянный характер когнитивного снижения обосновывает выбранный подход когнитивной реабилитации у данной категории пациентов. Концепция метода двойных задач основывается на том, что при предъявлении одновременно нескольких стимулов затрагивается больше регионов головного мозга [93].

В настоящей работе установлено, что у пациентов после КШ когнитивное снижение затронуло несколько когнитивных доменов, в наибольшей степени - нейродинамики и памяти (23,4 %). Полученные результаты согласуются с недавно проведенными исследованиями, в которых было установлено, что наиболее часто когнитивное снижение затрагивает исполнительные функции и память, поэтому восстановление этих функций приобретает принципиальное значение для когорты пациентов, перенесших прямую реваскуляризацию миокарда [64,96].

У пациентов с курсом постурально-когнитивного тренинга на 11-12-е сутки после КШ наблюдалось в 2,2 раза повышение значений интегрального показателя нейродинамики и в 1,1 раза – памяти по сравнению с дооперационными значениями. Интегральный показатель домена нейродинамики, а также общий интегральный показатель когнитивного статуса на 11-12-е сутки после КШ были

значимо выше у пациентов с курсом постурально-когнитивного тренинга, а частота когнитивного снижения по тестам памяти и внимания (обработали большее количество символов) была ниже по сравнению с пациентами без КТ.

В настоящем исследовании получены доказательства, того что КТ в комбинации постуральной и когнитивных компонентов оказывают благотворное влияние на когнитивные структуры, прежде всего отвечающие за исполнительные функции и кратковременную память и несколько меньше внимания [166]. Эти когнитивные функции базируются на таком морфологическом субстрате, как префронтальная кора (ПФК), которая к тому же является высшим центром регуляции двигательных актов, в том числе и контроля вертикальной позы [72]. Удержание равновесия в пространстве является «высшим» уровнем контроля и опирается на сложные проприоцептивные афференты и сенсомоторные действия [131]. В ряде исследований была выявлена достоверная корреляционная связь между выраженностью когнитивного дефицита и неустойчивостью при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга, так как процессы старения и ишемия мозга способствуют в первую очередь нарушению деятельности префронтальных отделов мозга [209]. Коррекция нарушений постуральной функции может благоприятно сказываться на состоянии когнитивного статуса у пожилых лиц и при когнитивных расстройствах различного генеза [97]. Хороший терапевтический эффект демонстрирует методика реабилитации пациентов с нарушением равновесия на стабильнографической платформе с биологической обратной связью. В результате происходит редукция патологических реакций вестибулярной системы и формируются новые операционные модели поддержания устойчивости [3]. Очевидно, что постуральная задача в КТ1 создает «высокий» конкурирующий фон в отношении распределения внимания индивидуума. В связи с этим выполнение двойной задачи у пожилых людей вследствие имеющегося дефицита ресурсов ПФК ставит под угрозу постуральную стабильность как из-за ухудшения системы постурального контроля, так и способности распределять внимание. Помимо этого, увеличение сложности моторной и/или когнитивной задачи также снижает постуральную стабильность [12]. Но на этом фоне решение когнитивной задачи требует повышенных мозговых ресурсов и, следовательно, можно предположить, что данный вид тренинга

обладает восстановительным потенциалом, достаточным для поддержания «хорошего» когнитивного функционирования у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК, обеспечивая больший эффект трансфера (улучшение когнитивных функций, которые не подлежат непосредственно тренировке).

В ранее проведенных исследованиях показана высокая информативность показателей низкочастотной тета-активности (4–7 Гц) в электроэнцефалограмме покоя у пациентов с когнитивными расстройствами [102]. Выдвинуто предположение о том, что увеличение мощности биопотенциалов тета-диапазона служит признаком функционального разобщения областей мозга, отвечая за корковую дисфункцию на системном уровне [120]. В нашем исследовании наблюдалось снижение мощности биопотенциалов тета-1 ритма на 11-12-е сутки на фоне проведения курса тренинга по сравнению с предоперационными показателями, тогда как в группе без тренинга показатели тета1-активности возросли в послеоперационном периоде. У пациентов, прошедших курс тренинга, наблюдалось послеоперационное снижение фронто-окципитального градиента тета1 -ритма, что указывает на компенсацию корковой дисфункции на фоне проведения постурально-когнитивного тренинга. В исследовании Borghini G. et al. проанализировали мощность биопотенциалов тета-ритма ЭЭГ как показателя степени рабочей нагрузки при выполнении двойной задачи здоровыми лицами. Ими получено увеличение мощности биопотенциалов тета-ритма в лобно-центральных областях коры с одновременным снижением альфа-активности в париетальных отделах мозга. Выдвинуто предположение, что естественное, в рамках суточного цикла, увеличение альфа-активности не происходило вследствие усиленного когнитивного контроля, что согласуется с данными нашего исследования: у пациентов прошедший тренинг определялись более высокие предоперационные показатели альфа-2 активности по сравнению с группой контроля.

Полученные в ходе исследования данные об изменении НВЕ при проведении КТ1 могут свидетельствовать о ее вовлечении в механизмы восстановления. Сегодня сама концепция НВЕ предполагает взаимосвязи между клетками головного мозга и кровеносных сосудов в рамках единой системы

функционирования [210]. В настоящем исследовании показано, что на фоне КШ происходит динамичное изменение периферических маркеров НВЕ, отражающих функционирование ЦНС. Также установлены ассоциации между маркерами НВЕ и интегральными показателями когнитивного статуса. Высокие концентрации белка S100 $\beta$  и низкие концентрации BDNF ассоциировались с худшими значениями интегральных показателей когнитивного статуса. В обеих группах наблюдалось повышение в 1-е сутки раннего послеоперационного периода КШ концентраций белка S100 $\beta$ , что согласуется с данными литературы, где белок S100 $\beta$  рассматривается как глиальный маркер острого ишемического повреждения, а также повышение его концентрации часто наблюдается при развитии нейродегенеративных процессов, таких как болезнь Альцгеймера [148]. В исследовании Berger M. et al. получены доказательства наличия ассоциации концентрации белка S100 $\beta$  и степени выраженности церебрального повреждения во время проведения кардиохирургических вмешательств [157]. Необходимо отметить, что у пациентов с КТ1 на 11-12-е сутки после КШ значения концентраций белка S100 $\beta$  в периферической крови были значимо ниже по сравнению с пациентами без КТ. Ранее установлено, что BDNF может быть посредником пластических изменений, лежащих в основе формирования процессов памяти, обучения и пространственного мышления [74]. Ранее предпринимались попытки использовать данный маркер НВЕ в протоколе исследования с применением когнитивных тренировок [136]. В настоящей исследовании, на фоне проведения курса постурально-когнитивного тренинга в раннем послеоперационном периоде КШ у пациентов наблюдается значимое повышение концентрации BDNF в периферической крови по сравнению с пациентами без тренинга. Напротив, у пациентов без КТ отмечалось снижение данного маркера в послеоперационном периоде. При этом не было значимых межгрупповых различий в течении интра- и раннего послеоперационного периода. Данные результаты согласуются с результатами исследования, в котором на фоне КТ наблюдалось повышение концентраций BDNF [136]. Что же касается маркера NSE, то в настоящем исследовании не получены достоверные сведения о его изменениях. Результаты согласуются с данными Trubnikova O. A. et al., в исследования которой показано, что среди прочих компонентов НВЕ, белок S100 $\beta$

и BDNF при воздействиях достаточно в короткие сроки отражают изменения и были расценены как потенциальные маркеры, отражающие реорганизацию НВЕ как при КШ, так и при проведении профилактических воздействий [72]. Однако остается вопрос: насколько стойкими являются эффекты постурально-когнитивного тренинга на элементы НВЕ. Можно сделать заключение, что комбинации двойных задач были подобраны верно и воздействие тренирующей процедуры осуществляется на особо восприимчивые к ишемии регионы мозга в ходе кардиохирургического вмешательства.

Анализ успешности КТ1 у пациентов, перенесших коронарное шунтирование позволил установить, что высокий уровень образования может оказать положительное влияние на сохранность когнитивного статуса в раннем послеоперационном периоде. Так высшее образование среди пациентов без ранней ПОКД встречалось значимо чаще по сравнению с пациентами с ранней ПОКД. Полученные результаты согласуются с концепцией «когнитивного резерва» [206]. При этом когнитивный резерв может «смягчить» эффекты патологии мозга или старения на когнитивные функции способностью человека. Более высокий уровень образования ассоциируется с большим когнитивным резервом индивидуума, что может обеспечить хорошее когнитивное функционирование. Также можно предположить, что когнитивный резерв ассоциируется с «хорошей» нейропластичностью, что является основой для быстрого восстановления сниженных когнитивных функций. Ранее установлено, что риск развития деменции снижается на 7 % с каждым дополнительным годом обучения [151]. Также установлено, что отсутствие ранней ПОКД было ассоциировано с повышенным предоперационным уровнем альфа-2 активности, а также более низким уровнем бета-2 активности и снижением тета-активности в послеоперационном периоде КШ. Данный факт свидетельствует о меньшей степени ишемии структур мозга у пациентов с отсутствием ранней ПОКД. Помимо уровня образования значимым показателем в группах с наличием и без развития ранней ПОКД оказалось длительность ИК. Большая длительность ИК наблюдалась в группе пациентов с развитием ранней ПОКД. Данный факт известен, подтвержден многочисленными исследованиями, в которых убедительно показано

негативное влияние продолжительности ИК на состояние когнитивных функций у пациентов кардиохирургического профиля.

Таким образом, на фоне проведения когнитивного тренинга методом двойной задачи в комбинации постурального и когнитивных компонентов наблюдается снижение частоты ранней ПОКД, динамические изменения НВЕ, которые проявляются, прежде всего, в снижении повреждения структур головного мозга и активации BDNF.

### **3.2 Клинико-anamнестические, нейрофизиологические показатели, маркеры нейроваскулярной единицы у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов**

Целью исследования № 2 явилась оценка влияния короткого курса когнитивного тренинга в виде одномоментного выполнения зрительно-моторной реакции и когнитивных компонентов на когнитивные показатели, маркеры НВЕ и показатели биоэлектрической активности головного мозга у пациентов в периоперационном периоде КШ в условиях ИК.

#### **3.2.1 Клинико-anamнестические характеристики и осложнения раннего послеоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов**

В рамках исследования № 2 на первом этапе был проведен сравнительный анализ дооперационных клиническо-anamнестических показателей пациентов, в зависимости от проведения курса КТ2 в виде решения одномоментно зрительно-моторной и когнитивных задач. Как видно из таблиц 28 и 29 по основным клинико-

анамнестическим характеристикам, параметрам интраоперационного периода значимых межгрупповых различий не было установлено. В группе пациентов с КТ2 поддерживающая анестезия в 32,4 % случаев была комбинация севофлурана с пропофолом, в 62,2 % – пропофолом и в 5,4 % диприваном, а у пациентов без курса КТ – в 22,8 % случаев была комбинация севофлурана с пропофолом, в 71,9 % – пропофолом, в 3,5 % – диприваном и в 1,8 % – севофлураном ( $p=0,58$ ).

Таблица 28 – Дооперационные клиничко-анамнестические характеристики пациентов в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с использованием с комбинации зрительно-моторного и когнитивных компонентов

Показатель	Пациенты с КТ2, n=43	Пациентов без КТ, n=38	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	61,0 [58,0; 66,0]	61,0 [55,0; 64,0]	0,11
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	27,4 [24,5; 29,7]	27,5 [25,6; 30,6]	0,75
Образование, лет n (%):			
среднее	26 (60,5)	28 (73,7)	0,93
высшее	17 (39,5)	10 (26,3)	
Факт курения, n (%)	19 (44,2)	16 (42,1)	1,0
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [25;75]	1,0 [0,5; 7,0]	2,0 [1,0; 10,0]	0,07
ФК стенокардии, n (%):			
0-I	7 (16,3)	7 (18,4)	0,40
II	27 (62,8)	20 (52,6)	
III	9 (20,9)	11 (29,0)	
ХСН (ФК по NYHA), n (%):			
I	3 (7,0)	2 (5,0)	0,29
II	37 (86,0)	35 (92,0)	
III	3 (7,0)	1 (3,0)	
ФВ ЛЖ, (%), Me [Q25; Q75]	64,0 [51,0; 66,0]	62,0 [50,0; 65,0]	0,53
Наличие АГ в анамнезе, n (%)	41 (95,3)	36 (94,7)	0,99
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	10,0 [2,5; 15,0]	5,0 [2,0; 10,0]	0,25

## Продолжение таблицы 28

Показатель	Пациенты с КТ2, n=43	Пациентов без КТ, n=38	p
КИМ, мм, Me [Q25; Q75]	0,11 [0,11; 0,12]	0,12 [0,11; 0,13]	0,23
Стенозы ВСА <50 %, n (%)	22 (51,2)	17 (44,7)	0,46
ОХ, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	3,3 [2,8; 3,8]	3,5 [3,5; 4,5]	0,54
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,71 [1,22; 2,26]	2,97 [2,16; 3,64]	0,09
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,06 [0,98; 1,17]	1,02 [0,9; 1,1]	0,62
ТГ, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	0,9 [0,7; 1,5]	1,7 [1,3; 1,9]	0,12
МОСА, балл, Me [Q25; Q75]	26 [24; 27]	26 [25; 27]	1,0
Депрессия по шкале Векс II, балл, Me [Q25; Q75]	2,5 [1; 4,0]	2,0 [1,0; 4,0]	0,93
Тревожность по шкале Спилбергера- Ханина, балл, Me [Q25; Q75]:			
личностная	39,0 [32,0; 43,0]	36,0 [32,0; 43,0]	0,61
ситуативная	19,0 [17,0; 28,0]	20,0 [16,0; 27,0]	0,51
Euroscore, %	0,97 [0,58; 1,36]	1,15 [0,68; 1,68]	0,2

Сравнительный анализ частоты развития осложнений интра- и раннего послеоперационного периода у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, в зависимости от применения КТ2 не выявил значимых межгрупповых различий. Летальных случаев в обеих группах не наблюдалось, а также не было значимых межгрупповых различий по частоте развития прочих осложнений (таблица 30).

Таблица 29 – Показатели интраоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Пациенты с КТ2, n=43	Пациентов без КТ, n=38	p
Длительность ИК, мин.	75,7 [61,0; 96,0]	80 [64; 110,0]	0,46
Длительность пережатия аорты, мин.	51,0 [41,0; 64,0]	55,0 [41,0; 66,0]	0,63
Назофагеальная температура, °С	35,7 [35,5; 35,7]	35,7 [35,5; 35,9]	0,48
Количество наложенных шунтов	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,8
АД среднее во время ИК, мм рт. ст.	62,0 [57,0; 62,0]	63,9 [61,0; 69,3]	0,06
Количество кардиоплегий	2 [2; 2]	2 [1; 3]	0,56
pH среднее	7,43 [7,38; 7,46]	7,41 [7,4; 7,45]	0,35
Гематокрит средний, %	30,9 [29,4; 30,2]	31,3 [29,0; 32,6]	0,69
Гемоглобин средний, г/л	106,0 [96,0; 106,2]	101,0 [92,0; 108,0]	0,72
Глюкоза, ммоль/л	8,9 [7,8; 10,4]	9,3 [8,2; 10,5]	0,6
Сатурация O <sub>2</sub> артериальной крови средняя, %	97,0 [90,7; 97,4]	97,9 [88,0; 98,9]	0,10
SOFA, балл	2,0 [0; 4,0]	1,5 [0; 4,0]	0,49

Таблица 30 – Частота развития осложнений раннего послеоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов исследования № 2, n (%)

Осложнение	Пациенты с КТ2, n=43	Пациенты без КТ, n=38	p
Летальность	0	0	–
Гидроторакс	6 (14,0)	4 (10,5)	0,51
Гидроперикард	3 (7,0)	2 (5,3)	1,0
ОНМК	0	0	–
Длительная инотропная поддержка	0	1 (2,6)	0,47
Пароксизм фибрилляции предсердий	5 (11,6)	3 (7,9)	0,47
Нижнедолевая пневмония	1 (2,3)	2 (5,3)	0,44
Прогрессирование ХПН	1 (2,3)	0	0,47
Без осложнений	27 (62,8)	26 (68,4)	0,45

Таким образом, пациенты обеих групп были сопоставимы по исходным клинико-anamнестическим и интраоперационным показателям.

### **3.2.2 Показатели когнитивных функций у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов**

Для решения задачи, поставленной в настоящем исследовании № 2, был проведен анализ изменений показателей когнитивных функций у пациентов в предоперационном периоде КШ в зависимости от проведения КТ с одномоментным выполнением зрительно-моторной и когнитивных задачи. Как показано в таблице 31 значимых межгрупповых различий как до, так и на 2-3-е после операции по показателям когнитивных функций не было установлено. На 2-

3-е и далее к 11-12-м суткам после операции в группе КТ2 наблюдалось значимое снижение времени реакции в тесте СЗМР ( $p=0,0026$ ), а также в тесте УФП ( $p=0,05$  и  $p=0,034$  соответственно) по сравнению с дооперационными значениями. Как у пациентов с КТ2, так и без КТ увеличилось количество ошибок при выполнении теста УФП на 2-3-е сутки после КШ. Однако на 11-12-е сутки количество ошибок в тесте УФП значимо увеличилось у пациентов без КТ по сравнению с до и значениями на 2-3-е сутки после КШ ( $p=0,01$ ), тогда как у пациентов с КТ2 наблюдалось их снижение ( $p=0,035$ ). На 11-12-е сутки КШ пациенты с КТ2 совершали меньшее количество ошибок при выполнении теста УФП по сравнению с пациентами без КТ ( $p=0,04$ ). Помимо этого, на 2-3-е сутки в обеих группах наблюдалось снижение количества пропущенных сигналов при выполнении теста УФП, однако значимая динамика была установлена только в группе без КТ ( $p=0,05$ ), тогда как у пациентов с КТ2 только на уровне тенденций.

В обеих группах не выявлено значимых внутри- и межгрупповых различий по количеству обработанных сигналов на 1-й минуте выполнения корректурной пробы Бурдона. Однако на 4-й минуте проведения данного теста у пациентов с КТ2 наблюдалось увеличение количества обработанных символов по сравнению с дооперационными значениями ( $p=0,016$ ), тогда как у пациентов без КТ значимых изменений не выявлено. Пациенты с КТ2 обработали большее количество символов на 11-12-е сутки после КШ по сравнению с пациентами без КТ ( $p=0,05$ ). У пациентов без КТ на 2-3-е сутки после КШ наблюдалось снижение количества запомненных слов в одноимённом тесте ( $p=0,012$ ) по сравнению с дооперационными значениями. Подобные изменения на 2-3-е сутки наблюдались и у пациентов с КТ2 ( $p=0,04$ ). К 11-12-м суткам послеоперационного периода у пациентов с КТ2 наблюдалось увеличение количества запомненных чисел ( $p=0,036$ ) по сравнению с дооперационными значениями, тогда как у пациентов без КТ - снижение ( $p<0,0001$ ). Также на 11-12-е сутки КШ у пациентов с КТ2 на уровне тенденции наблюдалось увеличение количества запомненных слов по сравнению с дооперационными значениями, тогда как у пациентов без КТ значимое снижение ( $p=0,026$ ). Значимых межгрупповых различий на 11-12-е сутки по показателям кратковременной памяти не выявлено (таблица 32).

Таблица 31 – Динамика показателей нейродинамики у пациентов с наличием и отсутствием когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов

Показатель	Пациенты с КТ2, n=43			Пациенты без КТ, n=38			p
	До КШ	На 2-3-е сутки после КШ	На 11-12-е сутки после КШ	До КШ	На 2-3-е сутки после КШ	На 11-12-е сутки после КШ	
	1	2	3	4	5	6	
Сложная зрительно-моторная реакция:							
Время реакции, сек	597 [549; 656]	546 [510; 607]	514 [482; 601]	601 [556; 671]	570 [528; 635]	568 [574; 673]	p <sub>1-4</sub> =0,91 p <sub>2-5</sub> =0,23 p <sub>3-6</sub> <0,0001
	p <sub>1-2</sub> =0,65, p <sub>2-3</sub> <0,0001, p <sub>1-3</sub> <0,0001, p <sub>1-2-3</sub> =0,0026			p <sub>4-5</sub> =0,034, p <sub>4-6</sub> =0,01, p <sub>5-6</sub> =0,26, p <sub>4-5-6</sub> =0,04			
Количество ошибок	1 [1; 1]	1,5 [0; 2]	1,5 [1; 3]	1 [0; 2]	2 [1; 3]	1 [0; 2]	p <sub>1-4</sub> =0,93 p <sub>2-5</sub> =0,42 p <sub>3-6</sub> =0,74
	p <sub>1-2</sub> =0,86, p <sub>1-3</sub> =0,038, p <sub>2-3</sub> =0,57, p <sub>1-2-3</sub> =0,89			p <sub>4-5</sub> =0,15, p <sub>5-6</sub> =0,67, p <sub>4-6</sub> =0,24, p <sub>4-5-6</sub> =0,78			
Уровень функциональной подвижности нервных процессов:							
Время реакции, сек	461 [435; 502]	459 [429; 515]	433 [415; 486]	493 [469; 521]	498 [468; 560]	498 [461; 524]	p <sub>1-4</sub> =0,20 p <sub>2-5</sub> =0,88 p <sub>3-6</sub> <0,001
	p <sub>1-2</sub> =0,05, p <sub>1-3</sub> =0,034, p <sub>2-3</sub> =0,058, p <sub>1-2-3</sub> =0,26			p <sub>4-5</sub> =0,26, p <sub>5-6</sub> =0,48, p <sub>4-6</sub> =0,89, p <sub>4-5-6</sub> =0,88			
Количество ошибок	24 [20; 29]	26 [21; 30]	25 [23; 27]	24 [20; 26]	25 [19; 31]	27 [20; 28]	p <sub>1-4</sub> =0,23 p <sub>2-5</sub> =0,55 p <sub>3-6</sub> =0,04
	p <sub>1-2</sub> =0,27, p <sub>1-3</sub> =0,047, p <sub>2-3</sub> =0,01, p <sub>1-2-3</sub> =0,035			p <sub>4-5</sub> =0,68, p <sub>5-6</sub> =0,06, p <sub>4-6</sub> =0,044, p <sub>4-5-6</sub> =0,01			
Количество пропущенных сигналов	17 [11; 23]	15,1 [15,5; 25,5]	14 [4; 8]	18 [12; 24]	15,5 [13; 23]	16 [8; 20]	p <sub>1-4</sub> =0,47 p <sub>2-5</sub> =0,38 p <sub>3-6</sub> =0,65
	p <sub>1-2</sub> =0,94, p <sub>1-3</sub> =0,68, p <sub>2-3</sub> =0,52, p <sub>1-2-3</sub> =0,68			p <sub>4-5</sub> =0,32, p <sub>5-6</sub> =0,06, p <sub>4-6</sub> =0,0089, p <sub>4-5-6</sub> =0,05			

Таблица 32 – Динамика показателей внимания и кратковременной памяти у пациентов с наличием и отсутствием когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов

Показатель	Пациенты с КТ2, n=43			Пациенты без КТ, n=38			p
	До КШ	На 2-3-е сутки после КШ	На 11-12-е сутки после КШ	До КШ	На 2-3-е сутки после КШ	На 11-12-е сутки после КШ	
	1	2	3	4	5	6	
Корректирующая проба Бурдона, количество обработанных символов							
на 1-й минуте	72 [55; 80]	–	76 [49; 99]	72,5 [52; 93]	–	72 [55; 99]	p <sub>1-4</sub> =0,11 p <sub>3-6</sub> =0,73
	p <sub>1-3</sub> =0,78			p <sub>4-6</sub> =0,25			
на 4-й минуте	94 [64; 117]	–	108 [81; 127]	94 [70; 124]	–	93 [71; 114]	p <sub>1-4</sub> =0,73 p <sub>3-6</sub> =0,05
	p <sub>1-3</sub> =0,016			p <sub>4-6</sub> =0,81			
Кратковременная память, баллы							
Тест «Запоминание 10 чисел»	4 [3; 6]	4 [2,5; 4,5]	5 [4; 5]	4 [3; 6]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	p <sub>1-4</sub> =0,83 p <sub>2-5</sub> =0,87 p <sub>3-6</sub> =0,39
	p <sub>1-2</sub> =0,27, p <sub>1-3</sub> =0,036, p <sub>2-3</sub> =0,75, p <sub>1-2-3</sub> =0,08			p <sub>4-5</sub> =0,06, p <sub>5-6</sub> =0,13, p <sub>4-6</sub> <0,0001, p <sub>4-5-6</sub> =0,15			
Тест «Запоминание 10 слов»	2 [1; 2]	–	3 [1; 3]	3 [2; 4]	–	3 [2; 3]	p <sub>1-4</sub> =0,24 p <sub>3-6</sub> =0,53
	p <sub>1-3</sub> =0,40			p <sub>4-6</sub> =0,23			
Тест «Запоминание 10 слов»	4 [3; 6]	2 [3; 5]	5 [4; 6]	4 [3; 5]	3 [2; 5]	4 [4; 5]	p <sub>1-4</sub> =0,89 p <sub>2-5</sub> =0,54 p <sub>3-6</sub> =0,16
	p <sub>1-2</sub> =0,04, p <sub>1-3</sub> =0,16, p <sub>2-3</sub> =0,94, p <sub>1-2-3</sub> =0,08			p <sub>4-5</sub> =0,012, p <sub>5-6</sub> =0,04, p <sub>4-6</sub> =0,89, p <sub>4-5-6</sub> =0,026			

Анализ частоты послеоперационного когнитивного снижения у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, продемонстрировал, что у пациентов с КТ2 наибольшая частота 20-ти процентного когнитивного снижения наблюдалась по показателям нейродинамики: количеству пропущенных сигналов при выполнении теста УФП; кратковременной памяти (количество запомненных чисел, слов и слогов). Дополнительно у пациентов без КТ, помимо вышеуказанных тестов, когнитивное снижение также было выражено по количеству совершенных ошибок при выполнении тестов СЗМР и УФП и по тесту внимания. Однако у пациентов с КТ2 на 11-12-е сутки после КШ частота когнитивного снижения была ниже в 4,3 раза по количеству ошибок в тесте СЗМР, в 2,1 раза по количеству ошибок при выполнении теста УФП и в 4 раза по количеству обработанных символов на 1-й минуте и теста Бурдона по сравнению с пациентами без КТ (таблица 33).

Таблица 33 – Частота 20 %-го снижения показателей когнитивных функций у пациентов на 11-12-е сутки после операции в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов, n (%)

Показатель	Пациенты с КТ2, n=43	Пациенты без КТ, n=38	p
СЗМР, время реакции	1 (2,3)	1 (2,6)	0,61
СЗМР, количество ошибок	3 (7,0)	11 (29,0)	0,0001
УФП, время реакции	0	0	-
УФП, количество ошибок	8 (19,0)	15 (40,0)	0,001
УФП, количество пропущенных сигналов	8 (19,0)	8 (21,1)	0,24
Корректирующая проба Бурдона, количество обработанных символов на 1-й минуте	3 (7,0)	14 (37,0)	0,0002
Корректирующая проба Бурдона, количество обработанных символов на 4-й минуте	8 (19,0)	8 (21,1)	0,85
Тест «Запоминание 10 чисел»	16 (37,2)	15 (39,9)	1,0
Тест «Запоминание 10 слогов»	14 (33,0)	13 (34,2)	1,0
Тест «Запоминание 10 слов»	12 (28,0)	11 (29,0)	0,87

Сравнительный анализ частоты 20-процентного снижения по основным когнитивным доменам показал, что наибольшая частота комбинации когнитивного ухудшения у пациентов с КТ2 наблюдалась при участии двух доменов – нейродинамики и памяти (28,0 %) и памяти и внимания (16,3 %), реже – одного домена внимания (2,3%) и комбинации трех доменов (9,3 %).

У пациентов без КТ наибольшая частота 20-ти процентного когнитивного снижения наблюдалась при участии двух доменов - нейродинамики и памяти (29,0 %), а также в одном домене нейродинамики (18,4 %) и внимания (8 %), что в 1,8 раза и 1,54 раза соответственно выше по сравнению с пациентами с КТ2. Необходимо отметить, что у 9,3 % пациентов с КТ2 не выявлено 20-процентного когнитивного снижения ни в одном из доменов, тогда как у пациентов без КТ только в 2,6 % случаев (таблица 34).

Таблица 34 – Частота комбинаций 20 %-го снижения по основным когнитивным доменам у пациентов на 11-12-е сутки после операции в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов

Количество доменов	Когнитивные домены	Пациенты с КТ2, n=43		Пациенты без КТ, n=38	
		n	%	n	%
Один домен	Нейродинамика	4	9,3	7	18,4
	Внимание	1	2,3	3	8,0
	Память	5	11,6	7	18,4
Два домена	Нейродинамика+ память	12	28,0	11	29,0
	Нейродинамика+внимание	6	13,9	4	10,5
	Память+ внимание	7	16,3	1	2,6
Три домена	Нейродинамика+память +внимание	4	9,3	4	10,5
Отсутствие снижения во всех доменах	–	4	9,3	1	2,6

Установлено, что у пациентов с КТ2 на 11-12-е сутки после КШ наблюдалось увеличение значений интегрального показателя нейродинамики ( $p=0,05$ ), внимания

( $p=0,042$ ) по сравнению с дооперационными значениями. У пациентов без КТ наблюдалось некоторое увеличение значений только домена нейродинамики ( $p<0,0001$ ) по сравнению с дооперационными значениями. Необходимо отметить, что у пациентов с КТ2 общий интегральный показатель когнитивного статуса на 11-12-е сутки после операции увеличился по сравнению с дооперационными значениями ( $p=0,001$ ), тогда как у пациентов без КТ наоборот наблюдалась тенденция к его снижению, при этом были установлены межгрупповые различия по данному показателю на 11-12-е сутки после операции ( $p=0,043$ ) (таблица 35).

Таблица 35 – Изменения интегрального показателя основных когнитивных доменов у пациентов на 11-12-е сутки после операции в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов

Интегральный показатель	Пациенты с КТ2, n=43		Пациенты без КТ, n=38		p
	До КШ	На 11-12-е сутки после КШ	До КШ	На 11-12-е сутки после КШ	
	1	2	3	4	
Домен нейродинамики	0,20 [0,14; 0,34]	0,34 [0,20; 0,53]	0,3 [0,14; 0,53]	0,4 [0,2; 0,6]	$p_{1-2}=0,05$ $p_{3-4}<0,0001$ $p_{1-3}=0,17$ $p_{2-4}=0,16$
Домен внимания	0,31 [0,1; 0,56]	0,47 [0,25; 0,75]	0,34 [0,11; 0,7]	0,33 [0,14; 0,56]	$p_{1-2}=0,042$ $p_{3-4}=0,72$ $p_{1-3}=0,45$ $p_{2-4}=0,019$
Домен памяти	0,33 [0,2; 0,43]	0,34 [0,31; 0,40]	0,38 [0,25; 0,56]	0,39 [0,22; 0,40]	$p_{1-2}=0,08$ $p_{3-4}=0,94$ $p_{1-3}=0,19$ $p_{2-4}=0,98$
Общий когнитивного статуса	0,3 [0,2; 0,34]	0,4 [0,37; 0,46]	0,33 [0,20; 0,46]	0,31 [0,2; 0,42]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{3-4}=0,4$ $p_{1-3}=0,2$ $p_{2-4}=0,043$

Анализ когнитивных исходов на 11-12-е сутки после операции КШ установил, что развитие ранней ПОКД, оцененной по критериям 20-процентного

снижения в 20 % тестах из вышеописанной батареи, у пациентов с КТ2 на 6 % случаев наблюдалось реже по сравнению с пациентами без КТ (68 и 74 % соответственно,  $p=0,5$ ).

Таким образом, у пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде КШ был проведен курс КТ в виде одномоментного выполнения зрительно-моторной реакции и когнитивных компонентов были лучшие показатели нейродинамики (меньшее время реакции, количество ошибок и пропущенных сигналов) и внимания (больше обрабатывали символов на 4-й минуте корректурной пробы Бурдона) по сравнению с пациентами, которым данный вид КТ не проводился. Проведение данного вида КТ способствовало сохранению когнитивного статуса пациентов и снижению частоты развития ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ, в большей степени за счет оптимизации показателей нейродинамики и внимания.

### **3.2.3 Показатели нейроваскулярной единицы у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов**

Следующим этапом настоящей работы явился сравнительный анализ показателей НВЕ у пациентов в зависимости от применения в раннем послеоперационном периоде курса КТ. Анализ сравнения концентрации BDNF в периферической крови у пациентов в зависимости от применения курса КТ2 не выявлял значимых как внутри- так и межгрупповых различий в контрольных точках госпитального периода КШ. Однако в обеих группах наблюдалась тенденция к повышению концентраций BDNF в периферической крови на 1-е сутки после КШ, а к 11-12-м суткам концентрации данного маркера у пациентов с КТ2 были выше по сравнению с дооперационными данными, а у пациентов без КТ ниже. Сравнительный анализ концентраций белка S100 $\beta$  в периферической крови установил, как у пациентов с КТ2, так и без КТ что в обеих группах наблюдалось

повышение концентраций данного показателя на 1-е сутки после КШ ( $p=0,049$  и  $p=0,05$ , соответственно). К 11-12-м суткам после КШ у пациентов с КТ2 наблюдалось значимое снижение концентрации белка S100 $\beta$  в периферической крови по сравнению со значениями 1-х суток ( $p=0,027$ ), тогда как в группе без КТ значения данного показателя превышали дооперационные показатели, однако только на уровне тенденции. На протяжении всего периоперационного периода значимых межгрупповых различий значений концентраций белка S100 $\beta$  в периферической крови не установлено. У пациентов без КТ2 наблюдалась тенденция к повышению концентрации NSE на протяжении всего раннего послеоперационного периода по сравнению с дооперационными значениями, а также – тенденция к повышению на 11-12-е сутки после КШ по сравнению с пациентами с КТ2, однако данные изменения наблюдались только на уровне тенденций (рисунок 9).

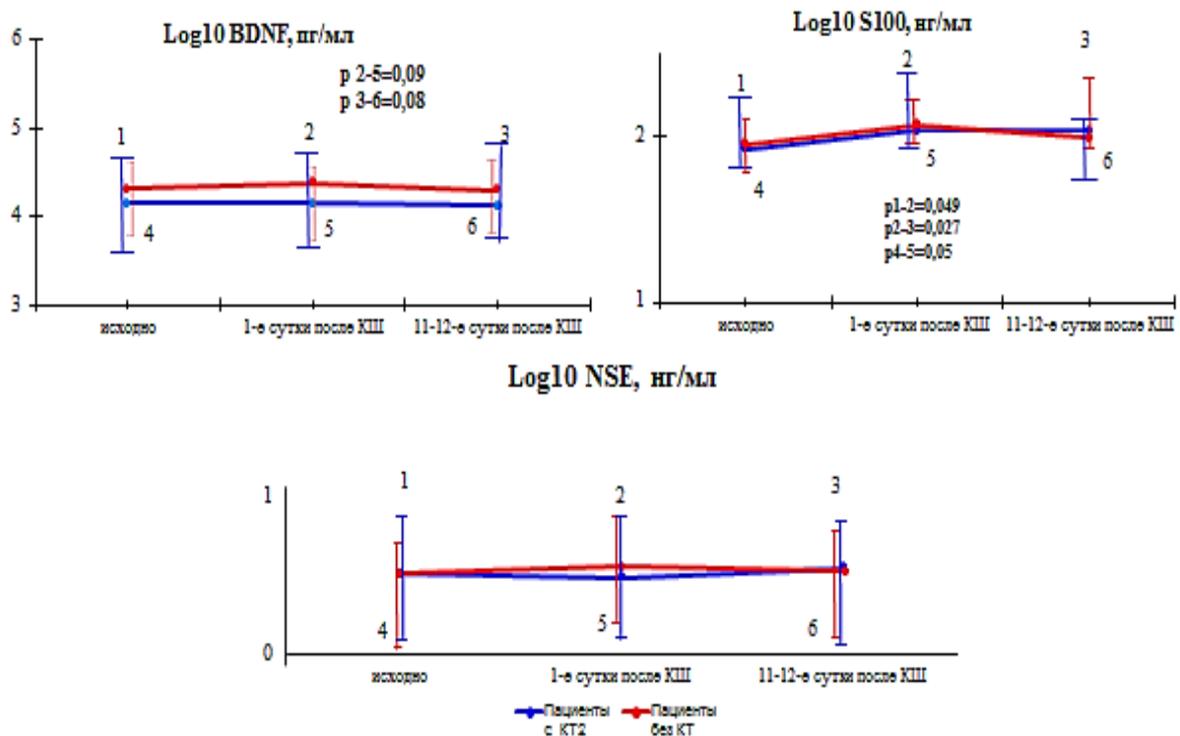


Рисунок 9 – Динамика показателей нейроваскулярной единицы в периферической крови у пациентов в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов,  $M \pm SD$

Корреляционный анализ установил, что, как у пациентов с КТ2, так и без КТ, высокие концентрации BDNF в периферической крови ассоциировались с высокими значениями интегрального показателя нейродинамики ( $p=0,04$  и  $p=0,04$ ) и дополнительно у пациентов без КТ высокие концентрации белка S100 $\beta$  ассоциировались с низкими значениями интегрального показателя нейродинамики ( $p<0,0001$ ). На 11-12-е сутки после КШ только у пациентов с КТ2 установлено, что высокие концентрации BDNF в периферической крови ассоциировались с высокими значениями интегрального показателя нейродинамики ( $p=0,02$ ) (таблица 36).

Таблица 36 – Корреляционные связи интегральных показателей когнитивного статуса и показателей нейроваскулярной единицы у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов

Показатель	Пациенты с КТ2		Пациенты без КТ	
	До операции	11–12-е сутки после операции	До операции	11–12-е сутки после операции
Интегральный показатель нейродинамики	Log10 BDNF ( $r=0,33$ , $p=0,04$ )	Log10 BDNF ( $r=0,57$ , $p=0,02$ )	Log10 S100 $\beta$ ( $r=-0,59$ , $p<0,0001$ ) Log10 BDNF ( $r=0,38$ , $p=0,04$ )	–
Интегральный показатель внимания	–	–	–	–
Интегральный показатель памяти	–	–	–	–
Интегральный показатель когнитивного статуса общий	–	–	–	–

Таким образом, в периоперационном периоде КШ в обеих группах значимая однонаправленная динамика по маркерам нейроваскулярной единицы наблюдалась только по концентрациям белок S100 $\beta$ . Наибольшие значения концентрации белка S100 $\beta$  как у пациентов с КТ2, так и без тренинга наблюдались на 1–2-е сутки после КШ и дополнительно с последующим значимым снижением на 11-12-е сутки до дооперационных значений только у пациентов с КТ2. По окончании госпитального периода КШ у пациентов с КТ2 более высокие интегральные показатели нейродинамики ассоциированы с более высокими концентрациями BDNF.

### **3.2.4 Электроэнцефалографические показатели у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов**

В данный раздел исследования вошли 78 пациентов (пациенты с КТ2, n=40 и пациенты без КТ, n=38). Причинами меньшего числа случаев по сравнению с психометрическим тестированием были артефакты ЭЭГ регистрации, отказы пациентов от повторного ЭЭГ исследования, а также другие причины. Межгрупповые сравнения с использованием критерия Стьюдента позволили установить отсутствие различий в показателях мощности биопотенциалов ритмов электроэнцефалографии у пациентов, перенесших КШ, в зависимости от применения КТ с использованием компонентов в виде зрительно-моторной реакции и когнитивных задач (таблица 37).

Таблица 37 – Межгрупповые различия показателей мощности биопотенциалов ритмов электроэнцефалографии у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов,  $M \pm SD$

Показатель	Пациенты с КТ2, n=40	Пациенты без КТ, n=38	p
Тета1 ритм (4–6 Гц):			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,33±0,19	0,32±0,24	0,64
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,40±0,19	0,38±0,22	0,72
Процент относительных изменений	-28,1	-27,4	0,95
Тета2 ритм (6–8 Гц):			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,39±0,34	0,34±0,29	0,36
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,56±0,31	0,47±0,34	0,31
Процент относительных изменений	-81,8	-67,4	0,61
Альфа1 ритм (8–10 Гц):			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,90±0,42	0,75±0,49	0,22
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,94±0,40	0,86±0,44	0,45
Процент относительных изменений	-48,8	-54,4	0,84
Альфа2 ритм (10–13 Гц):			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	0,52±0,34	0,50±0,36	0,86
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,58±0,33	0,61±0,36	0,76
Процент относительных изменений	-76,4	-37,6	0,26
Бета1 ритм (13–20 Гц):			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	-0,02±0,22	-0,05±0,18	0,48
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	0,14±0,31	0,13±0,31	0,92
Процент относительных изменений	-22,5	-111,1	0,38
Бета2 ритм (20–30 Гц):			
Среднее значение мощности ЭЭГ до операции Log10	-0,41±0,21	-0,39±0,23	0,84
Среднее значение мощности ЭЭГ после операции Log10	-0,16±0,40	-0,12±0,43	0,74
Процент относительных изменений	-204,5	-227,1	0,82

### **3.2.5 Клинико-anamнестические, нейрофизиологические показатели и маркеры нейроваскулярной единицы при различных когнитивных исходах, у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в зависимости от применения когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов**

Сравнительный анализ клинико-anamнестических показателей у пациентов с КТ2 продемонстрировал, что у пациентов, у которых не развилась ранняя ПОКД на 11-12-е сутки после операции, процент пациентов со стенозами сонных артерий был 1,7 раза меньше по сравнению с пациентами, у которых развилась ПОКД ( $p=0,0007$ ). По остальным дооперационным клинико-anamнестическим характеристикам значимых межгрупповых различий не установлено (таблица 38).

Проведенный сравнительный анализ параметров интраоперационного периода, а также 1-х суток после оперативного вмешательства у пациентов с КТ2 показал, что пациенты с развившейся ранней ПОКД на 11-12-е сутки после операции имели на 17 % большую длительность ИК по сравнению с пациентами без ПОКД ( $p=0,04$ ). По другим показателям значимых межгрупповых различий не наблюдалось (таблица 39).

Межгрупповых различий по интегральным показателям основных когнитивных доменов до операции у пациентов с КТ2 в зависимости от развития ранней ПОКД не выявлено. У пациентов с КТ2 без развития ранней ПОКД наблюдалась увеличение значений интегрального показателя нейродинамики ( $p=0,01$ ) и внимания ( $p=0,046$ ) по сравнению с дооперационными значениями, тогда как у пациентов с ПОКД на 11-12-е сутки напротив наблюдалось снижение на уровне тенденции. На 11-12-е сутки после КШ значения интегрального показателя нейродинамики и внимания, а также общего интегрального показателя когнитивного статуса были значимо выше у пациентов без ПОКД по сравнению с пациентами с ПОКД ( $p=0,001$ ,  $p=0,03$  и  $p=0,05$ , соответственно). На 11-12-е сутки КШ значимых межгрупповых различий по интегральным показателям памяти не установлено (рисунок 10).

Таблица 38 – Дооперационные клинико-anamнестические характеристики пациентов с когнитивным тренингом с комбинацией простой зрительно-моторного и когнитивных компонентов в зависимости от развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции

Показатель	Пациенты с ранней ПОКД, n=28	Пациенты без ранней ПОКД, n=14	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	63,5 [60,0; 65,0]	65,0 [61,0; 65,0]	0,51
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	28,7 [25,8; 30,7]	27,4 [25,3; 31,0]	0,48
Образование, лет, n (%): среднее высшее	23 (84) 5 (16)	11 (78) 3 (22)	0,93
Факт курения, n (%)	13 (48)	6 (43)	0,85
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,5; 4,0]	1,0 [0,5; 7,0]	0,88
ФК стенокардии, n (%): 0-I II III	4 (15) 17 (62) 7 (23)	1 (8) 10 (69) 3 (23)	0,53
ХСН (ФК по NYHA), n (%): I II III	2 (8) 25 (87) 1 (3)	1 (8) 12 (84) 1 (8)	0,07
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]	62 [55; 67]	63 [55,0; 65,0]	0,65
Наличие АГ в анамнезе, n (%)	25 (95)	13 (94)	0,89
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	5,0 [3,0; 9,0]	5,5 [2,0; 8,0]	0,66
КИМ, мм, Me [Q25; Q75]	0,11 [0,11; 0,13]	0,11 [0,1; 0,11]	0,31
Стенозы ВСА <50 %, n (%)	17 (60)	5 (35)	0,0007
СД II типа, n (%)	6 (21,0)	3 (22,0)	0,26
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	6,1 [5,8; 6,8]	6,4 [5,7; 6,8]	0,71
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q25; Q75]	92,0 [80,0; 95,0]	91,0 [77,0; 107,0]	0,81
ОХ, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	3,3 [2,8; 3,8]	3,65 [2,9; 4,5]	0,72
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	2,35 [1,39; 3,35]	2,1 [1,68; 2,68]	0,56
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,7 [0,85; 1,5]	1,1 [1,0; 1,4]	0,84
ТГ, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,2 [1,1; 1,9]	1,6 [0,9; 2,3]	0,24
МОСА, баллы, Me [Q25; Q75]	26 [24; 27]	26 [25; 28]	0,27

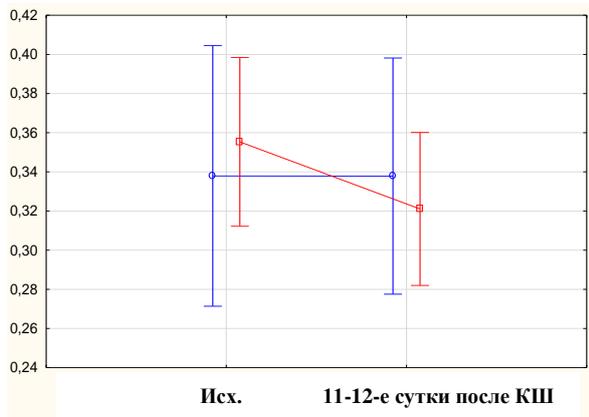
## Продолжение таблицы 38

Показатель	Пациенты с ранней ПОКД, n=28	Пациенты без ранней ПОКД, n=14	p
Депрессия по шкале Векс II, баллы, Me [Q25; Q75]	2 [0; 3]	3 [2,0; 30]	0,22
Тревожность по шкале Спилбергера- Ханина, баллы, Me [Q25; Q75]:			
личностная	37,5 [31,5; 41,5]	41,0 [34,0; 48,0]	0,44
ситуативная	20,0 [17,0; 25,5]	19,0 [17,0; 31,0]	0,11
Euroscore, %	0,69 [0,68; 1,5]	1,47 [0,85; 2,17]	0,16

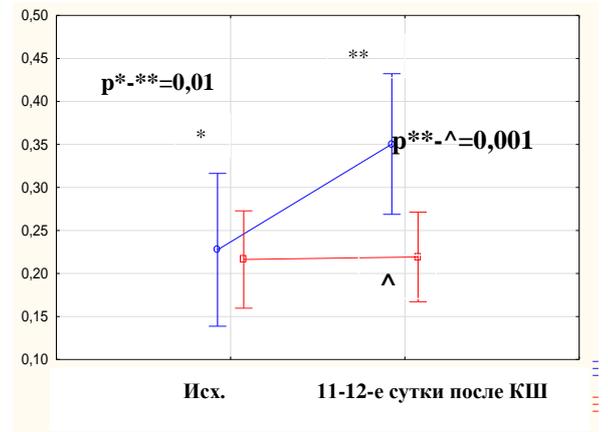
Таблица 39 – Показатели интраоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов с когнитивным тренингом с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов в зависимости от развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции, Me [Q25; Q75]

Показатель	Пациенты с ранней ПОКД, n=28	Пациенты без ранней ПОКД, n=14	p
Длительность ИК, мин.	87,0 [61,0; 98,0]	73,0 [65,0; 89,0]	0,04
Длительность пережатия аорты, мин.	53 [46; 65,0]	49 [42; 64]	0,94
Назофагеальная температура, °С	35,6 [35,4; 35,7]	35,7 [35,6; 35,7]	0,2
Количество наложенных шунтов	3,0 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,0]	0,89
АД среднее во время ИК, мм рт. ст.	65,0 [57,0; 68,0]	64,0 [58,0; 63,5]	0,68
Количество кардиоплегий	3 [2; 3]	3 [2; 3]	1,0
pH среднее	7,43 [7,4; 7,45]	7,4 [7,39; 7,45]	0,19
Гематокрит средний, %	31,8 [29,8; 33,5]	32,7 [29,9; 33,7]	0,5
Гемоглобин средний, г/л	104,6 [95,0; 109,0]	106,0 [98,8; 110,9]	0,18
Глюкоза, ммоль/л	9,19 [7,51; 9,6]	8,4 [7,6; 9,1]	0,8
Сатурация O <sub>2</sub> артериальной крови средняя	98,2 [97,7; 99,8]	97,0 [90,7; 97,0]	0,7
SOFA, балл	0 [0; 1,0]	0 [0; 1,0]	0,88

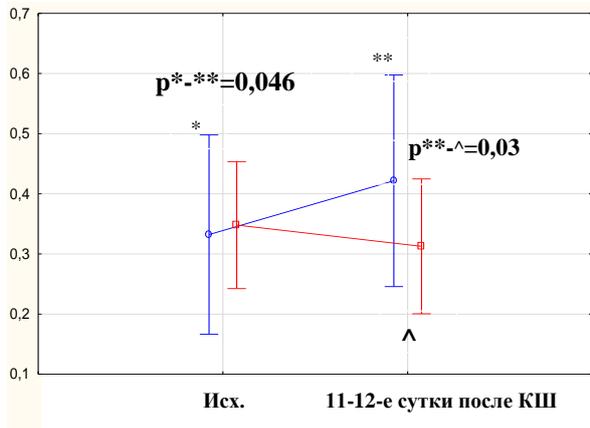
### Интегральный показатель домена памяти



### Интегральный показатель домена нейродинамики



### Интегральный показатель домена внимания



### Интегральный показатель (общий) когнитивного статуса

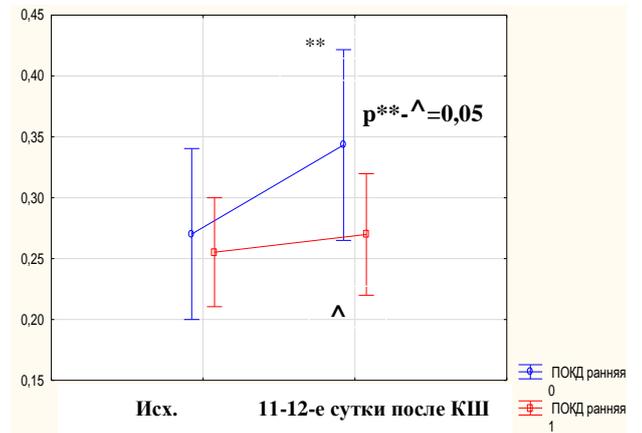


Рисунок 10 – Интегральные показатели когнитивных доменов у пациентов с тренингом с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов в зависимости от развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции на 11-12-е сутки после операции (\*-\*\*- внутригрупповые различия,  $**_{\wedge}$ - межгрупповые различия)

Таким образом, у пациентов с курсом КТ2 и без развития ранней ПОКД общий когнитивный статус к концу госпитального периода КШ был лучше в большей степени за счет оптимизации доменов нейродинамики и внимания.

При сравнительном анализе динамики маркеров НВЕ значимых внутри – межгрупповых различий не установлено (таблица 40).

Таблица 40 – Концентрации показателей нейроваскулярной единицы в периферическом крови у пациентов с когнитивным тренингом с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов в зависимости от развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции на 11-12-е сутки после коронарного шунтирования

Показатель	Пациенты с ранней ПОКД, n=28			Пациенты без ранней ПОКД, n=14			p
	До КШ	На 1-2-е сутки после КШ	На 11-12-е сутки после КШ	До КШ	На 1-2-е сутки после КШ	На 11-12-е сутки после КШ	
	1	2	3	4	5	6	
Log10 NSE, M±SD	0,48±0,18	0,53±0,26	0,50±0,27	0,49±0,14	0,52±0,12	0,47±0,11	p <sub>1-4</sub> =0,95 p <sub>2-5</sub> =0,08 p <sub>3-6</sub> =0,81
	p <sub>1-2-3</sub> =0,58			p <sub>4-5-6</sub> =0,22			
Log10 S100β, M±SD	1,34±0,43	1,48±0,45	1,39±0,45	1,36±0,11	1,46±0,14	1,39±0,09	p <sub>1-4</sub> =0,88 p <sub>2-5</sub> =0,63 p <sub>3-6</sub> =0,81
	p <sub>1-2-3</sub> =0,39			p <sub>4-5-6</sub> =0,13			
Log10 BDNF, M±SD	4,13±0,46	4,02±0,49	4,15±0,32	4,15±0,01	4,16±0,08	4,15±0,05	p <sub>1-4</sub> =0,88 p <sub>2-5</sub> =0,12 p <sub>3-6</sub> =0,57
	p <sub>1-2-3</sub> =0,4			p <sub>4-5-6</sub> =0,22			

Дисперсионный анализ (ANOVA) показателей суммарной мощности биопотенциалов ЭЭГ с выделением факторов: ГРУППА (2 уровня: пациенты с наличием и отсутствием тренинга) × ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (2 уровня: до и после операции) × ДИАПАЗОН (тета-1 (4-6 Гц), тета-2 (6-8 Гц), альфа-1 (8-10 Гц), альфа-2 (10-13 Гц), бета-1 (13-20 Гц), бета-2 (20-30 Гц)) × ПОКД (2 уровня: есть/нет) позволил установить значимость ряда факторов и взаимодействий (таблица 41).

Таблица 41 – Результаты дисперсионного анализа (ANOVA) мощности биопотенциалов ритмов электроэнцефалографии у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в зависимости от прохождения курса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов

Фактор или взаимодействие факторов	Degr. of Freedom	F	$\eta$	p
Время исследования	1, 74	29,84	0,31	<0,0001
Диапазон	5, 370	215,19	0,76	<0,0001
Время исследования × диапазон	5, 370	7,84	0,11	<0,0001
Время исследования × группа × ПОКД	5, 370	4,10	0,06	0,047

Методом плановых контрастов было подробно проанализировано статистически значимое взаимодействие факторов ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ × ГРУППА × ПОКД, так как оно демонстрирует влияние успешного и неуспешного прохождения когнитивной реабилитации на изменения электрической активности мозга. Обнаружено, что увеличение общей мощности биопотенциалов ЭЭГ на 11-12-е сутки после КШ по сравнению с предоперационными показателями отмечено в группе тренинга в случае его успеха (отсутствия ПОКД) ( $p=0,0008$ ). При этом схожий эффект увеличения общей мощности ЭЭГ в послеоперационном периоде наблюдался у пациентов без тренинга с наличием ПОКД ( $p=0,0002$ ).

В связи с неоднозначностью полученных результатов был произведен дополнительный дисперсионный анализ показателей суммарной мощности биопотенциалов отдельно для каждого анализируемого диапазона с выделением факторов: ГРУППА (2 уровня: пациенты с наличием и отсутствием тренинга) ×

ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (2 уровня: до и после операции) × ПОКД (2 уровня: есть/нет).

Статистически значимое взаимодействие ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ × ГРУППА × ПОКД:  $F_{1, 74}=4,18$ ;  $\eta=0,06$ ;  $p=0,04$ , демонстрирующее влияние успешного и неуспешного прохождения когнитивной реабилитации на изменения электрической активности мозга обнаружено в альфа-1 диапазоне. Выявлено, что при успешном прохождении тренинга альфа 1 активность увеличивается на 11-12-е сутки после КШ по сравнению с предоперационными данными, тогда как у пациентов в группе с неуспешным прохождением тренинга альфа-активность снижается ( $p=0,01$ ) (рисунок 11).

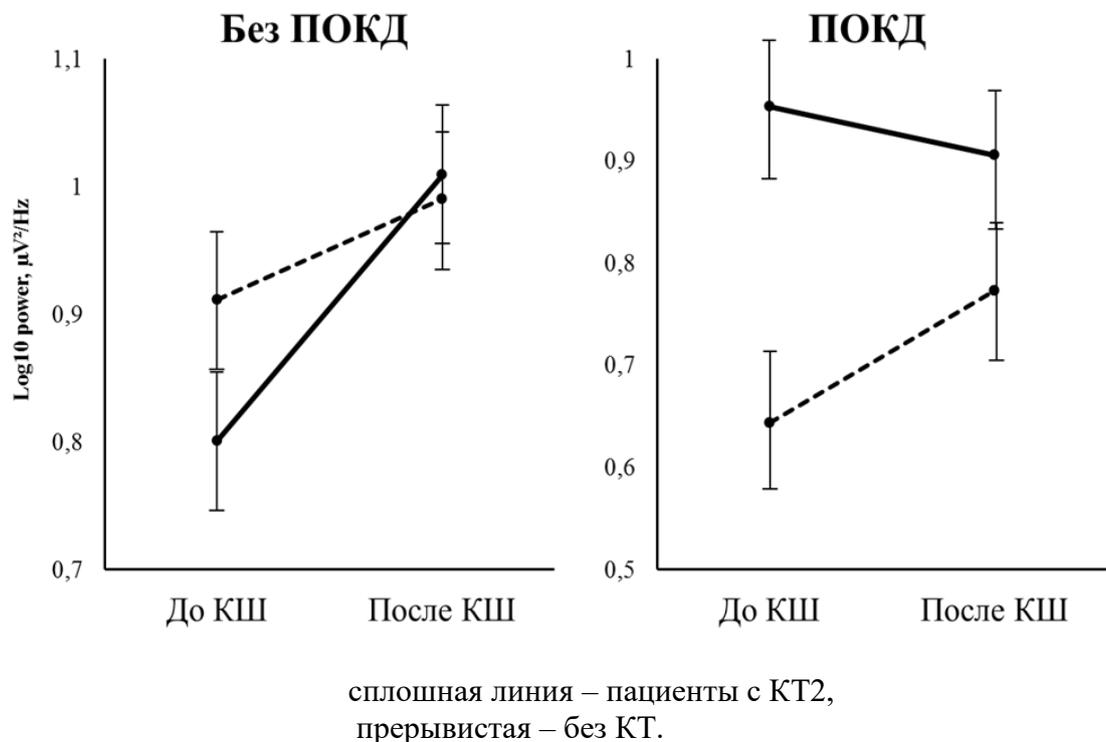


Рисунок 11 – Изменения суммарной мощности биопотенциалов электроэнцефалограммы у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, в зависимости от наличия ранней послеоперационной когнитивной дисфункции на 11-12-е сутки и когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов

Для альфа-2 частотного диапазона был значим фактор ПОКД:  $F_{1, 74}=5,38$ ;  $\eta=0,13$ ;  $p=0,003$ , который был обусловлен более низкими пред- и послеоперационными показателями альфа-2 активности у всех пациентов независимо от прохождения курса тренинга в случае развития ПОКД.

Значимость взаимодействия ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ  $\times$  ГРУППА  $\times$  ПОКД выявлена также в бета-2 диапазоне:  $F_{1, 74}=4,18$ ;  $\eta=0,06$ ;  $p=0,04$ . Обнаружено, что при развитии ПОКД у пациентов в группе контроля увеличивались показатели мощности биопотенциалов ритма после операции по сравнению с предоперационными ( $p=0,0002$ ), этот же эффект, но менее выраженный, наблюдался и при неуспешном тренинге ( $p=0,01$ ). Межгрупповые различия в зависимости от наличия ПОКД наблюдались только для послеоперационных показателей бета-2 ритма ( $p=0,04$ ).

Анализ показателя относительных изменений позволил установить межгрупповые различия на частоте бета-2 ритма. Процент относительных изменений при развитии ПОКД был выше у пациентов контрольной группы по сравнению с группой тренинга, что свидетельствует об увеличении мощности ритма после КШ ( $p=0,044$ ).

Таким образом, изменения электрической активности мозга при успешном прохождении КТ в комбинации зрительно-моторной реакции и когнитивных компонентов характеризовались увеличением альфа 1 активности на 11-12-е сутки после КШ по сравнению с предоперационными данными и более низким уровнем послеоперационным уровнем бета-2 активности.

Результаты исследования № 2 продемонстрировали, что курс КТ с комбинацией зрительно-моторной реакции и когнитивных компонентов продолжительностью 5–7 сессий у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях ИК, оказывает благоприятное воздействие на когнитивные функции. Несмотря на то, что частота развития ранней ПОКД была ниже только на 6 % по сравнению с пациентами без КТ, тем не менее, было отмечено значимое улучшение показателей когнитивных функций. Необходимо отметить, что благотворные эффекты данного вида КТ, прежде всего, наблюдались на домен нейродинамики и внимания. Не вызывает сомнения важность формирования в кратчайшие сроки после кардиохирургического вмешательства, выполненного в условиях ИК, благоприятного воздействия на когнитивный статус пациента. Прежде всего это важно для сохранения высокой приверженности к

лечению, оптимизации реабилитационных мероприятий [13]. Однако в ранее проведенных исследованиях краткосрочные эффекты ККТ на когнитивный статус не изучались, особенно в когорте кардиохирургических пациентов [192]. Ранее было установлено, что при выполнении конкурирующих заданий и успешном решении когнитивных задач происходит широкое подключение мозговых ресурсов [94]. Необходимо установить тип когнитивных и моторных заданий, при котором курс КТ должен вызывать максимальную активацию функциональных резервов пациента, а также определить оптимальный режим и продолжительность тренинга [40]. В литературе также имеются противоречивые данные об эффективности подобного вида тренингов, что может быть связано с разнообразием патологии, возраста и исходного состояния когнитивных функций пациентов [43]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что регулярная физическая активность и освоение новых когнитивных навыков связаны с улучшением когнитивных функций [116, 135]. С этих позиций КТ1 (постурально-когнитивный) обладает более сложным моторным компонентом по сравнению с КТ2. Моторные компоненты КТ положительно влияют на когнитивные способности, поэтому рекомендуется увеличение сложности задания в течение периода тренинга в зависимости от индивидуальных способностей испытуемого [40, 43]. Однако не для всех пациентов может быть приемлем моторный компонент КТ в виде физического задания. Например, для пациентов в первые двое суток после операции, когда имеет место ограничение двигательного режима, болевой синдром, астения, а также различного рода осложнения. С этих позиций комбинация моторного компонента в виде зрительно-моторной реакции и когнитивных заданий представляется весьма приемлемой, что позволяет проведение данного вида КТ у пациентов с ограничением двигательного режима.

Необходимо отметить, что проведение КТ2 сопровождалось снижением концентрации белка S100 $\beta$  в периферической крови к 11-12-м суткам после КШ и тенденцией к повышению концентрации BDNF в отличие от пациентов без КТ. Можно предположить, что проведение КТ2 способствует реорганизации НВЕ, однако вопросы выраженности и стабильности этих эффектов заслуживают

проведения дальнейших исследований. Хотелось бы подчеркнуть, что в настоящее время исследований, посвященных изучению механизмов активации нейропластических процессов на фоне проведения компьютеризированных КТ, недостаточно. Изучение данных механизмов позволит приблизиться к усовершенствованию подходов к реабилитации пациентов после кардиохирургических вмешательств, созданию способов восстановления когнитивных функций, обладающих высоким восстановительным потенциалом.

В исследовании было установлено, что стенозы ВСА наблюдались чаще у пациентов с развитием ранней ПОКД в сравнении с пациентами без ПОКД. Ранее установлено, что механизмы, участвующие в снижении когнитивных функций, связанных со стенозом сонных артерий, включают церебральную гипоперфузию и бессимптомную церебральную эмболию. Независимо от задействованного механизма тяжесть стеноза сонных артерий связана с прогрессирующим снижением нескольких аспектов когнитивной функции, включая глобальное познание, память и исполнительные функции [66]. Известно, что каротидный стеноз рассматривался как «маркер» атеросклероза головного мозга вследствие негативного воздействия сосудистых факторов риска. Также известно, что каротидный стеноз может быть независимым фактором риска когнитивных нарушений, что указывает на его важную роль в прогрессировании деменции. А в исследовании прошлого десятилетия показано, что малые и умеренные стенозы являются предикторами ранних послеоперационных когнитивных нарушений [204]. Наличие даже малых и умеренных каротидных стенозов свидетельствует об имеющихся сложных патологических процессах, приводящих к хронической ишемии головного мозга (гипоперфузия, системное воспаление, микроэмболизация и т.д.). У пациентов еще до КШ могут быть когнитивные нарушения, что приводит к истощению адаптационных механизмов во время эпизодов острой ишемии, связанной с ИК. Можно предположить, что пациенты с каротидными стенозами являются кандидатами для применения более сложных подходов к восстановлению когнитивных функций после КШ.

Таким образом, на основании данных, полученных в настоящем исследовании, можно говорить о целесообразности проведения КТ в виде двойных задач – комбинации зрительно-моторной реакции и когнитивных компонентов в раннем послеоперационном периоде КШ, что будет способствовать сохранению качества жизни пациентов.

### **3.3 Прогностические модели классификации когнитивных исходов у пациентов при коронарном шунтировании при применении различных вариантов когнитивного тренинга методом двойных задач**

Для оценки вероятности развития ранней ПОКД у пациентов при проведении КШ в условиях ИК были отобраны следующие клиничко-anamнестические показатели: образование (среднее или высшее), стенозы ВСА (наличие или отсутствие), значение ФВ ЛЖ, степень сохранности доменов когнитивного статуса (значение интегрального показателя памяти, внимания и нейродинамики), длительность ИК, среднее значение АД во время ИК и средняя температура во время ИК. На основе выбранной группы показателей с помощью интеллектуального анализа данных (data mining) были построены решающие правила для принятия решения о целесообразности проведения конкретного вида КТ. В качестве метода представления решающих правил использовалось дерево решений (дерево для классификаций). Для пациентов с КТ1 из 9 предикторов в группу показателей, участвующих в принятии решений, не вошли только 3: наличие стенозов ВСА, ФВ ЛЖ и среднее АД во время ИК. На рисунке 12 изображено дерево решений с представлением показателей и их значений, на основании которых производится разбиение узлов дерева на два для пациентов с КТ1. На рисунке 13 представлено дерево решений для пациентов этой же группы с изображением номеров листов.

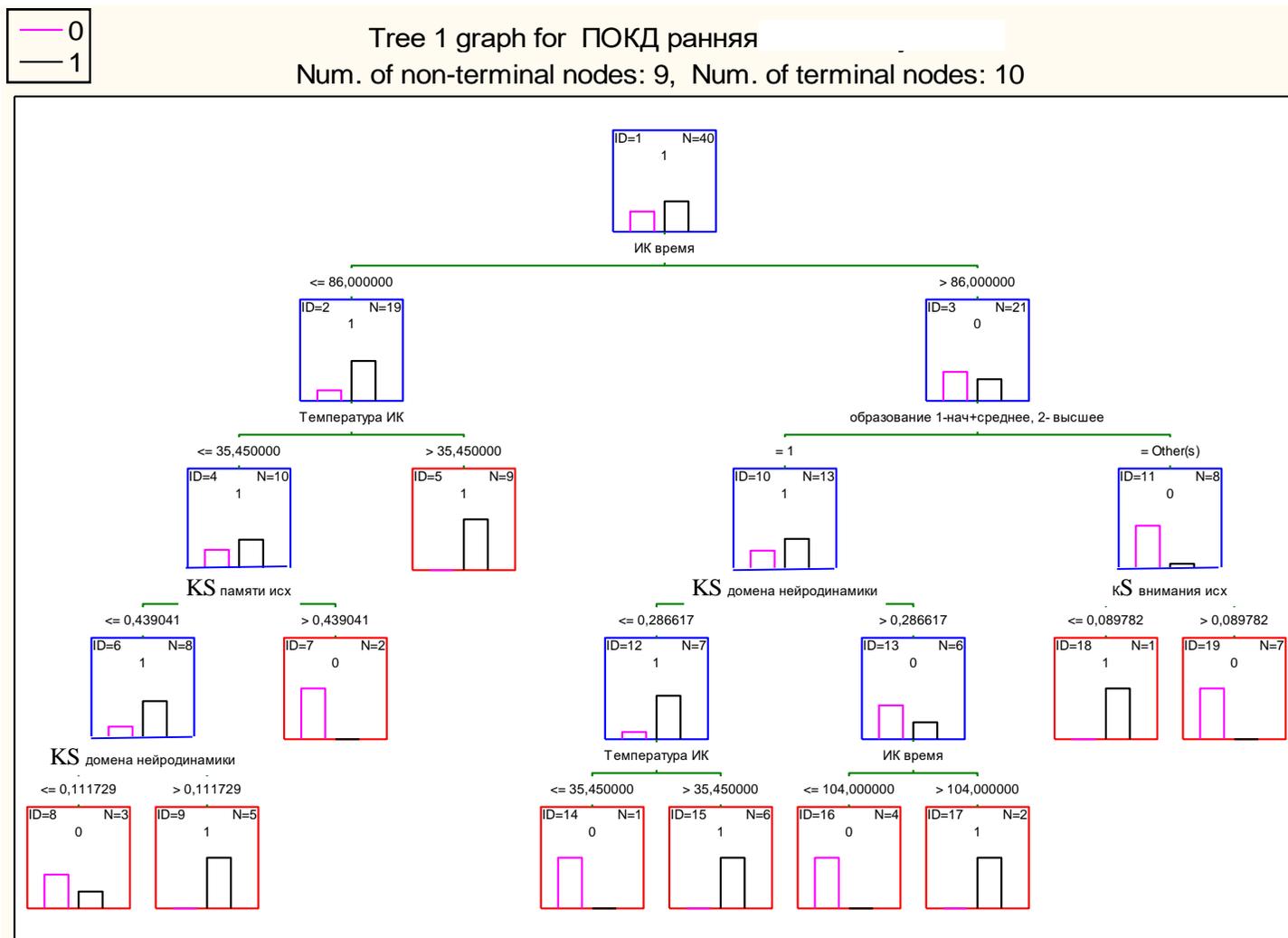


Рисунок 12 – Дерево решений для пациентов с когнитивным тренингом с комбинацией постурального и когнитивных компонентов (0 - отсутствие ранней ПОКД; 1 - развитие ранней ПОКД)

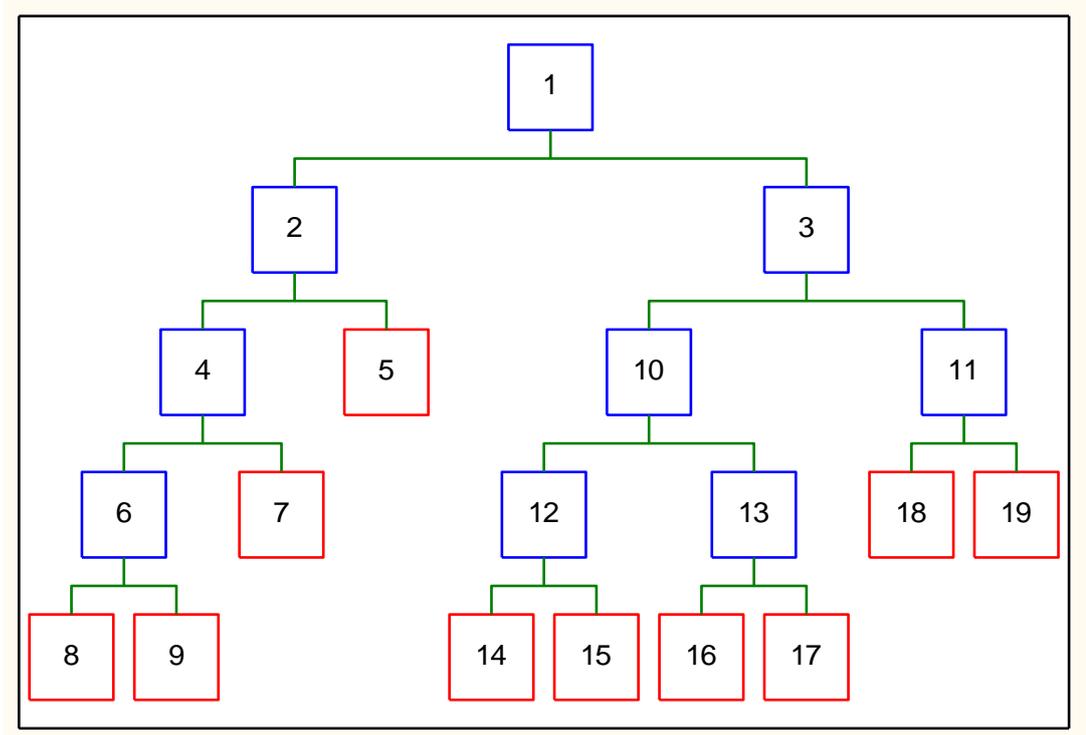


Рисунок 13 – Схематичное изображение дерева решений для пациентов с когнитивным тренингом с комбинацией пострурального и когнитивных компонентов

В таблице 42 представлена характеристика дерева решений для КТ1. Для пациентов с КТ1 решение о принадлежности к классам принимается в листах под номерами: 8, 7, 14, 16, 19 –без ПОКД на 10-12-е сутки; 9, 5, 15, 17, 18 - с наличием ПОКД на 11-12-е сутки. На основании данных, представленных в таблице 42 и на рисунках 9 и 10, была сформирована база решающих правил для пациентов с отсутствием ПОКД на 11-12-е сутки после КШ.

Исходя из полученных решающих правил, можно выделить комбинации значений наиболее значимых прогностических факторов когнитивных исходов, у пациентов в раннем послеоперационном периоде КШ на фоне проведения КТ1.

Таблица 42 – Характеристика дерева решений для когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов

Номер узла	Номер узла левой ветви	Номер узла правой ветви	Кол-во пациентов, попавших в узел	Отсутствие ПОКД	Наличие ПОКД	Категория	Разделяющие переменные	Значения для количественных данных	Значения для категориальных данных
1	2	3	40	16	24	1	ИК время	86,0	
2	4	5	19	4	15	1	Температура ИК	35,5	
4	6	7	10	4	6	1	КС памяти исх	0,4	
6	8	9	8	2	6	1	КС домена нейродинамики	0,1	
8			3	2	1	0			
9			5	0	5	1			
7			2	2	0	0			
5			9	0	9	1			
3	10	11	21	12	9	0	образование 1-нач+среднее, 2-высшее		1
10	12	13	13	5	8	1	КС домена нейродинамики	0,3	
12	14	15	7	1	6	1	Температура ИК	35,5	
14			1	1	0	0			
15			6	0	6	1			
13	16	17	6	4	2	0	ИК время	104,0	
16			4	4	0	0			
17			2	0	2	1			
11	18	19	8	7	1	0	КС внимания исх.	0,1	
18			1	0	1	1			
19			7	7	0	0			

Наименьшая вероятность (0,66) не развития ранней ПОКД на 11-12-е сутки на фоне применения КТ1 наблюдается при следующей комбинации: «Длительность ИК<86»+«t ИК<35,45» + «KS памяти исх<0,439» + «KS нейродинамики <0,111729», (вероятность - 0,66).

Наибольшей вероятностью (1) не развития ранней ПОКД обладают следующие комбинации: «Длительность ИК<86»+«t ИК<35,45»+«KS памяти исх≥0,439»; «Длительность ИК< 86»+«t ИК<35,45»+«KS памяти исх≥0,439»; «Длительность ИК>=86»+«образование начальное или среднее»+«KS нейродинамики<0,286617»+«t ИК<35,45»; «Время ИК>=86» и «образование начальное или среднее» и «KS нейродинамики>=0,286617» + «время ИК<104»; «Время ИК>=86» + «образование высшее» и «KS внимания>=0,089782».

Наибольшей вероятностью (вероятность – 1) развития ранней ПОКД обладают следующие комбинации: «Длительность ИК< 86»+«t ИК<35,45»+«KS памяти исх<0,439»+«KS нейродинамики>=0,111729»; «Время ИК< 86»+«t ИК>=35,45»; «Время ИК>=86»+«образование начальное или среднее»+«KS нейродинамики<0,286617»+«t ИК>=35,45»; «Длительность ИК>=86»+«образование начальное или среднее»+«KS нейродинамики>=0,286617»; «Длительность ИК>=104»; «Время ИК≥86» и «образование высшее»+«Интегральный показатель внимания исходный <0,089782» (таблица 43).

Далее для проверки адекватности иерархической модели строится классификационная матрица. Анализ результатов, представленных в таблице 44 и на рисунке 14, позволяет сделать вывод о том, что построенная модель обладает высокой прогностической способностью, о чем свидетельствуют высокие проценты чувствительности и специфичности (100% и 95,83%) соответственно.

Таблица 43 – Вероятность развития неблагоприятных когнитивных исходов на 11-12-е сутки после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения при применении когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов

№ комбинаций	Комбинации значений прогностических факторов	Развитие ПОКД на 11-12-е сутки	Отсутствие ПОКД на 11-12-е сутки
1	«Длительность ИК< 86» + «Температура ИК<35,45» +«Интегральный показатель памяти исх<0,439» + «KS нейродинамики<0,111729»		0,66
2	«Длительность ИК< 86» + «t ИК<35,45» +«KS памяти исх≥0,439»		1
3	«Длительность ИК>=86»+«образование начальное или среднее» + «KS нейродинамики<0,286617 + «t ИК<35,45		1
4	«Длительность ИК>=86»+ «образование начальное или среднее»+«KS нейродинамики>=0,286617» + «Длительность ИК<104»		1
5	«Длительность ИК>=86» + «образование высшее» + «KS внимания>=0,089782»		1
6	«Длительность ИК< 86» + «t ИК<35,45» и «KS памяти исх<0,439» + «KS нейродинамики>=0,111729	1	
7	«Длительность ИК< 86» + «t ИК>=35,45»	1	
8	«Длительность ИК>=86» + «образование начальное или среднее» + «KS нейродинамики<0,286617» + «t ИК>=35,45»	1	
9	«Длительность ИК>=86» + «образование начальное или среднее» + «KS нейродинамики>=0,286617» + «Длительность ИК>=104»	1	
10	«Длительность ИК≥86» +«Образование высшее» + «Интегральный показатель внимания исходный <0,089782»	1	

Таблица 44 – Прогностическая способность модели дерева решений для когнитивного тренинга с комбинацией пострурального и когнитивного компонентов

Наличие ПОКД на 11-12-е сутки после КШ (наблюдаемое)	Наличие ПОКД (предсказанное)		Процент правильной классификации
	0-нет	1-есть	
0 –нет	16	0	100
1-есть	1	23	95,83%

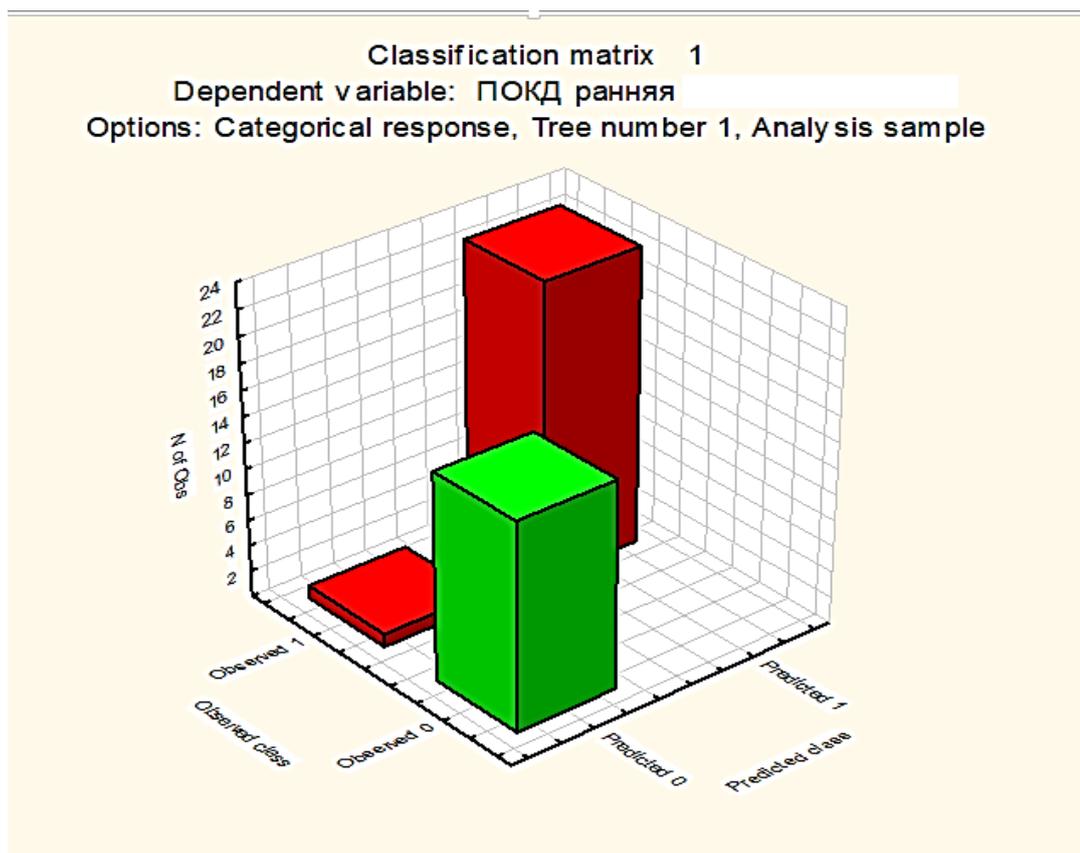


Рисунок 14 – Классификационная диаграмма, построенная на основе дерева решений для когнитивного тренинга с комбинацией пострурального и когнитивных компонентов

Аналогичный подход применялся для формирования базы решающих правил при прогнозе ранней ПОКД на 11-12-е сутки для пациентов с КТ2. На рисунке 15 представлено дерево решений с представлением показателей и их значений, на основании которых производится разбиение узлов дерева на два для пациентов с КТ2 (рисунок 16).

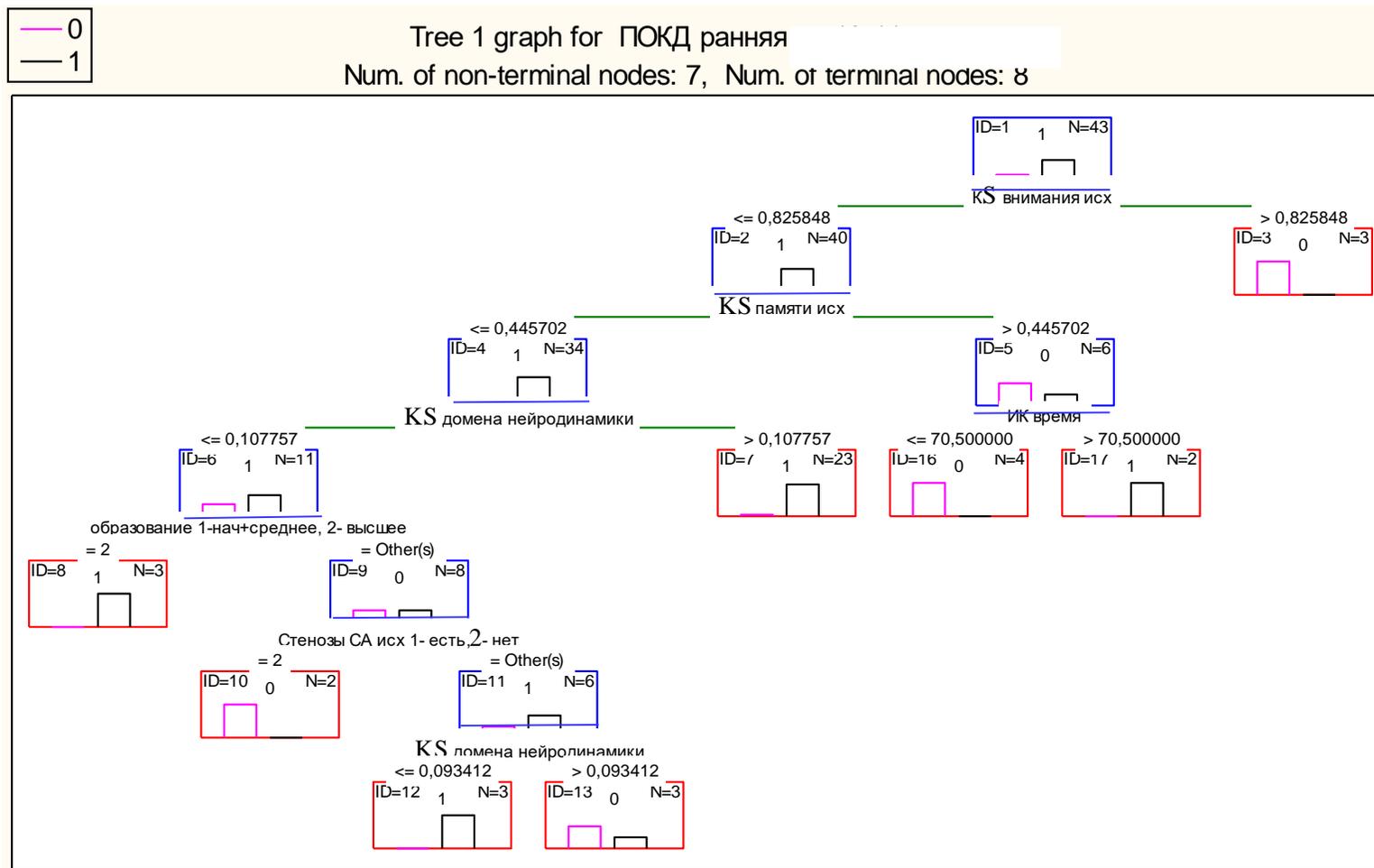


Рисунок 15 – Дерево решений для пациентов с когнитивным тренингом с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов (0- отсутствие ранней ПОКД; 1- развитие ранней ПОКД)

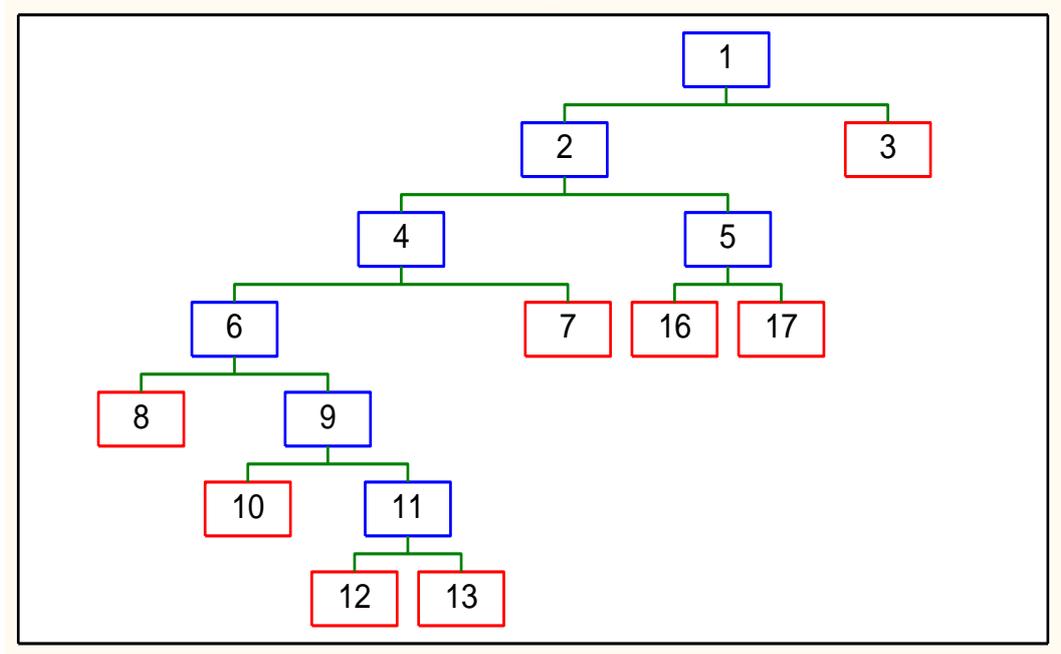


Рисунок 16 – Схематичное изображение дерева решений для пациентов с когнитивным тренингом с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов

В группу прогностических показателей для КТ2 вошли интегральные показатели внимания, памяти и нейродинамики, стенозы ВСА (наличие или отсутствие), уровень образования (среднее и высшее), длительность ИК. В таблице 65 представлены вершины всех слоев дерева с переменными разделения и их значениями, а также терминальные вершины со значениями классов для пациентов с КТ2.

Для пациентов с КТ2 решение о принадлежности к классам принимается в листах под номерами: 3, 10, 13, 16 - без ПОКД на 11-12-е сутки; 7, 8, 12, 17 - с наличием ПОКД на 11-12-е сутки.

Исходя из полученных решающих правил, можно выделить комбинации значений наиболее значимых прогностических факторов когнитивных исходов у пациентов в раннем послеоперационном периоде КШ на фоне проведения КТ2.

Таблица 45 – Характеристика дерева решений для когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов

Номер узла	Номер узла левой ветви	Номер узла правой ветви	Кол-во пациентов, попавших в узел	Отсутствие ПОКД	Наличие ПОКД	Категория	Разделяющие переменные	Значения для количественных данных	Значения для категориальных данных
1	2	3	43	12	31	1	Интегральный показатель домена внимания исх.	0,8	
2	4	5	40	9	31	1	Интегральный показатель домена памяти исх.	0,4	
4	6	7	34	5	29	1	Интегральный показатель домена нейродинамики исх.	0,1	
6	8	9	11	4	7	1	Образование 1- среднее, 2- высшее		2
8			3	0	3	1			
9	10	11	8	4	4	0	Стенозы сонных артерий исх. 1- есть, 2- нет		2
10			2	2	0	0			
11	12	13	6	2	4	1	Интегральный показатель домена нейродинамики исх.	0,1	
12			3	0	3	1			
13			3	2	1	0			
7			23	1	22	1			
5	16	17	6	4	2	0	Длительность ИК	70,5	
16			4	4	0	0			
17			2	0	2	1			
3			3	3	0	0			

Наименьшей вероятностью (вероятность-0,66) не развития ПОКД обладает следующая комбинация: «Интегральный показатель внимания исходный  $\leq 0,825848$  + Интегральный показатель памяти исходный  $\leq 0,445702$  + Интегральный показатель нейродинамики исходный  $\leq 0,107757$  + среднее или начальное образование+ стенозы ВСА + Интегральный показатель нейродинамики исходный  $< 0,093412$ .

Наибольшей вероятностью (вероятность – 1) не развития ранней ПОКД обладают следующие комбинации: «Интегральный показатель внимания исходный  $> 0,825848$ »; «Интегральный показатель внимания исходный  $\leq 0,825848$  + Интегральный показатель памяти исходный  $\leq 0,445702$  + Интегральный показатель нейродинамики исходный  $\leq 0,107757$  + начальное или среднее + нет стенозов ВСА»; «Интегральный показатель внимания исходный  $\leq 0,825848$  + Интегральный показатель памяти исходный  $> 0,445702$  + Длительность ИК  $< 70,5$ »;

Наименьшей вероятностью (вероятность-0,96) развития ПОКД обладает следующая комбинация: «Интегральный показатель внимания исходный  $\leq 0,825848$  + Интегральный показатель памяти исходный  $\leq 0,445702$  + Интегральный показатель нейродинамики  $> 0,107757$ »;

Наибольшей вероятностью (вероятность – 1) развития ранней ПОКД обладают следующие комбинации: «Интегральный показатель внимания исходный  $\leq 0,825848$  + Интегральный показатель памяти исходный  $\leq 0,445702$  + Интегральный показатель нейродинамики исходный  $\leq 0,107757$  + высшее образование»; «Интегральный показатель внимания исходный  $\leq 0,825848$  + Интегральный показатель памяти исходный  $> 0,445702$  + Длительность ИК  $\geq 70,5$ »; «Интегральный показатель внимания исходный  $\leq 0,825848$  + Интегральный показатель памяти исходный  $\leq 0,445702$  + Интегральный показатель нейродинамики исходный  $\leq 0,107757$  + начальное или среднее образование + стенозы ВСА+интегральный показатель нейродинамики исходный  $\geq 0,093412$ » (таблице 46).

Таблица 46 – Вероятность развития неблагоприятных когнитивных исходов на 11-12-е сутки после коронарного шунтирования при применении когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов

№ комбинации	Комбинации значений прогностических факторов	Развитие ПОКД на 11-12-е сутки	Отсутствие ПОКД на 11-12-е сутки
1	«Интегральный показатель внимания исходный $\leq 0,825848$ + Интегральный показатель памяти исходный $\leq 0,445702$ + Интегральный показатель нейродинамики исходный $\leq 0,107757$ + среднее или начальное образование+ стенозы ВСА + Интегральный показатель нейродинамики исходный $< 0,093412$ »		0,66
2	«Интегральный показатель внимания исходный $> 0,825848$ »		1
3	«Интегральный показатель внимания исходный $\leq 0,825848$ + Интегральный показатель памяти исходный $\leq 0,445702$ + Интегральный показатель нейродинамики исходный $\leq 0,107757$ + начальное или среднее + нет стенозов ВСА»		1
4	«Интегральный показатель внимания исходный $\leq 0,825848$ + Интегральный показатель памяти исходный $> 0,445702$ + Длительность ИК $< 70,5$ »		1
5	«Интегральный показатель внимания исходный $\leq 0,825848$ + Интегральный показатель памяти исходный $\leq 0,445702$ + Интегральный показатель нейродинамики $> 0,107757$ »	0,96	
6	«Интегральный показатель внимания исходный $\leq 0,825848$ + Интегральный показатель памяти исходный $\leq 0,445702$ + Интегральный показатель нейродинамики исходный $\leq 0,107757$ + высшее образование»	1	
7	«Интегральный показатель внимания исходный $\leq 0,825848$ + Интегральный показатель памяти исходный $> 0,445702$ + Длительность ИК $\geq 70,5$ »	1	
8	«Интегральный показатель внимания исходный $\leq 0,825848$ + Интегральный показатель памяти исходный $\leq 0,445702$ + Интегральный показатель нейродинамики исходный $\leq 0,107757$ + начальное или среднее образование + стенозы ВСА + Интегральный показатель нейродинамики исходный $\geq 0,093412$ »	1	

Для проверки адекватности иерархической модели строится классификационная матрица (таблица 47). Анализ результатов, представленных в таблице 47 и на рисунке 17, позволяет сделать вывод о том, что построенная модель обладает высокой прогностической способностью, об этом свидетельствуют высокие проценты чувствительности и специфичности (91,67 % и 96,77 %) соответственно.

Таблица 47 – Характеристика дерева решений для когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов

Наличие ПОКД на 11-12-е сутки после КШ (наблюдаемое)	Наличие ПОКД (предсказанное)		Процент правильной классификации
	0 – нет	1 – есть	
0 – нет	11	1	91,67
1 – есть	1	30	96,77

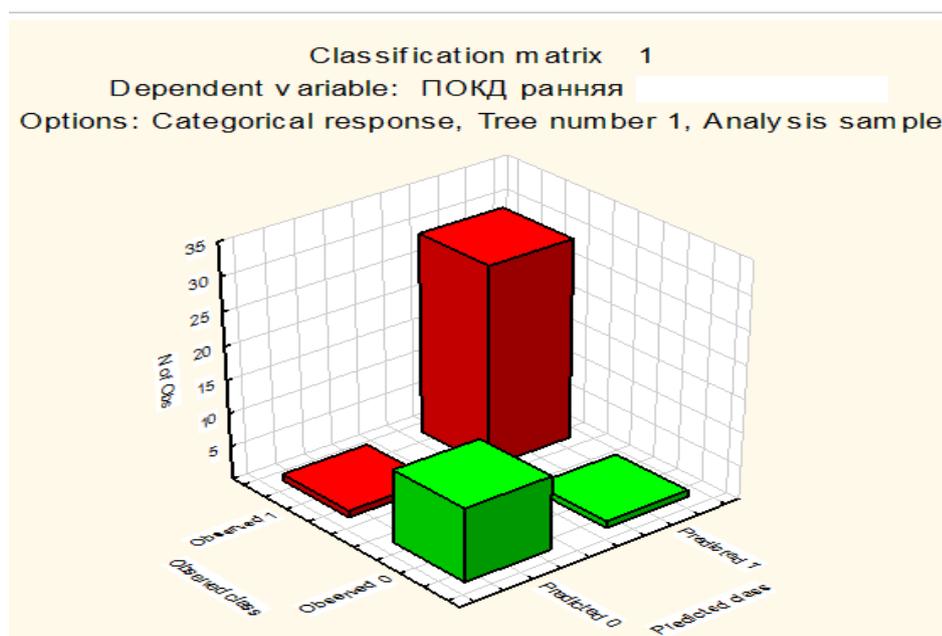


Рисунок 17 – Классификационная диаграмма, построенная на основе дерева решений для когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов

Аналогичный подход применялся для формирования базы решающих правил при прогнозе ранней ПОКД для пациентов без КТ. На рисунке 18 представлено дерево решений с выделенной группой прогностических показателей и дерево решений с номерами узлов всех слоев и листов (рисунок 19).

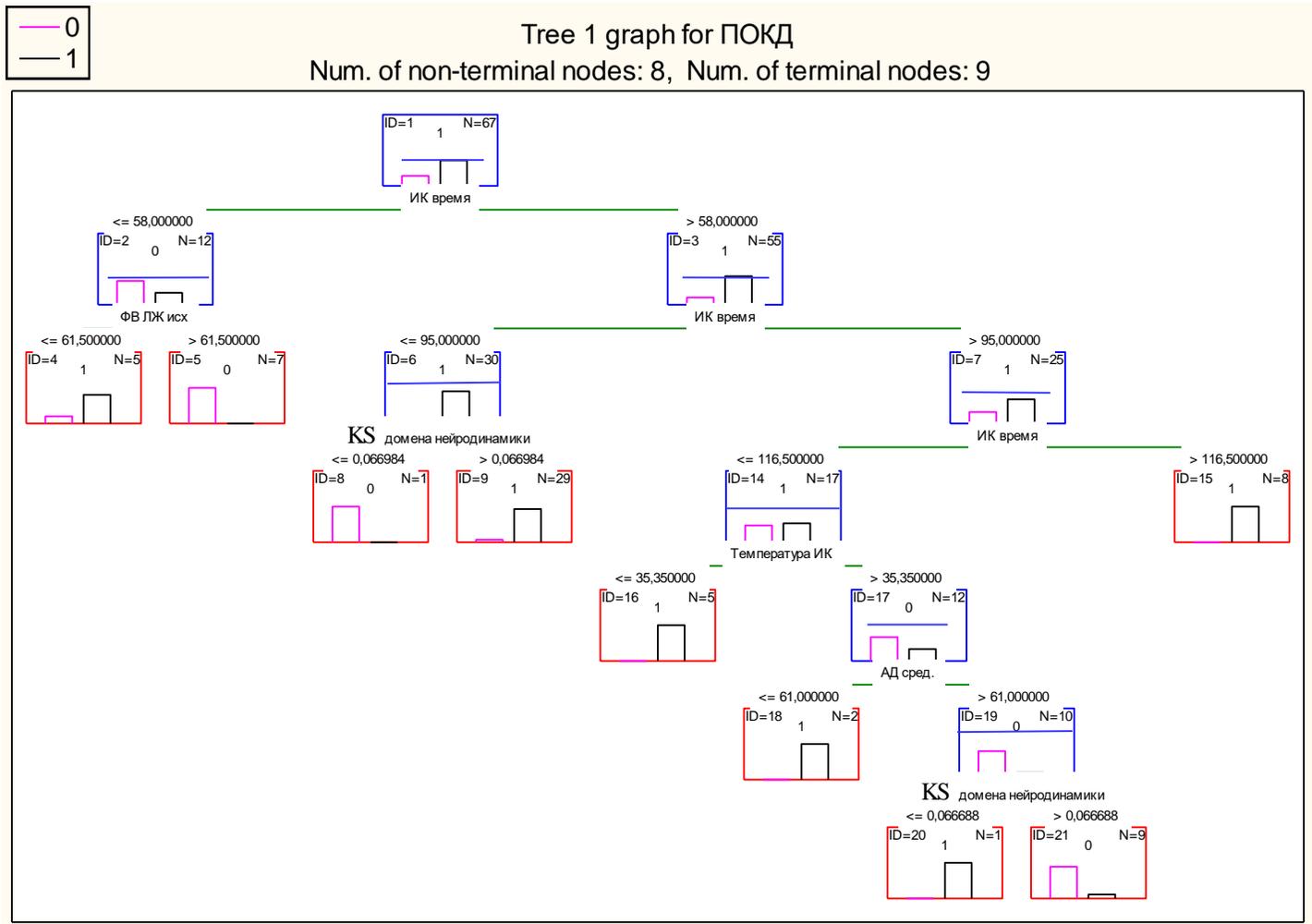


Рисунок 18 – Иерархическое представление дерева решений для группы пациентов без когнитивных тренировок

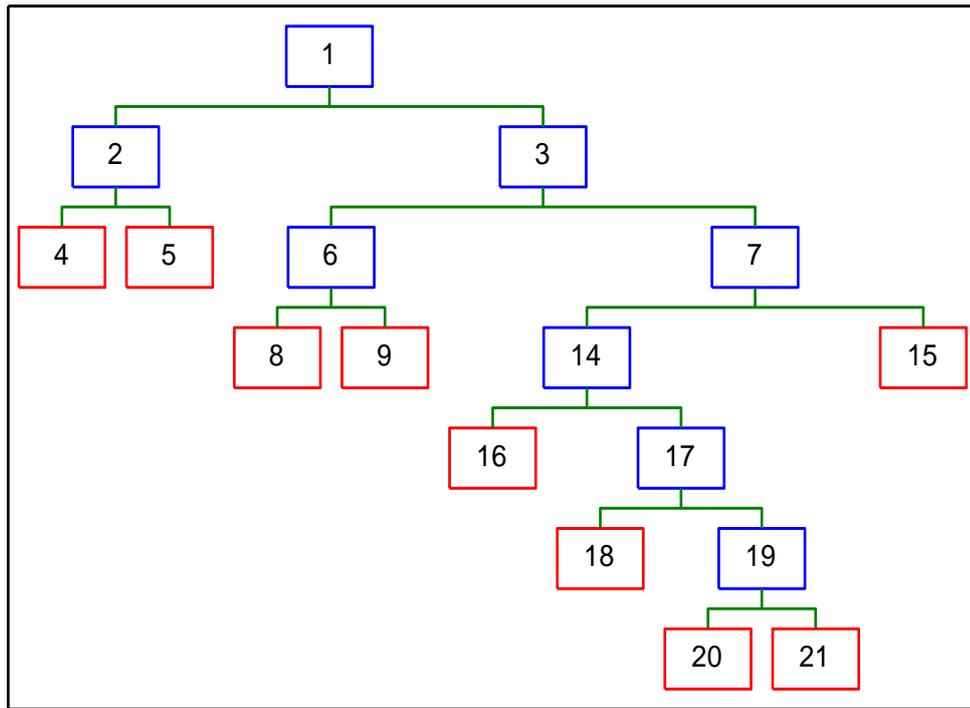


Рисунок 19 – Уровневое представление решающего дерева с выделением нетерминальных и терминальных вершин (листьев) для группы пациентов без тренировок

Для группы пациентов без тренировок получено 6-уровневое дерево решений. В группу показателей, с помощью которых может быть осуществлено разбиение пациентов этой группы на классы с наличием ПОКД и без, были включены из клинико-anamнестических показателей: ФВ ЛЖ и исходное значение сохранности домена нейродинамики; из интраоперационных показателей: длительность ИК, средняя температура ИК, среднее АД во время ИК.

В таблице 68 представлены структура дерева решений с вершинами всех слоев дерева, переменными разделения и их значениями, а также терминальные вершины со значениями классов для пациентов без КТ. Для 3 группы пациентов решение о принадлежности к классам принимается в терминальных вершинах под номерами: 5, 8, 21 – без ПОКД и 4, 9, 16, 18, 20, 15 – с наличием ПОКД. На основании данных, представленных в таблице 48 и на рисунках 15 и 16, была сформирована база решающих правил для пациентов 3 группы с отсутствием

ПОКД. Исходя из полученных решающих правил, можно выделить комбинации наиболее значимых прогностических факторов когнитивных исходов у пациентов в раннем послеоперационном периоде КШ без проведения КТ.

Наименьшей вероятностью (вероятность-0,89) не развития ПОКД обладает следующая комбинация: «Длительность  $95 < \text{ИК} \leq 116,5$  + температура  $\text{ИК} > 35,35$ , + среднее АД  $\text{ИК} > 6$  + Интегральный показатель нейродинамики  $> 0,066984$ »;

Наибольшей вероятностью (вероятность – 1) не развития ранней ПОКД обладают следующие комбинации: «Длительность  $\text{ИК} \leq 58$  и  $\text{ФВ} > 61,5$ »;

«Длительность  $58 < \text{ИК} \leq 95$  + Интегральный показатель нейродинамики исходный  $\leq 0,066984$ »;

Наименьшей вероятностью развития ПОКД обладает следующие комбинации:

«Длительность  $\text{ИК} < 58$  и  $\text{ФВ} \leq 61,5$ » (вероятность 0,8);

«Длительность  $58 < \text{ИК} \leq 95$  + Интегральный показатель нейродинамики исходный  $> 0,066984$ » (вероятность 0,93);

Наибольшей вероятностью (вероятность – 1) развития ранней ПОКД обладают следующие комбинации: «Длительность  $\text{ИК} > 116,5$ »;

«Длительность  $95 < \text{ИК} \leq 116,5$  + температура  $\text{ИК} \leq 35,35$ »; « Длительность  $95 < \text{ИК} \leq 116,5$  + температура  $\text{ИК} > 35,35$  + среднее АД  $\text{ИК} \leq 61$ »; « Длительность  $95 < \text{ИК} \leq 116,5$  + температура  $\text{ИК} > 35,35$  + среднее АД  $\text{ИК} > 61$  + интегральный показатель нейродинамики исходный  $\leq 0,066984$ ».

Таблица 48 – Характеристика дерева решений для пациентов без когнитивного тренинга

Номер узла	Номер узла левой ветви	Номер узла правой ветви	Кол-во пациентов, попавших в узел	Отсутствие ПОКД	Наличие ПОКД	Категория	Разделяющие переменные	Значение
1	2	3	67	19	48	1	ИК время	58,0
2	4	5	12	8	4	0	ФВ ЛЖ исх.	61,5
4			5	1	4	1		
5			7	7	0	0		
3	6	7	55	11	44	1	ИК время	95,0
6	8	9	30	3	27	1	KS домена нейродинамики	0,1
8			1	1	0	0		
9			29	2	27	1		
7	14	15	25	8	17	1	ИК время	116,5
14	16	17	17	8	9	1	Температура ИК	35,3
16			5	0	5	1		
17	18	19	12	8	4	0	АД сред.	61,0
18			2	0	2	1		
19	20	21	10	8	2	0	KS домена нейродинамики	0,1
20			1	0	1	1		
21			9	8	1	0		
15			8	0	8	1		

Таблица 49 – Вероятность развития неблагоприятных когнитивных исходов на 11-12-е сутки после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения без применения когнитивного тренинга

№ комбинации	Комбинации значений прогностических факторов	Развитие ПОКД на 11-12-е сутки	Отсутствие ПОКД на 11-12-е сутки
1	«Длительность $95 < \text{ИК} \leq 116,5$ + температура ИК $> 35,35$ , + среднее АД ИК $> 61$ + Интегральный показатель нейродинамики $> 0,066984$ »		0,89
2	«Длительность ИК $\leq 58$ и ФВ $> 61,5$ » «Длительность $58 < \text{ИК} \leq 95$ + Интегральный показатель нейродинамики исходный $\leq 0,066984$ »		1
3	«Длительность $58 < \text{ИК} \leq 95$ + Интегральный показатель нейродинамики исходный $\leq 0,066984$ »		1
4	«Длительность ИК $< 58$ и ФВ $\leq 61,5$ »	0,8	
5	«Длительность $58 < \text{ИК} \leq 95$ + Интегральный показатель нейродинамики исходный $> 0,066984$ »	0,93	
6	«Длительность $95 < \text{ИК} \leq 116,5$ + температура ИК $\leq 35,35$ »	1	
7	« Длительность $95 < \text{ИК} \leq 116,5$ + температура ИК $> 35,35$ + среднее АД ИК $\leq 61$ »	1	
8	«Длительность $95 < \text{ИК} \leq 116,5$ + температура ИК $> 35,35$ + среднее АД ИК $> 61$ + интегральный показатель нейродинамики исходный $\leq 0,066984$ »	1	
9	«Длительность ИК $> 116,5$ »	1	

Анализ результатов, представленных в таблице 50 и на рисунке 20, позволяет сделать вывод о том, что построенная модель обладает высокой прогностической способностью, об этом свидетельствуют высокие проценты чувствительности и специфичности (81,21 % и 97,92 %) соответственно.

Таблица 50 – Характеристика дерева решений для пациентов без когнитивного тренинга

Наличие ПОКД на 10-12-е сутки после КШ (наблюдаемое)	Наличие ПОКД (предсказанное)		Процент правильной классификации
	0-нет	1-есть	
0 -нет	16	3	84,21
1-есть	1	47	97,92

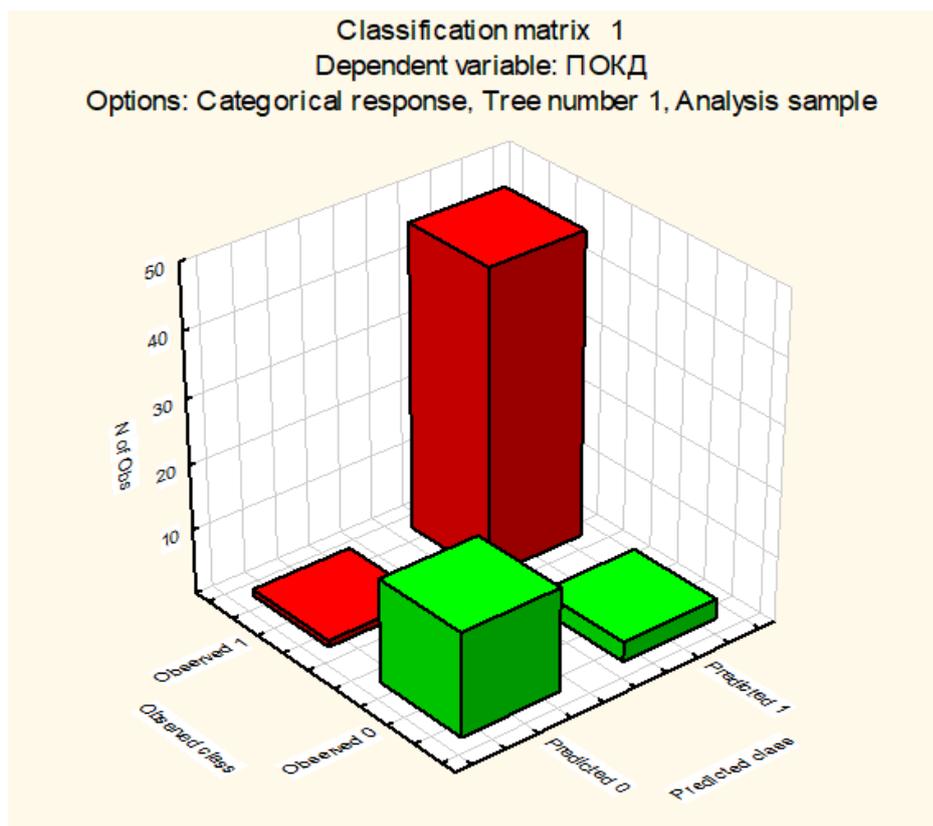


Рисунок 20 – Классификационная диаграмма, построенная на основе дерева решений для пациентов без когнитивного тренинга

Для практического применения на основе моделей вероятности развития ранней ПОКД с целью выбора потенциально эффективного когнитивного тренинга

была разработана программная поддержка процесса принятия решения с реализацией вывода результатов в EXCEL (рисунок 21).

**Прогнозируемый когнитивный исход**

Пациент:

Образование:  Фракция выброса:  Наличие стенозов ВСА:

КС Памяти:  КС Внимания:  КС Нейродинамики:

Время ИК:  Среднее АД во время ИК:  Средняя температура во время ИК:

---

**Список отчетов**

[Список отчетов](#) [Сформировать отчет](#)

ДАТА ЗАКАЗА ОТЧЕТА	НАЗВАНИЕ ОТЧЕТА	
7 июня 2024 г. 17:50	Все группы	<a href="#">Скачать</a>

---

Режимы просмотра книги | Показ | Масштаб | Окно | Макросы

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1									
2	№ п/п	тренинг:1-КТ1, 2-КТ2, 3- без КТ	образование: 1-среднее, 2- высшее	ФВ ЛЖ исх	Стенозы ВСА исх 1-есть, 2-нет	ИК время	Температура ИК	АД сред. ИК	КС
3									
4									

---

	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1						КТ1	КТ2	без КТ				
2	АД сред. ИК	КС нейродинамики исх.	КС внимания исх.	КС памяти исх.	ПОКД ранняя на 10-11 сутки	ПОКД	Вероятность	ПОКД	Вероятность	ПОКД	Вероятность	
3												
4												

Рисунок 21 – Последовательные фрагменты программы поддержки процесса принятия решения для выбора вида когнитивного тренинга

Далее представлен пример оценки вероятности развития ранней ПОКД при условиях применения различных вариантов КТ.

**Клинический пример:** Пациент В. Ю. М., 69 лет, госпитализирован в кардиохирургическое отделение НИИ КПССЗ с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения ФК II. Атеросклероз коронарных артерий: ствол ЛКА 45%, ПНА 80%,

ОА 70%, окклюзия ПКА. ХСН I стадии ФК II (NYHA). Гипертоническая болезнь III ст., достигнуто целевое АД, риск 4. ХБП С3а.

Пациенту проведено аортокоронарное шунтирование в условиях ИК в объеме: маммарокоронарный анастомоз с ПНА, аортокоронарное шунтирование ДВ, ВТК от 05.07.2023г. Пациент имеет высшее образование (2), ФВ ЛЖ – 68 %, отсутствие стенозов ВСА (2), длительность ИК составила – 97 минут, температура во время ИК – 35,5 °С, среднее АД во время ИК – 53,5 мм рт. ст., интегральный показатель домена нейродинамики - 0,603..., интегральный показатель домена внимания - 0,144..., интегральный показатель домена памяти - 0,105... При расчете по разработанной программе вероятность не развития ПОКД на 10-12-е сутки при применении КТ1 составляет - 1, тогда как при применении КТ2 – 0,96. При этом если пациенту не проводится КТ, то на 11-12-е сутки вероятность развития ПОКД составляет 1. Данному пациенту проводится КТ1 и на 11-12-е сутки развития ПОКД не наблюдалось (рисунок 22).

The figure consists of two screenshots of an Excel spreadsheet. The top screenshot shows a data entry table with columns A through H. The bottom screenshot shows a calculation table with columns M through S, including color-coded cells for 'КТ1', 'КТ2', and 'без КТ'.

№ п/п	тренинг:1-КТ1, 2-КТ2, 3- без КТ	образование: 1-среднее, 2- высшее	ФВ ЛЖ исх	Стенозы ВСА исх 1-есть, 2-нет	ИК время	Температура ИК	АД сред. ИК
В.Ю.М.	1	2	68	2	97	35,5	53,5

АД сред. ИК	KS нейродинамики исх.	KS внимания исх.	KS памяти исх.	ПОКД ранняя на 10-11 сутки	ПОКД	Вероятность	ПОКД	Вероятность	ПОКД	Вероятность
53,5	0,603477617	0,14451112	0,105572809	0	КТ1	1	КТ2	1	без КТ	1

Рисунок 22 – Последовательные фрагменты вывода результатов в EXCEL для пациента В.Ю.М.

Таким образом, данная программа ЭВМ позволяет спрогнозировать ранние когнитивные исходы после КШ в условиях ИК при выборе того или иного вида КТ с использованием метода двойных задач.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца продолжает занимать ведущие позиции по смертности и инвалидности как во всем мире, так и в России [35]. Коронарное шунтирование при многососудистом поражении коронарных артерий по-прежнему является «золотым стандартом» хирургического лечения ИБС, направленного на снижение риска смерти и повышение качества жизни пациентов [36]. Несмотря на усовершенствование техник проведения КШ и анестезиологического пособия, остается высоким процент развития ПОКД [52, 83], что явилось предпосылкой для проведения настоящего исследования. В клинической практике недостаточно уделяется внимания данной проблеме. По-прежнему отсутствуют единые подходы к профилактике ПОКД и восстановлению когнитивных функций пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК. Тем временем развитие ПОКД у пациентов после проведения кардиохирургических вмешательств ассоциировано с затруднением реабилитации после операции, низкой приверженностью к лечению и неблагоприятным прогнозом. Не вызывает сомнений, что всем пациентам после выполнения кардиохирургических вмешательств должны быть проведены кардиореабилитационные мероприятия, эффективность которых является неоспоримым фактом. По-прежнему остается актуальным вопрос восстановления когнитивных функций после подобного рода вмешательств, когда использование стандартных реабилитационных мероприятий не всегда приносят желаемый результат.

Выдвигая гипотезу настоящего исследования, предполагалось, что проведение короткого курса КТ методом двойных задач в раннем послеоперационном периоде КШ, выполненного в условиях ИК, позволит снизить частоту и степень выраженности ПОКД у пациентов со стабильной формой ИБС.

В качестве объекта исследования выступили пациенты со стабильной формой ИБС, поступившие в клинику НИИ КПССЗ с целью проведения КШ. Пациенты, согласно критериям включения и исключения, были включены в

исследования, проведенные в разные временные периоды наблюдения (№ 1 - с 2021 по 2023 годы, № 2 - с 2020 по 2022 годы.).

В исследовании № 1 пациенты были рандомизированы на две группы:  $n=47$  – пациенты с курсом 5-7 дней КТ1 (КТ с комбинацией постурального и когнитивных компонентов) и  $n=52$  – без КТ.

В исследовании № 2 пациенты были рандомизированы на две группы:  $n=43$  – пациенты с курсом 5-7 дней КТ2 (КТ с комбинацией зрительно-моторной реакции и когнитивных компонентов) и  $n=38$  – без КТ.

**Первой задачей** являлась оценка динамики показателей когнитивного статуса, маркеров повреждения головного мозга (белка S100 $\beta$ , нейронспецифическая енолаза) и его нейропластичности (нейротрофический фактор мозга), а также изменений электроэнцефалографических показателей у пациентов, подвергшихся КШ в зависимости от применения КТ с различными комбинациями двойных задач.

У пациентов с КТ1 в раннем послеоперационном периоде КШ наблюдалось значимое снижение времени реакции в тесте СЗМР ( $p=0,016$  и  $p<0,001$ соответственно) и УФП ( $p=0,01$  и  $p=0,02$  соответственно), увеличение количества обработанных символов на 4-й минуте КП ( $p=0,047$ ) по сравнению с дооперационными значениями. У пациентов без КТ – снижение времени реакции СЗМР и УФП ( $p <0,0001$  и  $p=0,05$  соответственно), однако при этом наблюдалось увеличение количества совершенных ошибок в тесте УФП ( $p=0,025$ ), снижение количества запомненных чисел ( $p=0,013$ ) в одноимённом тесте по сравнению с дооперационными значениями. На 11-12-е сутки после КШ пациенты с КТ1 имели меньшее время реакции СЗМР и УФП ( $p=0,015$  и  $p=0,004$  соответственно), обработали большее количество символов на 4-й минуте корректурной пробы Бурдона ( $p=0,05$ ) по сравнению с пациентами без КТ. У пациентов с КТ1 на 11-12-е сутки после КШ была ниже частота когнитивного снижения по количеству ошибок при выполнении теста УФП в 1,8 раза, по тесту «запоминания 10 чисел» в 1,6 раза и в 3,1 раза реже наблюдалось когнитивное снижение в домене памяти (6,4 % против 20,0 %) по сравнению с пациентами без тренинга. У пациентов с КТ1

на 11-12-е сутки после КШ наблюдалось повышение значений интегрального показателя нейродинамики в 2,2 раза ( $p=0,019$ ), памяти в 1,1 раза ( $p=0,046$ ) по сравнению с дооперационными значениями, при этом интегральные показатели домена нейродинамики и общий интегральный показатель когнитивного статуса были выше по сравнению с пациентами без КТ ( $p=0,03$ ,  $p=0,02(0,019)$  и  $p=0,03$  соответственно). Ранняя ПОКД у пациентов, прошедших курс КТ1, развилась в 55 % случаев, тогда как у пациентов без подобного курса – в 71 % ( $p=0,028$ ).

Анализ динамики маркеров НВЕ в периферической крови у пациентов с КТ1 и без КТ показал повышение концентраций белка S100 $\beta$  ( $p=0,02$  и  $p=0,05$  соответственно) и снижение BDNF ( $p=0,011$  и  $p=0,018$  соответственно) на 1-е сутки раннего послеоперационного периода КШ, а к 11-12-м суткам в группе с КТ1 наблюдалось снижение белка S100 $\beta$  ( $p=0,05$ ), тогда как в группе без КТ – выше дооперационных показателей ( $p=0,033$ ). Установлено, что значения концентраций белка S100 $\beta$  в периферической крови в группе без КТ были значимо выше по сравнению с группой с КТ1 ( $p=0,034$ ).

Анализ сравнения концентрации BDNF в периферической крови у пациентов в зависимости от применения курса КТ1 показал, что как в группе с КТ1, так и без КТ, в 1-е сутки после КШ наблюдалось значимое снижение показателей ( $p=0,011$  и  $p=0,018$  соответственно). На 11-12-е сутки после КШ у пациентов с КТ1 установлено значимое повышение концентрации BDNF в периферической крови по сравнению с дооперационными показателями ( $p=0,05$ ), а у пациентов без КТ наблюдалось снижение данного параметра ( $p=0,03$ ). На 11-12-е сутки после КШ концентрации BDNF в периферической крови в группе с КТ1 были значимо выше по сравнению с группой без КТ ( $p=0,031$ ). Значимых внутри- и межгрупповых различий по показателям NSE не выявлено.

Установлены ассоциации интегральных показателей когнитивного статуса и НВЕ. Так до операции в обеих группах высокие концентрации белка S100 $\beta$  в периферической крови ассоциировались с низкими значениями интегрального показателя нейродинамики ( $p<0,0001$  и  $p<0,0001$ ) и дополнительно общего интегрального показателя когнитивного статуса у пациентов с КТ1 ( $p=0,0016$ ). На 11-12-е сутки после КШ у пациентов группы КТ1 высокие концентрации белка

S100 $\beta$  ассоциировались с низкими значениями интегрального показателя памяти ( $p=0,03$ ), а высокие концентрации BDNF с высокими интегральными показателями нейродинамики ( $p=0,02$ ) и памяти ( $p=0,03$ ).

При анализе параметров ЭЭГ-активности установлено, что до и после КШ пациенты с КТ1 и без тренинга имели сопоставимые показатели.

Показано, что, как у пациентов с КТ2, на 1-е сутки после КШ наблюдалось снижение времени реакции СЗМР ( $p<0,0001$ ) и УФП ( $p=0,034$ ), увеличилось количество ошибок при выполнении тестов СЗМР и УФП ( $p=0,038$  и  $p=0,047$  соответственно), а у пациентов без КТ наблюдалось снижение времени реакции СЗМР ( $p=0,01$ ), снижение количества запомненных слов ( $p=0,012$ ) по сравнению с дооперационными значениями. На 11-12-е сутки после КШ у пациентов с КТ2 наблюдалось значимое снижение времени реакции в тесте СЗМР ( $p=0,0026$ ) и количества ошибок в тесте УФП ( $p=0,05$ ), а также увеличение количества обработанных символов на 4-й минуте корректурной пробы Бурдона ( $p=0,016$ ), тогда как у пациентов без КТ - увеличение времени реакции СЗМР ( $p=0,04$ ), количества ошибок и пропущенных сигналов в тесте УФП ( $p=0,01$  и  $p=0,05$  соответственно), а также снижения количества запомненных слов в одноименном тесте ( $p=0,026$ ).

При прохождении КТ2 на 11-12-е сутки после КШ частота 20 % -го когнитивного снижения была ниже в 4,3 раза по количеству ошибок при выполнении теста СЗМР ( $p=0,0001$ ), в 2,1 раза при выполнении теста УФП ( $p=0,001$ ) и в 4 раза по количеству обработанных символов на 1-й минуте и теста Бурдона ( $p=0,0002$ ) по сравнению с пациентами без КТ. У пациентов с КТ2 реже наблюдалось 20 %-ое когнитивное снижение в одном домене нейродинамики (10,1 %) и внимания (2,4 %), что в 1,8 раза и 1,54 раза соответственно реже по сравнению с пациентами без тренинга. Отсутствие когнитивного снижения у пациентов с КТ2 установлено в 7,1 % случаев, тогда как у пациентов без КТ только в 2,6 %. У пациентов с КТ2 на 11-12-е сутки после КШ значения интегрального показателя внимания и общего интегрального показателя когнитивного статуса были выше по сравнению с пациентами без КТ ( $p=0,019$  и  $p=0,043$  соответственно).

Ранняя ПОКД у пациентов, прошедших курс КТ2, развилась в 68 % случаев, тогда как у пациентов без подобного курса в 74 % ( $p=0,5$ ).

Как у пациентов с КТ2, так и без КТ, в обеих группах наблюдалось повышение концентраций белка S100 $\beta$  на 1-е сутки раннего послеоперационного периода КШ ( $p=0,049$  и  $p=0,05$ , соответственно). К 11-12-м суткам после КШ у пациентов с КТ2 наблюдалось значимое снижение данного маркера в периферической крови по сравнению со значениями 1-х суток ( $p=0,027$ ), тогда как в группе без КТ значения данного показателя превышали дооперационные, однако только на уровне тенденции. Межгрупповых различий значений концентраций белка S100 $\beta$  в периферической крови не установлено, также не выявлено значимых как внутри- так и межгрупповых различий концентрации BDNF в периферической крови при проведении КШ. Установлены ассоциации в обеих группах - высокие концентрации BDNF в периферической крови ассоциировались с высокими значениями интегрального показателя нейродинамики ( $p=0,04$  и  $p=0,04$ ) и дополнительно у пациентов без КТ высокие концентрации белка S100 $\beta$  ассоциировались с низкими значениями интегрального показателя нейродинамики ( $p<0,0001$ ). На 11-12-е сутки после КШ только у пациентов с КТ2 установлено, что высокие концентрации BDNF в периферической крови ассоциировались с высокими значениями интегрального показателя нейродинамики ( $p=0,02$ ). При анализе параметров ЭЭГ-активности установлено, что до и после КШ пациенты с КТ2 и без тренинга имели сопоставимые показатели. Значимых внутри- и межгрупповых различий по показателям NSE не выявлено.

**Второй задачей** исследования явилось проведение анализа успешности различных вариантов КТ методом двойных задач у пациентов, перенесших КШ с учетом клиничко-anamnestических, нейрофизиологических и гуморальных показателей.

Установлено, что при успешном (отсутствие ранней ПОКД на 11-12-е сутки после операции) КТ1 наблюдался больший процент лиц с высшим образованием ( $p=0,023$ ), при этом (ОШ=4,5, 95% ДИ=1,31-15,4,  $p=0,016$ ), а также отмечалась меньшая (на 17 %) длительность ИК ( $p=0,04$ ) по сравнению с пациентами с неуспешным (развитие ранней ПОКД на 11-12-е сутки после операции) КТ1. При

успешном КТ1 на 11-12-е сутки после КШ наблюдались более высокие значения интегрального показателя нейродинамики, памяти и общего интегрального показателя когнитивного статуса по сравнению с пациентами с неуспешным КТ ( $p=0,012$ ,  $p=0,03$  и  $p=0,048$ , соответственно).

Методом дисперсионного анализа (ANOVA) установлена значимость взаимодействия факторов: ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (2 уровня: до и после операции)  $\times$  ГРУППА (2 уровня: пациенты с наличием и отсутствием тренинга)  $\times$  ПОКД (2 уровня: есть/нет)  $\times$  ДИАПАЗОН (тета1 (4-6 Гц), тета2 (6-8 Гц), альфа1 (8-10 Гц), альфа2 (10-13 Гц), бета1 (13-20 Гц), бета2 (20-30 Гц) - ( $F_{5,475} = 4,17$ ,  $p=0,008$ ). При успешном КТ1, в послеоперационном периоде наблюдалось снижение мощности тета1-ритма по сравнению с предоперационными показателями ( $p=0,04$ ), тогда как в группе без КТ, несмотря на отсутствие ПОКД, показатели тета-активности в послеоперационном периоде возросли. Успешность прохождения КТ1 определялась более высокими (на 34,1 %) предоперационными показателями альфа-2 активности по сравнению с группой контроля ( $p=0,03$ ). В то время как даже при неуспехе тренинга бета-2 активность была ниже в послеоперационном периоде по сравнению с контрольной группой с наличием ПОКД ( $p=0,03$ ).

Установлено, что при успешном КТ2 наблюдался меньший процент пациентов со стенозами сонных ВСА (35 % против 60 %,  $p=0,0007$ ), меньшая (на 17 %) длительность ИК ( $p=0,04$ ). Также отмечены различия и по интегральным показателям когнитивного статуса: при успешном КТ2 наблюдались большие значения общего интегрального показателя когнитивного статуса ( $p=0,001$ ), интегрального показателя нейродинамики ( $p=0,03$ ) и внимания ( $p=0,05$ ).

Методом дисперсионного анализа (ANOVA) показателей суммарной мощности биопотенциалов ЭЭГ установлена значимость взаимодействия факторов: ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ  $\times$  ГРУППА  $\times$  ПОКД ( $F_{1, 74}=4,18$ ;  $\eta=0,06$ ;  $p=0,04$ ). Выявлено, что при успешном прохождении КТ2 альфа 1 активность увеличивается на 11-12-е сутки после КШ по сравнению с предоперационными данными, тогда как у пациентов в группе с неуспешным прохождением КТ2 альфа-активность снижается ( $p=0,01$ ). Для альфа-2 частотного диапазона был значим

фактор ПОКД:  $F_{1, 74} = 5,38$ ;  $\eta = 0,13$ ;  $p = 0,003$ , который был обусловлен более низкими пред- и послеоперационными показателями альфа-2 активности у всех пациентов независимо от прохождения курса КТ2 в случае развития ПОКД. Для бета-2 диапазона ( $F_{1, 74} = 4,18$ ;  $\eta = 0,06$ ;  $p = 0,04$ ) обнаружено, что при развитии ПОКД у пациентов без КТ2 увеличивались показатели мощности биопотенциалов ритма после КШ по сравнению с предоперационными ( $p = 0,0002$ ). Подобный эффект наблюдался и при неуспешном КТ2, однако менее выраженный ( $p = 0,01$ ). Межгрупповые различия в зависимости от наличия ПОКД наблюдались только для послеоперационных показателей бета-2 ритма ( $p = 0,04$ ). Процент относительных изменений при развитии ПОКД был выше у пациентов контрольной группы по сравнению с группой КТ2, что свидетельствует об увеличении мощности ритма после КШ ( $p = 0,044$ ).

**Третьей задачей исследования** явилось построение моделей вероятности развития ранней ПОКД у пациентов, подвергшихся КШ в условиях ИК на фоне проведения различных вариантов КТ методом двойных задач.

Для прогнозирования вероятности развития ранней ПОКД и для выбора того или иного вида КТ был использован статистический анализ - «Деревья классификации». Данное математическое моделирование неблагоприятного когнитивного прогноза, основанное на комплексной оценке клиничко-анамнестических, психометрических и интраоперационных показателей строилось для каждого вида тренинга отдельно. Вероятность развития ранней ПОКД определялась от 0 до 1. Определены комбинации наиболее значимых прогностических факторов развития ПОКД на 11-12-е сутки после КШ при выборе КТ1 включающие уровень образования, исходные показатели когнитивного статуса (интегральные показатели внимания, нейродинамики и памяти) и интраоперационные параметры (длительность и температура ИК). Построенная модель обладает высокой прогностической способностью (чувствительность модели - 100 %, специфичность - 95,83 %). Для прогнозирования развития ПОКД на 11-12-е сутки после КШ при выборе КТ2 определены комбинации наиболее значимых прогностических факторов, включающие: уровень образования, наличие или отсутствие стенозов  $VCA \leq 50$  %, исходные показатели когнитивного статуса,

а также длительность ИК. Построенная модель обладает высокой прогностической способностью (чувствительность модели - 91,67 %, специфичность - 96,77 %). Для группы сравнения комбинации наиболее значимых прогностических факторов: исходные показатели нейродинамики, ФВ ЛЖ до операции и интраоперационные параметры (длительность ИК, температура и среднее АД во время ИК). Построенная модель обладает высокой прогностической способностью (чувствительность модели - 81,21 %, специфичность - 97,92 %).

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты позволяют говорить о том, что включение с первых дней раннего послеоперационного периода короткого курса различных видов КТ методом двойных задач способствует эффективной профилактике ранней ПОКД. При этом КТ с комбинацией постурального и когнитивных компонентов в большей степени снижает частоту развития ранней ПОКД, что сопровождается ответом НВЕ и меньшей выраженностью ишемических изменений в корковых структурах головного мозга.

Безусловно, настоящее исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего ограничения исследования определяются очень жесткими критериями включения и исключения. Следует отметить гендерную ограниченность исследования, что дает основание проведения подобных исследований у женщин. Необходимо отметить то, что в рамках настоящего исследования не проводится сравнительный анализ эффективности двух видов КТ, так как исследования были проведены в разные временные периоды, что исключило проведение истинной рандомизации. Также в виду небольшого объема выборки результаты прогнозного анализа следует расценивать как «пилотные», а модели прогноза развития ранней ПОКД при выборе варианта КТ как обучающие. Однако полученные данные дают основание для продолжения исследований в отношении усовершенствования системы поддержки принятия врачебных решений и оценки ее эффективности.

## ВЫВОДЫ

1. Проведение у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования послеоперационного курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов позволяет снизить частоту развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции на 19 % ( $p=0,028$ ), что сопровождается улучшением интегральных показателей нейродинамики ( $p=0,019$ ) и кратковременной памяти ( $p=0,046$ ), меньшей концентрацией в крови маркера повреждения головного мозга белка S100 $\beta$  ( $p=0,034$ ) и большей - нейротрофического фактора мозга ( $p=0,031$ ) на 11-12-е сутки после операции.

2. Проведение у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования послеоперационного курса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов снижает частоту ранней послеоперационной когнитивной дисфункции на 6 %, что сопровождается улучшением интегральных показателей нейродинамики ( $p=0,05$ ) и внимания ( $p=0,042$ ), а также меньшей концентрацией маркера повреждения головного мозга белка S100 $\beta$  ( $p=0,027$ ) в периферической крови на 11-12-е сутки после операции.

3. Успешность (отсутствие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции) применения послеоперационного курса когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов у пациентов, перенесших коронарное шунтирование ассоциируется с наличием высшего образования (ОШ=4,5, 95% ДИ=1,31-15,4,  $p=0,016$ ). У пациентов с успешным когнитивным тренингом мощность альфа-2 ритма до операции была на 34,1 % больше ( $p=0,03$ ), а длительность искусственного кровообращения на 17 % меньше ( $p=0,04$ ) по сравнению с пациентами с неуспешным тренингом.

4. Успешность применения послеоперационного курса когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов у

пациентов, перенесших коронарное шунтирование ассоциируется с отсутствием стенозов внутренних сонных артерий ( $p=0,0007$ ). У пациентов с успешным когнитивным тренингом длительность искусственного кровообращения была на 17 % меньше ( $p=0,04$ ) по сравнению с пациентами с неуспешным тренингом.

5. Прогностические модели, разработанные методом «Деревья классификации» позволяют определить вероятности развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование и включают: для применения когнитивного тренинга с комбинацией постурального и когнитивных компонентов – уровень образования, исходные интегральные показатели домена памяти, внимания и нейродинамики, длительность и температура во время искусственного кровообращения (чувствительность модели - 100 %, специфичность - 95,83 %); для применения когнитивного тренинга с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов – уровень образования, наличие или отсутствие стенозов внутренних сонных артерий, исходные интегральные показатели домена памяти, внимания и нейродинамики и длительность искусственного кровообращения (чувствительность модели - 91,67 %, специфичность - 96,77).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца, мужского пола, в возрасте от 45 лет, имеющих клинику ХСН не выше ФК III и сохранную фракцию выброса левого желудочка, без значимых стенозов периферических артерий и тяжелой коморбидной патологии, перед операцией рекомендуется проводить оценку состояния когнитивного статуса (скрининговая шкала МОСА, расширенное психометрическое тестирование) с целью диагностики когнитивных нарушений, а также повторную оценку статуса (расширенное психометрическое тестирование) на 2-3-й и 11-12-е дни после коронарного шунтирования с целью диагностики ранней послеоперационной когнитивной дисфункции.

2. Пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца, начиная с 3-4-х суток послеоперационного периода коронарного шунтирования в комплекс реабилитационных мероприятий целесообразно включать курс когнитивного тренинга с использованием метода двойных задач продолжительностью не менее 5–7 дней с целью профилактики ранней послеоперационной когнитивной дисфункции. В качестве вариантов когнитивного тренинга рекомендуется использование:

а) когнитивный тренинг с комбинацией постурального и когнитивных компонентов (удержание равновесия на стабильной платформе с одновременным выполнением когнитивных заданий);

б) когнитивный тренинг с комбинацией зрительно-моторного и когнитивных компонентов (выполнение задания на зрительно-моторную реакцию с помощью программы психометрических тестов для ПК с одновременным выполнением когнитивных заданий).

3. Успешность когнитивного тренинга определяется как отсутствие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции на 11-12-е сутки после коронарного шунтирования. При выборе оптимального варианта когнитивного тренинга следует учитывать уровень образования пациента, исходное состояние

когнитивных функций, наличие /отсутствие стенозов внутренних сонных артерий, мощность альфа-2 ритма по ЭЭГ, а также интраоперационные показатели (длительность и температура во время искусственного кровообращения).

4. Для выбора оптимального варианта когнитивного тренинга у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в качестве вспомогательного инструмента, возможно, использовать разработанную программную модель поддержки процесса принятия решения, основанную на вероятностном прогнозе ранней послеоперационной когнитивной дисфункции.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БА	– болезнь Альцгеймера
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИК	– искусственное кровообращение
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
КАГ	– коронароангиография
КДО	– конечный диастолический объем
КСО	– конечный систолический объем
ККТ	– компьютерный когнитивный тренинг
КТ	– когнитивный тренинг
ЛЖ	– левый желудочек
КШ	– коронарное шунтирование
МКБ	– международная классификация болезней
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОХС	– общий холестерин
ОЦД	– общий центр давления
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
ПНА	– передняя нисходящая артерия
ПОКД	– послеоперационная когнитивная дисфункция
ППС	– пропущенные положительные сигналов
СВО	– системный воспалительный ответ

СВР	– системная воспалительная реакция
СД	– сахарный диабет
СЗМР	– сложная зрительно-моторная реакция
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
СХ-ЛТ	– опросник Спилберга-Ханина личностная тревожность
СХ-СТ	– опросник Спилберга-Ханина ситуативная тревожность
ТГ	– триглицериды
УКР	– умеренные когнитивные расстройства
УФП	– уровень функциональной подвижности
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХС-ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ЦДС БЦА	– цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
ЦНС	– центральная нервная система
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭХОКГ	– эхокардиография
ЭЭГ	– электроэнцефалография
ЭВМ	– электронная вычислительная машина
АВСК	– активированное время свертывания крови
BDNF	– нейротрофический фактор мозга
СО <sub>2</sub>	– углекислый газ
DMN	– функциональная сеть (default mode network)

DSM	– Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам
НВЕ	– нейроваскулярная единица
НbA1C	– гликированный гемоглобин
IL	– интерлейкин
COVID-19	– новая коронавирусная инфекция
МОСА	– Монреальская шкала когнитивной оценки
NLRP	– пириновый домен-3
NSE	– нейроспецифическая енолаза
NYHA	– Нью-Йоркская классификация сердца
rCO <sub>2</sub>	– оксигенация коры головного мозга
SOFA	– Sequential Organ Failure Assessment шкала оценки органной недостаточности

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска // Рос. кардиологический журн. – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 121–193.
2. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности / Т. McDonagh, М. Metra, М. Adamo и др. // Рос. кардиологический журн. – 2023. – Т. 28, № 1: 5168.
3. Антоненко, Л. М. Связь когнитивной дисфункции и нарушения равновесия / Л. М. Антоненко // Эффективная фармакотерапия. – 2017.– № 38. – С. 50–57.
4. Аронов, Д. М. Российские клинические рекомендации коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика / Д. М. Аронов, Л. А. Бокерия // CardioСоматика. – 2016. – Т. 7, № 3-4. – С. 5–71.
5. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2020. – № 3: 3786.
6. Барбараш, О. Л. Реалии и перспективы развития реабилитации пациентов после коронарного шунтирования в России / О. Л. Барбараш, С. А. Помешкина, Г. В. Артамонова // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 4 (118). – С. 5–15.
7. Белкин, А. А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) / А. А. Белкин // Вестник интенсивной терапии. – 2018. – № 2. – С. 12–23.
8. Боголепова, А. Н. Когнитивная реабилитация пациентов с очаговым поражением головного мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Вып. 120, № 4. – С. 115–122.
9. Бойцов, С. А. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца / С. А. Бойцов, С. И. Проваторов // Терапевт. архив. – 2023. – № 1. – С. 5–10.

10. Вишневский, А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России / А. Вишневский, Е. Андреев, С. Тимонин // Демографическое обозрение. – 2016. – № 3(1). – С. 6–34.
11. Вишнякова, М. В. Оценка окклюзирующего поражения сонных артерий: история, тенденции развития диагностических технологий / М. В. Вишнякова // Креативная кардиология. – 2017. – № 11 (3). – С. 250–251.
12. Влияние предоперационного когнитивного расстройства на изменения электрической активности головного мозга у пациентов, перенесших одномоментное вмешательство на каротидных и коронарных артериях / И. В. Тарасова, Д. С. Куприянова, О. А. Трубникова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 24–34.
13. Возможности когнитивной реабилитации с использованием метода двойных задач у пациентов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования / И. Д. Сырова, И. В. Тарасова, О. А. Трубникова [и др.] // CardioСоматика. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 200–205.
14. Григорьев, В. С. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств / В. С. Григорьев, К. В. Петросян, А. В. Абросимов // Креативная кардиология. – 2019. – № 2. – С. 167–168.
15. Двойные задачи – индикатор особенностей когнитивного дефицита у пациентов после черепно-мозговой травмы / Л. А. Жаворонкова, О. А. Максакова, Т. П. Шевцова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 8. – С. 46–52.
16. Дембеле, А. Периоперационные осложнения аортокоронарного шунтирования в зависимости от длительности периода от начала острого инфаркта [Электронный ресурс] / А. Дембеле, Н. К. Пастухова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 5 (36). – URL: <https://research-journal.org/archive/5-36-2015-june/perioperacionnye->

oslozhneniya-aortokoronarnogo-shuntirovaniya-v-zavisimosti-ot-dlitelnosti-perioda-ot-nachala-ostrogo-infarkta-miokarda (дата обращения: 09.06.2023).

17. Диагностика и лечение стабильной ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. – М., 2020. – С. 41–42.
18. Дормешкина С. Г. Практикум по комплексной оценке состояния здоровья / С. Г. Дормешкина. – Нижневартовск : Изд-во Нижневартовского социально-гуманитарного колледжа, 2011. – 48 с.
19. Здоровоохранение в России. 2023 : Статистический сб. / Росстат. – М., 2023. – 179 с.
20. Иванов, В. И. Автоматизированный комплекс для индивидуальной оценки индивидуально-типологических свойств и функционального состояния организма человека «СТАТУС ПФ» / В. И. Иванов, Н. А. Литвинова, М. Г. Березина // Валеология. – 2004. – № 4. – С. 70–73.
21. Иванов, С. В. Современные тенденции рутинной реваскуляризации миокарда / С. В. Иванов, А. Н. Сумин // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 25–35.
22. Изменения вызванной синхронизации/десинхронизации электрической активности коры мозга у кардиохирургических пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией / И. В. Тарасова, Н. В. Вольф, Д. С. Куприянова [и др.] // Сибирский научный медицинский журн. – 2021. – Т. 41, № 2. – С. 12–20.
23. Изменения электроэнцефалограммы у пациентов с ранней и стойкой послеоперационной когнитивной дисфункцией при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением / И. В. Тарасова, О. А. Трубникова, О. Л. Барбараш, Л. С. Барбараш [и др.] // Неврологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 136–141.
24. Комплексная оценка когнитивного статуса и основных его доменов у пациентов с ишемической болезнью сердца : свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ / К. Е. Глинчиков, Е. С. Каган, Т. В. Куприянова, О. А. Трубникова, О. Л. Барбараш ; заявители и

патентообладатели ФГБОУ ВО «КемГУ» Минобрнауки России и НИИ КПССЗ. – № 2017617368 ; заявл. 10.05.2017.

25. Коррекция когнитивных дисфункций у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования / М. М. Петрова, С. В. Прокопенко, О. В. Ерёмкина [и др.] // Доктор.Ру. – 2017. – № 5 (134). – С. 32–35.
26. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению – преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3: 2562.
27. Особенности ведения коморбидного пациента до и после коронарного шунтирования : монография / под ред. О. Л. Барбараш. – Кемерово : НИИ КПССЗ, 2019. – 216 с.
28. Особенности реактивных перестроек ЭЭГ при выполнении двойных задач здоровыми испытуемыми (произвольный позный контроль и счет) / Л. А. Жаворонкова, А. В. Жарикова, Е. М. Кушнир [и др.] // Физиология человека. – 2011. – № 6. – С. 54–67.
29. Практическая кардиоанестезиология / под ред. А. А. Бунятына. – М. : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. – 704 с.
30. Приводнова, Е. Ю. Топографические особенности тета-активности у молодых и пожилых испытуемых на начальном этапе решения креативной задачи: sLORETA анализ / Е. Ю. Приводнова, Н. В. Вольф // Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2018. – № 3. – С. 304–312.
31. Психологические и стабิโลграфические особенности здоровых людей с разным качеством выполнения двойных задач / А. В. Жарикова, Л. А. Жаворонкова, С. Б. Купцова [и др.] // Физиология человека. – 2013. – № 4. – С. 33–40.
32. Рандомизированное исследование гибридной коронарной реваскуляризации в сравнении со стандартными аортокоронарным шунтированием и многососудистым стентированием: 5-летние результаты исследования

- HREVS / В. И. Ганюков, Н. А. Кочергин, А. А. Шилов [и др.] // Кардиология. – 2023. – № 11. – С. 57–63.
33. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов (EACTS) / F. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // Рос. кардиологический журн. – 2019. – Т. 24, № 8. – С. 151–226.
34. Сердечно-сосудистая хирургия - 2021. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Е. Б. Милиевская, В. В. Прянишников [и др.]. – М. : Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, 2022. – 322 с.
35. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Е. Б. Милиевская, В. В. Прянишников, И. А. Юрлов. – М. : НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, 2023. – 344 с.
36. Современные тенденции в коронарной хирургии / Р. Акчурин, А. Ширяев, В. Васильев [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21 (3S). – С. 34–44.
37. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска / С. А. Шальнова, Р. Г. Оганов, А. Д. Деев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – № 4. – С. 44–51.
38. Способ компьютерной когнитивной реабилитации с использованием мультизадачного подхода у пациентов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения: пат. 2790936 С1 Россия: МПК51 А61 В 5/16 / О. А. Трубникова, И. В. Тарасова, О. А. Ложкина и др. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых

заболеваний». – № 2022108396; заявл. 29.03.2022; опубл. 28.02.2023, Бюл. № 7.

39. Сравнительный анализ двух многозадачных подходов к когнитивному тренингу у кардиохирургических пациентов / И. В. Тарасова, И. Н. Кухарева, Т. Б. Темникова [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2024. – № 3. – С. 122–128.
40. Сравнительный анализ двух многозадачных подходов к когнитивному тренингу у кардиохирургических пациентов / И.В. Тарасова, И.Н. Кухарева, Т.Б. Темникова [и др.] // Российский кардиологический журнал. –2024; – Т.29(3). – Р. 5653.
41. Страшнов, В. И. К механизмам защитных эффектов регионарной анестезии в отношении развития послеоперационной когнитивной дисфункции / В. И. Страшнов, О. Н. Забродин // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 62–68.
42. Суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления: учеб-метод. пособие / Д. А. Иткин, А. В. Тимофеева, М. В. Чубаров [и др.]. – М. : ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. – 42 с.
43. Трубникова, О. А. Нейрофизиологические механизмы и перспективы использования двойных задач в восстановлении когнитивных функций у кардиохирургических пациентов / О. А. Трубникова, И. В. Тарасова, О. Л. Барбараш // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – № 2. – С. 101–111.
44. Факторы развития стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения / О. А. Трубникова, И. В. Тарасова, О. В. Малева [и др.] // Терапевт. архив. – 2017. – № 9. – С. 41–47.
45. Факторы риска церебральных осложнений после кардиохирургических операций / Л. М. Тибекина, Е. Г. Смертина, В. Д. Золотов [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176, № 3. – С. 61–66.

46. Флэк, Д. М. Артериальное давление и новые рекомендации АСС / АНА по гипертонии /Д. М. Флэк, Б. Адекола // Тенденции в сердечно-сосудистой медицине. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 160–164.
47. Ханин, Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера / Ю. Л. Ханин. – Л. : Наука, 1976. – 20 с.
48. Электрофизиологические основы электрокардиографии: учебное пособие / И. В. Жданова, Т. В. Зуева, Т. В. Жданова [и др.]. – Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2019. – 37 с.
49. Электроэнцефалографические характеристики здоровых людей с разной успешностью выполнения двойных задач (позный контроль и счет) / Л. А. Жаворонкова, Е. М. Кушнир, А. В. Жарикова [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2015; – Т. 65(5). – Р. 597-606.
50. Эффективность компьютеризированных когнитивных тренингов методом двойных задач в профилактике послеоперационных когнитивных дисфункций при коронарном шунтировании / О. А. Трубникова, И. В. Тарасова, И. Н. Кухарева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – № 8. – С. 40–47.
51. Эффективность компьютеризированных когнитивных тренингов методом двойных задач в профилактике послеоперационных когнитивных дисфункций при коронарном шунтировании / О.А. Трубникова, И.В. Тарасова, И.Н. Кухарева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Vol. 21(8). – Р. 3320.
52. Эффекты когнитивной реабилитации с применением двойной задачи у пациентов в раннем послеоперационном периоде прямой реваскуляризации миокарда / И. В. Тарасова, О. А. Трубникова, И. Н. Кухарева [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – № 3. – С. 15–25.
53. Ястребцева, И. П. Стабилометрический тренинг с использованием биологической обратной связи различной модальности: анализ результатов /

- И. П. Ястребцева, В. А. Кривоногов // Доктор.Ру. – 2018. – № 1 (145). – С. 16–20.
54. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (37). – P. 2541–2619.
55. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, K. Koskinas, C. Mueller [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – P. 111–188.
56. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial / T. Ngandu, J. Lehtisalo, A. Solomon [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. – P. 2255–2263.
57. A Consensus on the Brain Training Industry from the Scientific Community, Max Planck Institute for Human Development and Stanford Center on Longevity, 2014. – URL: <https://longevity.stanford.edu/a-consensus-on-the-brain-training-industry-from-the-scientific-community-2/> (accessed 2021-10-17).
58. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of the Efficacy of Cognitive Training Delivered Using Two Different Methods in Mild Cognitive Impairment in Parkinson’s Disease: Preliminary Report of Benefits Associated with the Use of a Computerized Tool / S. Bernini, S. Panzarasa, M. Barbieri [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2021. – Vol. 33. – P. 1567–1575.
59. A multitask approach to prevention of the cognitive decline after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled study / I. D. Syrova, I. V. Tarasova, O. A. Trubnikova [et al.] // *J. Xiangya Medicine.* 2023. – Vol. 8: 2.
60. A multivariate neuromonitoring approach to neuroplasticity-based computerized cognitive training in recent onset psychosis / S. S. Haas, L. A. Antonucci, J. Wenzel

- [et al.] // *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. – 2021. – Vol. 46 (4). – P.828–835.
61. Aerobic exercise modulates transfer and brain signal complexity following cognitive training / C. H. Wang, D. Moreau, C. T. Yang [et al.] // *Biol. Psychol.* – 2019. – Vol. 144. – P.85–98.
  62. Alpha-band desynchronization reflects memory-specific processes during visual change detection / M. A. Erickson, D. Smith, M. A. Albrecht [et al.] // *Psychophysiology*. – 2019. – Vol. 56 (11): 13442.
  63. An inventory for measuring depression / A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1961. – Vol. 4 (6). – P. 561–571.
  64. Assessment of risk factors for postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a single-center retrospective cohort study / Yongtao Sun, Hai Feng, Ting Zou [et al.] // *Biosci. Rep.* – 2021. – Vol. 41 (2): BSR20190719.
  65. Associations between postoperative cognitive dysfunction, serum interleukin-6 and postoperative delirium among patients after coronary artery bypass grafting: A mediation analysis / S. Zhang, X. J. Tao, S. Ding [et al.] // *Nurs. Crit Care*. – 2024. – May 3.
  66. Asymptomatic carotid stenosis and cognitive impairment /, K. I. Paraskevas, D. P. Mikhailidis, F. Spinelli // *The Journal of cardiovascular surgery*. – 2023. – Vol. 64(2). – P. 167–173.
  67. Automated mechanical peripheral stimulation effects on gait variability in individuals with Parkinson disease and freezing of gait: a double-blind, randomized controlled trial / A. F. R. Kleiner, S. A. Pagnussat, C. Pinto [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2018. – Vol. 99 (12). – P. 2420–2429.
  68. Bahar-Fuchs, A. B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia / A. Bahar-Fuchs, L. Clare, B. Woods // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013(6): CD003260.
  69. BDNF mediates improvement in cognitive performance after computerized cognitive training in healthy older adults / C. M. Nicastrì, B. M. McFeeley, S. S. Simon [et al.] // *Alzheimers Dement. (N Y)*. – 2022. – Vol. 8 (1): e12337

70. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases / B. Lu, G. Nagappan, X. Guan [et al.] // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2013. – Vol. 14 (6). – P. 401–416.
71. Bedford, P. D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people / P. D. Bedford // *Lancet.* – 1955. – Vol. 269. – P. 259–263.
72. Beneficial Effects of a Short Course of Physical Prehabilitation on Neurophysiological Functioning and Neurovascular Biomarkers in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting / O. A. Trubnikova, I. V. Tarasova, E. G. Moskin [et al.] // *Front Aging Neurosci.* – 2021. – Vol. 13: 699259.
73. Brain-Derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain / M. Miranda, J. F. Morici, M. B. Zanoni [et al.] // *Front. Cell. Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – P. 363.
74. Brigadski, T. The physiology of regulated BDNF release / T. Brigadski, V. Leßmann // *Cell. Tissue Res.* – 2020. – Vol. 382 (1). – P.15–45.
75. Campeau, L. Letter: Grading of angina pectoris / L. Campeau // *Circulation.* – 1976. – Vol. 54. – P. 522–523.
76. Cavallo, M. Long-lasting neuropsychological effects of a computerized cognitive training in patients affected by early stage Alzheimer’s Disease: Are they stable over time? / M. Cavallo, C. Angilletta // *J. Applied Gerontology.* – 2019. – Vol. 38(7). – P.1035–1044.
77. Chang Wong, E. Vascular Cognitive Impairment and Dementia / E. Chang Wong, H. Chang Chui // *Continuum (Minneapolis, Minn.).* – 2022. – Vol. 28 (3). – P.750–780.
78. Chen, X. Status and prospect of coronary artery bypass grafting // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2020. – Vol. 58 (5). – P.321–325.
79. CLARIFY investigators. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry / E. Sorbets, K. M. Fox, Y. Elbez [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (3). – P.347–356.

80. Cognitive and neuropsychiatric human biomarkers in a cardiac perioperative patient / H. J. Reis, de A. K. Oliveira, M. A. Mukhamedyarov [et al.] // *The Current Molar Index*. – 2014. – Vol. 14 (9):11551163.
81. Cognitive impairment is associated with medication nonadherence in asymptomatic carotid stenosis / A. C. Kirkpatrick, A. S. Vincent, L. Guthery [et al.] // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127 (12). – P. 1243–1246.
82. Cognitive outcomes after coronary artery bypass grafting / D. Bhamidipati, J. E. Goldhammer, M. R. Sperling [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2017. – Vol. 31 (2). – P.707–718.
83. Cognitive outcomes after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 91,829 patients / D. Greaves, P. J. Psaltis, T. J. Ross [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 289. – P.43–49.
84. Cognitive Rehabilitation in Schizophrenia-Associated Cognitive Impairment: A Review / E. Zoupa, O. Bogiatzidou, V. Siokas [et al.] // *Neurol. International*. – 2022. – Vol. 15 (1). – P.12–23.
85. Cognitive Rehabilitation: Mild Traumatic Brain Injury and Relevance of OTRP / A. Vas, A. Luedtke, E. Ortiz [et al.] // *Occupational Therapy International*. – 2023: 8135592.
86. Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease / V. Orgeta, K. R. McDonald, E. Poliakoff [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020 : 2.
87. Combined physical and cognitive training for older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / Hanna Malmberg Gavelin, Christopher Dong, Ruth Minkov [et al.] // *Ageing Res. Rev.* 2021. – Vol. 66: 101232.
88. Comparing memory group training and computerized cognitive training for improving memory function following stroke: A phase II randomized controlled trial / T. D. Withiel, D. Wong, J. L. [et al.] // *J. Rehabil. Med.* – 2019. – Vol. 51 (5). – P. 343–351.

89. Comparison of multiple interventions for older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant network meta-analysis / J. Liang, Y. Xu, L. Lin [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97 (20): e10744.
90. Complex walking tasks and risk for cognitive decline in high functioning older adults / A. L. Rosso, A. L. Metti, K. Faulkner [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* – 2019. – Vol. 71 (s1): S65-S73.
91. Computerised cognitive training to improve cognition including delirium following coronary artery bypass grafting surgery: protocol for a blinded randomised controlled trial / D. Greaves, P. J. Psaltis, A. Lampit [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10 (2): e034551.
92. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. T. M. Hill, L. Mowszowski, S. L. Naismith [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2017. – Vol. 174 (4). – P.329–340.
93. Cortical activity modulations underlying age-related performance differences during posture-cognition dual tasking / R. A. Ozdemir, J. L. Contreras-Vidal, B. C. Lee[et al.] // *Exp Brain Res*. – 2016. – Vol. 234 (11). – P. 3321–3334.
94. COVEPIC (Cognitive and spOrt Virtual EPIC training) investigating the effects of homebased physical exercise and cognitive training on cognitive and physical functions in community-dwelling older adults: study protocol of a randomized single-blinded clinical trial / E.G. Dupuy, F. Besnier, C. Gagnon [et al.] // *Trials*. – 2021. – Vol. 22(1). P. –505.
95. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission / G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad [et al.] // *Lancet*. –2020. – Vol. 396 (10248). – P. 413–446.
96. Dexmedetomidine Increases MMP-12 and MBP Concentrations after Coronary Artery Bypass Graft Surgery with Extracorporeal Circulation Anaesthesia without Impacting Cognitive Function: A Randomised Control Trial / M. Kowalczyk, A.

- Panasiuk-Kowalczyk, A. Stadnik [et al.] // *Int. J. Environmen. Res. Publ. Health.* – 2022. – Vol. 19 (24). – P. 16512.
97. Difference scores between single-task and dual-task gait measures are better than clinical measures for detection of fall-risk in community-dwelling older adults / D. Commandeur, M. D. Klimstra, S. MacDonald [et al.] // *Gait Posture.* – 2018. – Vol. 66. – P.155–159.
98. Does combined physical and cognitive training improve dual-task balance and gait outcomes in sedentary older adults? / S. A. Fraser, KZ-H. Li, N. Berryman [et al.] // *Front Hum. Neurosci.* – 2017. – Vol. 10: 688.
99. Does Postoperative Cognitive Decline Result in New Disability After Surgery? / S. Deiner, X. Liu, M. H. Lin [et al.] // *Ann. Surg.* – 2021. – Vol. 274 (6): e1108-e1114.
100. Dual-task training in older adults: The effect of additional motor tasks on mobility performance / P. R. Brustio, E. Rabaglietti, S. Formica [et al.]// *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2018. – Vol. 75. – P. 119–124.
101. Dual-task training on cognition and resistance training improved both balance and working memory in older people / E. Norouzi, M. Vaezmosavi, M. Gerber [et al.] // *Physic. Sportsmedicine.* – 2019. – Vol. 47 (4). – P. 471–478.
102. EEG measures for clinical research in major vascular cognitive impairment: recommendations by an expert panel / C. Babiloni, X. Arakaki, L. Bonanni [et al.] // *Neurobiol. Aging.* – 2021. – Vol. 103. – P. 78–97.
103. Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease / N. A. Sobol, K. Hoffmann, K. S. Frederiksen [et al.] // *Alzheimers. Dement.* – 2016. – Vol. 12 (12). – P. 1207–1215.
104. Effect of Carotid Stenosis Severity on Patterns of Brain Activity in Patients after Cardiac Surgery / I. Tarasova, O. Trubnikova, D. Kupriyanova [et al.] // *Appl. Sci.* – 2023. – Vol. 13. – P. 20.
105. Effect of computerised cognitive training on cognitive outcomes in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis / H. Zhang, J. Huntley, R. Bhome [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9 (8): e027062.

106. Effect of coronary artery bypass grafting on quality of life: a meta-analysis of randomized trials. / R. M. Creber, A. Dimagli, C. Spadaccio [et al.] // *Eur. Heart J. Quality of care & clinical outcomes.* – 2022. – Vol. 8 (3). – P. 259–268.
107. Effective multicomponent interventions in comparison to active control and no interventions on physical capacity, cognitive function and instrumental activities of daily living in elderly people with and without mild impaired cognition—a systematic review and network meta-analysis / M. Bruderer-Hofstetter, A-K. Rausch-Osthoff, A. Meichtry [et al.] // *Ageing Res Rev.* –2018. – Vol. 45. – P. 1–14.
108. Effectiveness of an early mobilization program on functional capacity after coronary artery bypass surgery: A randomized controlled trial protocol / D. da Costa Torres, P. M. Dos Santos, H. J. Reis [et al.] // *SAGE Open Med.* – 2016. – Vol. 4: 2050312116682256.
109. Effectiveness of Computerized Cognitive Training by VIRTRAEEL on Memory and Executive Function in Older People: A Pilot Study / S. Rute-Pérez, C. Rodríguez-Domínguez, M. Vélez-Coto [et al.] // *Brain Sci.* – 2023. – Vol. 13 (4). – P. 684.
110. Effectiveness of Computerized Cognitive Training in Delaying Cognitive Function Decline in People With Mild Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-analysis / R. Li, J. Geng, R. Yang [et al.] // *J. Med. Internet. Res.* – 2022. – Vol. 24 (10): e38624.
111. Effects of 12-Week Supervised Early Resistance Training (SEcReT) Versus Aerobic-Based Rehabilitation on Cognitive Recovery Following Cardiac Surgery via Median Sternotomy: A Pilot Randomised Controlled Trial. *Heart, lung & J. Pengelly, C. Royse, G. Williams [et al.] // Circulation.* 2022. – Vol. 31 (3). – P. 395–406.
112. Effects of aging on prefrontal brain activation during challenging walking conditions / A. Mirelman, I. Maidan, H. Bernad-Elazari [et al.] // *Brain Cogn.* – 2017. – Vol. 115. – P. 41–46.

113. Effects of cognitive rehabilitation in Parkinson disease: a meta-analysis / A. Giustiniani, L. Maistrello, L. Danesin [et al.] // *Neurol. Sci.* –2022. – Vol. 43 (4). – P. 2323–2337.
114. Effects of cognitive speed of processing training among older adults with heart failure / M. L. Ellis, J. D. Edwards, L. Peterson [et al.] // *J. Aging Health.* – 2014. – Vol. 26. – P. 600–615.
115. Effects of computerized cognitive training on structure–function coupling and topology of multiple brain networks in people with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial / J. Wu, Y. He, S. Liang [et al.] // *Alzheimer's Research & Therapy.* – 2023. – Vol. 15 (1). – P. 158.
116. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis / R.X. Jia, J.H. Liang, Y. Xu [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2019. – Vol. 19(1). P. 181.
117. Effects of postoperative cognitive training on neurocognitive decline after heart surgery: a randomized clinical trial / Marius Butz, Tibo Gerriets, Gebhard Sammer [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* – 2022. – Vol. 62, Issue 5: ezac251.
118. Effects of video game training on measures of selective attention and working memory in older adults: results from a randomized controlled trial / S. Ballesteros, J. Mayas, A. Prieto [et al.] // *Front Aging Neurosci.* – 2017. – Vol. 9: 354.
119. Efficacy of Neurocognitive Rehabilitation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Improving Quality of Life: An Interventional Trial / S. S. Ajtahed, T. Rezapour, S. Etemadi [et al.] // *Front Psychol.* – 2019. – Vol. 10: 1759.
120. Electrical Activity Changes and Neurovascular Unit Markers in the Brains of Patients after Cardiac Surgery: Effects of Multi-Task Cognitive Training / I. Tarasova, I. Kukhareva, D. Kupriyanova [et al.] // *Biomedicines.* – 2024. – Vol. 12 (4). – P. 756.
121. ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 3021–3104.
122. Evered, L. A. Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery / L. A. Evered, B. S. Silbert // *Anesth. Analg.* – 2018. – Vol. 127 (2). – P. 496–505.

123. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease / G. W. Stone, J. F. Sabik, P. W. Serruys [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375 (23). – P. 2223–2235.
124. Fellows, L. K. The neuroscience of human decision-making through the lens of learning and memory / L. K. Fellows // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* – 2018. – Vol. 37. – P. 231–251.
125. Firth The effect of active video games on cognitive functioning in clinical and non-clinical populations: a meta-analysis of randomized controlled trials / E. Stanmore, B. Stubbs, D. Vancampfort, E.D. de Bruin, J. [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2017. – Vol. 78. – P. 34–43.
126. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial / M. C. Morice, P. W. Serruys, A. P. Kappetein [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129 (23). – P. 2388–2394.
127. Folstein, M. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. Folstein, S. Folstein, P. R. Hugh // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – Vol. 12. – P. 189–198.
128. Frequency and predictors of cognitive decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery / S. Habib, A.u Khan, M. I. Afridi [et al.] // *J. Coll. Physic. Surgeons--Pakistan: JCPSP.* – 2014. – Vol. 24 (8). – P.543–548.
129. Fujii, Y. Evaluation of inflammation caused by cardiopulmonary bypass in a small animal model / Y. Fujii // *Biology (Basel).* – 2020. – Vol. 9 (4). – P. 81.
130. Ghai, S. Effects of dual tasks and dual-task training on postural stability: a systematic review and meta-analysis / S. Ghai, I. Ghai, A. O. Effenberg // *Clin. Interv. Aging.* – 2017. – Vol. 12. – P.557–577.
131. Global atlas of cardiovascular disease 2000-2016: the path to prevention and control / H. Thomas, J. Diamond, A. Vieco [et al.] // *Glob Heart.* – 2018. – Vol. 13 (3). – P.143–163.

132. Glumac, S. Postoperative cognitive decline after cardiac surgery: a narrative review of current knowledge in 2019 / S. Glumac, G. Kardum, N. Karanovic // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 3262–3270.
133. Gobet, F. Cognitive Training: A Field in Search of a Phenomenon / F. Gobet, G. Sala // *Perspect. Psychol. Sci.* – 2023. – Vol. 18 (1). – P.125–141.
134. Gorelick, P. B. Prevention of cognitive impairment: scientific guidance and windows of opportunity / P. B. Gorelick // *J. Neurochem.* – 2018. – Vol. 144 (5). – P. 609–616.
135. Growth Mindset Predicts Cognitive Gains in an Older Adult Multi-Skill Learning Intervention / P. Sheffler, E. Kürüm, A.M. Sheen [et al.] // *Int. J. Aging. Hum.* – 2023. – Vol. 96(4). – P. 501-526.
136. Guimond, S. Strategy for Semantic Association Memory (SESAME) training: Effects on brain functioning in schizophrenia / S. Guimond, S. Béland, M. Lepage // *Psychiatry Res. Neuroimaging.* – 2018. – Vol. 271. – P. 50–58.
137. Gullick, M. M. Brain systems involved in arithmetic with positive versus negative numbers / M. M. Gullick, G. Wolford // *Hum. Brain Mapp.* – 2014. – Vol. 35 (2). – P.539–551.
138. Hagovská, M. Comparison of two cognitive training programs with effects on functional activities and quality of life / M. Hagovská, O. Dzvonič, Z. Olekszyová // *Res. Gerontol. Nurs.* – 2017. – Vol. 10 (4). – P.172–180.
139. Hämäläinen, L. Health-related quality of life is improved after coronary artery bypass graft surgery: a 1-year follow-up study / L. Hämäläinen, M. Kohonen, J. Laurikka // *Scand. Cardiovasc. J: SCJ.* – 2023. – Vol. 57 (1): 2284083.
140. Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI / K. M. Broadhouse, M. F. Singh, C. Suo [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2020. – Vol. 25: 102182.
141. Impact of Computerized Cognitive Training on Default Mode Network Connectivity in Subjects at Risk for Alzheimer's Disease: A 78-week Randomized Controlled Trial / J. R. Petrella, A. M. Michael, M. Qian [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* – 2023. – Vol. 91 (1). – P.483–494.

142. Influence of sequential vs. simultaneous dual-task exercise training on cognitive function in older adults / J. L. Tait, R. L. Duckham, C. M. Milte [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* – 2017. – Vol. 9. – P. 368.
143. Intervention modalities for targeting cognitive-motor interference in individuals with neurodegenerative disease: a systematic review / D. A. Wajda, A. Mirelman, J. M. Hausdorff [et al.] // *Expert. Rev. Neurother.* – 2017. – Vol. 17 (3). – P. 251–261.
144. Joubert, C. Aging brain: the effect of combined cognitive and physical training on cognition as compared to cognitive and physical training alone - a systematic review / C. Joubert, H. Chainay // *Clin. Interv. Aging.* – 2018. – Vol. 13. – P. 1267–1301.
145. Kornfeld, D. S. Psychiatric complications of open-heart surgery / D. S. Kornfeld, S. Zimberg, J. R. Malm // *N. Engl. J. Med.* – 1965. – Vol. 273. – P. 287–292.
146. Kua, Z. J. Can Computerized Cognitive Training Improve Cognition in Patients With Heart Failure?: A Review / Z. J. Kua, M. Valenzuela, Y. Dong // *J. Cardiovasc. Nursing.* – 2019. – Vol. 34 (2). – E19–E27.
147. Lampit, A. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers / A. Lampit, H. Hallock, M. Valenzuela // *PLoS Med.* – 2014. – Vol. 11 (11): e1001756.
148. Langeh, U. Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders / U. Langeh, S. Singh // *Curr. Neuropharmacol.* – 2021. – Vol. 19 (2). – P. 265–277.
149. Lncrna-Myl2-2 and mir-124-3p are associated with perioperative neurocognitive disorders in patients after cardiac surgery / Q. X. Xiao, C. X. Cheng, R. Deng [et al.] // *J. Invest. Surg.* – 2020. – Vol. 3. – P. 1–7.
150. Long-Term Neurophysiological Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. / I. V. Tarasova, O. A. Trubnikova, I. D. Syrova, O. L. Barbarash // *Brazilian J. Cardiovasc. Surg.* – 2021. – Vol. 36 (5). – P. 629–638.
151. Maccora, J. What does (low) education mean in terms of dementia risk? A systematic review and meta-analysis highlighting inconsistency in measuring and

- operationalising education / J. Maccora, R. Peters, K.J. Anstey // *SSM Popul. Health.* – 2020. – Vol. 12:100654.
152. Maintain your brain: protocol of a 3-Year randomized controlled trial of a personalized multi-modal digital health intervention to prevent cognitive decline among community dwelling 55 to 77 year olds / M. Heffernan, G. Andrews, M. A. F. Singh [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* – 2019. – Vol. 70. – S221-S237.
153. Mild cognitive impairment, postoperative cognitive dysfunction and MCI-related changes in cortical activity in patients after coronary artery bypass grafting / I. V. Tarasova, O. A. Trubnikova, O. L. Barbarash, Barbarash LS. ; Virginia Phillips, eds. // *Mild Cognitive Impairment (MCI): Diagnosis, Prevalence and Quality of Life.* – New York, 2017. – P.63–82.
154. Moreira, J. M. A. Quality of life after coronary artery bypass graft surgery - results of cardiac rehabilitation programme / J. M. A. Moreira, E. N. Grilo // *J. Exerc. Rehabil.* – 2019. – Vol. 15 (5). – P.715–772.
155. Neural activation in speech production and reading aloud in native and non-native languages / J. A. Berken, V. L. Gracco, J. K. Chen [et al.] // *Neuroimage.* – 2015. – Vol. 112. – P.208–217.
156. Neurocognitive and psychiatric issues post cardiac surgery / B. Indja, M. Seco, R. Seamark [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2017. – Vol. 26 (8). – P.779–785.
157. Neurocognitive Function after Cardiac Surgery: From Phenotypes to Mechanisms. *Anesthesiology* / M. Berger, N. Terrando, S. K. Smith [et al.] // *Anesthesiology.* – 2018. – Vol. 129 (4). – P.829–851.
158. Neurocognitive outcomes 3 years after coronary artery bypass graft surgery: a controlled study / O. A. Selnes, M. A. Grega, M. M. Bailey [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 84. – P. 1885–1896.
159. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery / P. J. Shaw, D. Bates, N. E. Cartlidge [et al.] // *Stroke.* 1987. – Vol. 18. – P.700–707.
160. NLRP3 inflammasome activation contributes to the cognitive decline after cardiac surgery / G. Ma, P. Sun, Y. Chen [et al.] // *Front. Surg.* – 2022. – Vol. 9: 992769.

161. Outcomes of patients diagnosed with COVID-19 in the early postoperative period following cardiac surgery / M. T. Yates, D. Balmforth, A. Lopez-Marco [et al.] // *Int. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2020. – Vol. 31. – P.483–485.
162. Park, J. Virtual Reality-Based Cognitive-Motor Rehabilitation in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Study on Motivation and Cognitive Function / J. Park, Y. Jung, G. Lee // *Healthcare (Basel)*. – 2020. – Vol. 8 (3). – P. 335.
163. Physical activity to improve cognition in older adults: can physical activity programs enriched with cognitive challenges enhance the effects? A systematic review and meta-analysis / F. Gheysen, L. Poppe, A. DeSmet [et al.] // *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* – 2018. – Vol. 15 (1). – P. 63.
164. Politis, A. M. Computer-based cognitive rehabilitation for individuals with traumatic brain injury: a systematic review / A. M. Politis, R. S. Norman // *Perspect. ASHA Special Interest Groups*. – 2016. – Vol. 1. – P.18–46.
165. Positive effects of combined cognitive and physical exercisetraining on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis / E. G. A. Karssemeijer, J. A. Aaronson, W. J. Bossers [et al.] // *Ageing Res. Rev.* 2017. – Vol. 40. – P.75–83.
166. Postoperative cognitive change after cardiac surgery predicts long-term cognitive outcome / K. Relander, M. Hietanen, K. Rantanen [et al.] // *Brain Behav.* – 2020. – Vol. 10 (9): e01750.
167. Potential benefits of a cognitive training program in mild cognitive impairment (MCI) / Mendoza N. Laiz, Del Valle S. Díaz, Rioja N. Collado [et al.] // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 2018. – Vol. 36 (2). – P.207–213.
168. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial / B. Foldyna, J. E. Udelson, J. Karady [et al.] // *Eur Heart J. Cardiovasc. Imag.* – 2018. – Vol. 20. – P.574–581.
169. Price, K. A. Creativity in later life / K. A. Price, A. M. Tinker // *Maturitas*. – 2014. – Vol. 78 (4). – P.281–286.

170. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients / E. Rapsomaniki, A. Shah, P. Perel [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (13). – P.844–852.
171. Progress of research in postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery patients: A review article / S. Bhushan, Y. Li, X. Huang [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2021. – Vol. 95: 106163.
172. Quality of Life After Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Schmidt-RioValle, M. Abu Ejheisheh, M. J. Membrive-Jiménez [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2020. – Vol. 17 (22): 8439.
173. Quality of life after coronary bypass: a multicentre study of routinely collected health data in the Netherlands / F. Blokzijl, S. Houterman, van Straten [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery.* – 2019. – Vol. 56 (3). – P. 526–533.
174. Raichlen, D. A. Adaptive capacity: an evolutionary neuroscience model linking exercise, cognition, and brain health / D. A. Raichlen, G. E. Alexander // *Trends Neurosci.* – 2017. – Vol. 40 (7). – P.408–421.
175. Recent Advances in Coronary Artery Bypass Grafting Techniques and Outcomes: A Narrative Review / V. S. Thakare, N. G. Sontakke, P. Sr. Wasnik [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15 (9): e45511.
176. Revascularization for Coronary Artery Disease: Principle and Challenges / D. Gu, J. Qu, H. Zhang, Z Zheng [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 1177. – P.75–100.
177. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Greaves, P. J. Psaltis, D. H. Davis [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9 (22): e017275.
178. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Greaves, P. J. Psaltis, D. Davis [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9 (22): 017275.
179. Rundshagen, I. Postoperative cognitive dysfunction / I. Rundshagen // *Dtsch Arztebl Int.* – 2014. – Vol. 111 (8). – P.119–125.

180. Scott-Solomon, E. Mechanisms of neurotrophin trafficking via Trk receptors / E. Scott-Solomon, R. Kuruvilla // *Mol. Cell. Neurosci.* – 2018. – Vol. 91. – P.25–33.
181. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) / C. D. Pathnode, L. A. Perdre, R. C. Raison [et al.] // Report No. 2020 Feb.: 19-05257-EF-1.
182. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study / G. Weinstein, A. S. Beiser, S. H. Choi [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2014. – Vol. 71 (1). – P.55–61.
183. Shaffer, J. Neuroplasticity and clinical practice: building brain power for health / J. Shaffer // *Front. Psychol.* – 2016. – Vol. 7: 1118.
184. Sheremata, S. L. Visual short-term memory activity in parietal lobe reflects cognitive processes beyond attentional selection / S. L. Sheremata, D. C. Somers, S. Shomstein // *J. Neurosci.* – 2018. – Vol. 38 (6). – P. 1511–1519.
185. Smith, P. A. BDNF: no gain without pain? / P. A. Smith // *Neuroscience.* – 2014. – Vol. 283. – P.107–123.
186. SYNTAXES: Ten-year follow-up from a randomized trial of drug-eluting stents vs bypass surgery in patients with left main and triple vessel disease (preliminary results) / D. J. Thuijs, F. W. Mohr, P. W. Serruys [et al.] // *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)*. Sept. 21–25. – USA, San Diego, 2018.
187. Taggart, D. P. Coronary artery bypass graft surgery trends and outcomes in the UK: established excellence or still room for improvement? / D. P. Taggart // *Eur. J. Cardio-Thoracic surgery.* – 2022. – Vol. 61 (2). – P. 457–458.
188. Technology-based cognitive training and rehabilitation interventions for individuals with mild cognitive impairment: a systematic review / S. Ge, Zhu Z, B. Wu, E. S. McConnell // *BMC Geriatr.* – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 213.
189. The beneficial effects of cognitive training with simple calculation and reading aloud in an elderly postsurgical population: study protocol for a randomized controlled trial / K. Kulason, R. Nouchi, Y. Hoshikawa // *Trials.* – 2016. – Vol. 17. – P. 334.

190. The benefits of cognitive training after a coronary artery bypass graft surgery / E. de Tournay-Jette, G. Dupuis, A. Denault [et al.] // *J. Behav. Med.* – 2012. – Vol. 35 (5). – P.557–568.
191. The effectiveness of the correction of cognitive impairment using computer-based stimulation programs for patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery / O. V. Eryomina, M. M. Petrova, S. V. Prokopenko [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2015. – Vol. 358 (1-2). – P. 188–192.
192. The effects of computerised cognitive training on post CABG delirium and cognitive change: A prospective randomised controlled trial / D. Greaves, J. Astley, P.J. Psaltis [et al.] // *Delirium (Bielef).* – 2023. Vol.1. – P. 67976.
193. The evaluation of dual-task conditions on static postural control in the older adults: a systematic review and meta-analysis protocol / L. Petrigna, E. Thomas, A. Gentile [et al.] // *Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 8 (1). – P. 188.
194. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan [et al.] // *Neurology.* – 2000. – Vol. 55 (11). – P. 1621–1626.
195. The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: clinical and angiographic profile at study entry / S. Bansilal, M. E. Farkouh, W. Hueb [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2012. – Vol. 164 (4). – P. 591–599.
196. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53. – P. 695–699.
197. The more the better? A meta-analysis on effects of combined cognitive and physical intervention on cognition in healthy older adults / X. Y. Zhu, S. F. Yin, M. J. Lang [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2016. – Vol. 31. – P.67–79.
198. The neurocognitive outcomes of hemodilution in adult patients undergoing coronary artery bypass grafting using cardiopulmonary bypass / R. Soliman, D. Saad, W. Abukhudair [et al.] // *Ann. Card. Anaesth.* – 2022. – Vol. 25 (2). – P.133–140.

199. The Nlrp3 inflammasome in traumatic brain injury: potential as a biomarker and therapeutic target / W. T. O'Brien, L. Pham, G. F. Symons [et al.] // *J. Neuroinflammation*. – 2020. – Vol. 17 (1). – P. 104.
200. Timmer, K. Neural correlates reveal sub-lexical orthography and phonology during reading aloud: a review / K. Timmer, N. O. Schiller // *Front. Psychol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 884.
201. Towards a virtual reality cognitive training system for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients / G. Caggianese, A. Chirico, P. G. De [et al.] // 32-nd International Conference on Advanced Information Networking and Applications Workshops (WAINA). – 2018. – May 18; Caserta, Italy. – P. 663–667.
202. Transfer after dual n-back training depends on striatal activation change / T. Salminen, S. Kühn, P. A. Frensch [et al.] // *J. Neurosci.* – 2016. – Vol. 36 (39). – P. 10198–10213.
203. Transfer effects to a multimodal dual-task after working memory training and associated neural correlates in older adults - a pilot study / S. Heinzl, J. Rimpel, C. Stelzel, M. A. Rapp // *Front Hum. Neurosci.* – 2017. – Vol. 11. – P. 85.
204. Trubnikova, O. The influence of low and moderate carotid stenosis on neurophysiologic status of patients undergoing on-pump coronary artery bypass Grafting // O. Trubnikova, I. Tarasova, O. Barbarash // *Frontiers in neurology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 1.
205. Van Rooteselaar, N. Dual-task performance of speech and motor skill: verb generation facilitates grasping behavior / N. Van Rooteselaar, C. Beke, C. L. R. Gonzalez // *Exp. Brain Res.* – 2020. – Vol. 238 (2). – P. 453–463.
206. Verbal intelligence is a more robust cross-sectional measure of cognitive reserve than level of education in healthy older adults / R. Boyle., S.P. Knight, C. De Looze [et al.]. *Alz. Res. Therapy*. – 2021. – Vol.13. – P. 128.
207. Very long-term outcomes of older adults with stable coronary artery disease (from the CORONOR study) / A. B. Abbadi, G. Lemesle, N. Lamblin, C. Bauters // *Coron. Artery Dis.* – 2022. – Vol. 33 (3). – P. 169–175.

208. Vizcaychipi, M. P. / Post-operative cognitive dysfunction: pre-operative risk assessment and peri-operative risk minimization: a pragmatic review of the literature / M. P. Vizcaychipi // *J. Intens. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 2 (2). – P. 13.
209. Wählin, A. At the Heart of Cognitive Functioning in Aging / A. Wählin, L. Nyberg // *Trends. Cogn. Sci.* – 2019. – Vol. 23 (9). – P. 717–720.
210. Yu, X. Neurovascular Unit Dysfunction and Neurodegenerative Disorders / X. Yu, C. Ji, A. Shao // *Front. Neurosci.* – 2020. – Vol. 14. – P. 334.
211. Yuan, S. M. Postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting / S. M. Yuan, H. Lin // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 34 (1). – P. 76–84.