ПРОБЛЕМА ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В. В. Мороз, А. Н. Корниенко, А. С. Мозалёв, А. В. Парфенюк*, С. В. Шахмаева*

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва;
* Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневского, Красногорск

Problem of Brain Injury During Cardiosurgical Interventions Under Extracorporeal Circulation

V. V. Moroz, A. I. Korniyenko, A. S. Mozalev, A. V. Parfenyuk*, S. V. Shakhmayeva*

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
* A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk

В статье анализируются современные представления о причинах развития нарушения функции головного мозга при кардиохирургических вмешательствах, выполненных в условиях искусственного кровообращения. Рассмотрены лечебные мероприятия, способствующие профилактике повреждения головного мозга, пути создания новых церебропротективных стратегий. *Ключевые слова:* психоневрологические осложнения, искусственное кровообращение.

The paper analyzes today's concepts on the causes of cerebral dysfunction at surgery under extracorporeal circulation. It considers the medical measures promoting the prevention of brain lesion and the ways of working out new cerebral protective strategies. *Key words:* psychoneurological complications, extracorporeal circulation.

Кардиохирургия стала возможной благодаря достижениям анестезиологии и реаниматологии, в частности, внедрению метода искусственного кровообращения. Благодаря применению искусственного кровообращения (ИК) хирурги получили возможность осуществлять вмешательства при тяжелых заболеваниях сердца и аорты — аортокоронарное шунтирование (АКШ), операции на открытом сердце, протезирование аорты и пересадка сердца [1].

Одним из пионеров метода искусственного кровообращения, внесшим существенный вклад в его разработку и клиническое применение, был русский физиолог-экспериментатор С. С. Брюхоненко. Созданный им в 1924 году аппарат искусственного поддержания кровообращения в эксперименте на собаках и названный им «автожектор» стал прообразом ныне существующих аппаратов искусственного кровообращения (АИК) [2].

Первые кардиохирургические операции в условиях ИК сопровождались 30% смертностью и развитием полиорганной недостаточности, при этом отсутствие теоретических и практических знаний затрудняло точное определение причин и механизмов развития осложнений [3]. По мере накопления опыта клиницисты стали обращать внимание на многочисленные (до 39%) неврологические и психиатрические осложнения после операций, выполнявшихся в условиях ИК. При этом обнаруженные осложнения различались по степени выраженности и затрагивали буквально все уровни нервной системы [4, 5]. Этот этап накопления знаний сопровождался обобщением проявлений дисфункции нервной системы. В литературе имеются описания наблюдений таких глубоких поражений ЦНС, как кома, отек головного мозга, парезы и параличи, морфологические изменения структур мозговой ткани, а также заметные изменения психики. Все это подтолкнуло исследователей к изучению распространенности, выяснению причин и механизмов возникновения неврологической и психиатрической патологии после кардиохирургических операций [6, 7].

Совершенствование хирургической техники, анестезиологического обеспечения, аппаратов и самого метода ИК привели к существенному снижению общей смертности кардиохирургических больных (до 2%), а частота клинически выраженных, грубых неврологических осложнений уменьшилась до 0,3—6% [8]. ИК стало достаточно безопасным и вполне доступным для рутинного использования в кардиохирургических центрах.

К успехам кардиохирургии сегодня можно отнести увеличение количества оперативных вмешательств и расширение возрастной категории оперируемых [9]. Прежде всего, это касается операций на сердце, выполненных с ИК, а успешное применение ИК при операциях на печени и легких, подтверждает представление об отсутствии альтернативы этому методу в ближайшем будущем [2, 10—12]. Но проблема неврологических осложнений не только не утратила свою актуальность, напротив, находится на новом витке изучения. Современная литература свидетельствует о том, что, наряду с грубыми расстройствами, частота стойких нарушений высших функций ЦНС: память, внимание, мыслительная и познавательная способность — остается высокой. По данным ряда авторов от 5 до 80%. Это приводит к снижению «качества жизни» больного и его социальной адаптации в послеоперационном периоде.

Обобщая данные клинического наблюдения нескольких сот кардиохирургических больных после операций в условиях ИК, Shaw P. J. опубликовал классификацию неврологических расстройств, приведенную в табл. 1.

Однако до настоящего времени не сложилось единого мнения о частоте неврологических осложнений после операций на сердце в условиях ИК.

Значения, приводимые разными авторами, колеблются от 0 до 100%. Возможно это обусловлено отсутствием единообразного, общепринятого дизайна исследования, метода и выбора критерия оценок и др. Но сегодня нет сомнений в том, что операция, вследствие которой был устранен дефицит кровотока из-

Таблица 1

Неврологические и психоневрологические осложнения после операции на сердце в условиях ИК [13]

Осложнения	Частота (%)
Тип I	
Поражение головного мозга, несовместимое с жизнью	0,3—2
Нарушение сознания (ступор, кома)	3,2—13
Очаговые нарушения функции головного мозга (инсульт)	0,7—24
Тип II	
Нейропсихологические (познавательные) нарушения (краткосрочная и долговременная память, концентрация внимания, мыслительная способность)	30—86
Психиатрическая патология	1,0—57
Неврологические симптомы малой выраженности	40—60
Офтальмологические нарушения	17—25
Судорожный синдром	0,3—8,6

за стеноза коронарной артерии или заменен пораженный клапан сердца, не может быть оценена как успешная, если у больного во время нее происходит церебральное повреждение, вызывающее изменение его личностных особенностей или интеллектуальных способностей, сопровождающееся стойким неврологическим дефицитом [9, 14, 15]. Это определяет актуальность дальнейших исследований в поиске решения этой проблемы.

Надежды на снижение высокого процента когнитивных расстройств среди больных, оперируемых в условиях ИК связаны, прежде всего, с изучением патофизиологии искусственного кровообращения, его роли в дисфункции органных и функциональных систем, а также с совершенствованием методов профилактики и ранней диагностики неврологических расстройств, использованием современных медицинских технологий, основанных на принципах этиопатогенетической помощи.

Разработка и применение любого метода защиты мозга в клинических условиях должна быть патогенетически обоснованной [16]. Анализу данных собственных исследований и литературы о механизмах повреждения нервной системы человека после кардиохирургических операций в условиях ИК было посвящено несколько обзоров [5—7, 13, 16—18].

Патофизиология мозгового повреждения укладывается в концепцию универсальной общепатологической неспецифической реакции организма [19] и включает в себя действие различных этиологических факторов, которые вызывают локальное или общее несоответствие доставки кислорода потребностям клеток мозга, и запускают последующие типовые изменения химических процессов, ведущие к повреждению нейронов, глиальных клеток и гематоэнцефалического барьера.

Одним из основных этиологических факторов повреждения ЦНС считают тромбоэмболию. Первое сообщение о регистрации эмболов во время операции с использованием ИК с помощью ультразвука было сделано в 1965 году W. G. Austen и D. H. Howry [20]. Развитие ультразвуковой допплеровской диагностики привело к ее широкому клиническому использованию для детекции церебральной эмболии. Эмболы стали различать по размерам (макро > 200 мкм, микро < 200 мкм), по морфологии (газовые, биологические агрегаты и неорганические частицы). При этом оказалось, что эмболия явление частое, но имеющее различную природу происхождения. Потенциальным источником эмболов может служить сердце пациента (кардиальный источник, общая частота 23%; при инфекционном эндокардите — 43%; при левожелудочковой аневризме — 34%, при внутрисердечном тромбе — 26%, при дилатационной кардиомиопатии — 26%, неклапанная мерцательная аритмия — 21%, поражение клапанов сердца — 15 %, при наличии искусственного клапана сердца — до 55% в зависимости от вида клапана) [21] и сосуды пациента — аортальный и каротидный источник (общая частота 28%), при выраженном атеросклерозе восходящей части аорты в 37% случаев наблюдается атероэмболия, которая, по мнению ряда авторов, является основной причиной очаговой неврологической патологии [22]. Операция на открытом сердце может сама по себе стать причиной эмболии. Эмболом может оказаться воздух и частицы, попавшие в левые камеры сердца при операциях на клапанах или перегородке сердца, пластике аневризмы, а также воздух, попавший в сосудистую систему при канюляции аорты и вследствие несостоятельности швов. Но наиболее частой причиной воздушной эмболии признают конструктивное несовершенство аппарата ИК (АИК). Более ранние модели АИК использовали пузырьковые оксигенаторы, которые являлись источниками газовых микроэмболов на протяжении всей операции. При использовании современных — мембранных оксигенаторов микроэмболы фиксируют во время запуска ИК и редко обнаруживают во время полного ИК. С целью снижения количества эмболов в контуре АИК стали применять артериальные фильтры [8]. Установлено, что использование 25-микронного фильтра сопровождается меньшим числом эмболов, чем при использовании 40-микронного фильтра. Кроме того, была выявлена зависимость количества эмболов от метода кардиоплегии. Число эмболов оказалось выше при ретроградной теплой кардиоплегии, чем при антероградной теплой и холодной кардиоплегии [23]. Эмболия, обусловленная конструктивным несовершенством АИК может усугубляться дефектами сборки системы и ошибками техники ведения перфузии. Так, недостаточная тщательность сборки, неполное удаление воздуха из системы, при ее заполнении и попадании воздуха из АИК в начале экстракорпорального кровообращения (ЭКК), а также нарушение герметичности коммуникаций во время работы; добавление холодных растворов в «теплый» объем оксигенатора, или начало ЭКК холодным перфузатом и быстрое его согревание, ошибка расчета объемной скорости перфузии и кавитация крови при скоростном выходе через узкую аортальную канюлю — увеличивает количество газовых эмболов [6, 8].

Возможность интраоперационного мониторинга церебральной перфузии методом транскраниальной допплерографии (ТКДГ) позволило выявить особенно эмбологенные интраоперационные события: манипуляции на проксимальном отделе аорты, канюляция аорты, начало искусственного кровообращения, пережатие аорты, снятие зажима с аорты, боковые «отжатия» аорты, заполнение камер сердца, снятие венозных линий аппарата ИК и начало сердечной деятельности при операциях на клапанах сердца.

Главным было и остается клиническое значение обнаруженных микроэмболических сигналов. Сегодня сложилось представление, что микроэмболы, лоцируемые с помощью ТКДГ, обычно не вызывают появления клинических симптомов, но являются маркерами и предикторами опасной для головного мозга макроэмболизации [24, 25].

Действительно, в эксперименте на собаках патологические эффекты газовой эмболии в виде снижения вольтажа ЭЭГ регистрировали при достаточно большом объеме вводимого воздуха (30 мл воздуха, 1800 микроэмболов) [26]. При этом было показано, что газовые пузырьки наименее опасны, они не устойчивы в потоке крови, могут растворяться, а также проходить через микроциркуляторное русло [27]. В то же время установлено, что длительная массивная микроэмболизация обладает кумулятивным эффектом с развитием диффузной

энцефалопатии и сосудистой деменции [28]. Дальнейшие исследования показали гетерогенность эмболического материала и различную чувствительность метода ТКДГ в их детекции [29]. Они могут состоять (как было показано выше) из так называемых красных (фибрин-зависимых, богатых эритроцитами) тромбоэмболов и белых (фибрин-тромбоцитарных) тромбов (или агрегатов тромбоцитов), а так же частиц ткани клапана, кальцинатов, вегетаций, частичек шовного, перевязочного материала, ПВХ трубок, жировых капель, газа.

Красные тромбы представляют собой наибольшую угрозу для головного мозга в связи с их крупными размерами [22] и требуют назначения непрямых антикоагулянтов, при этом они не определяются при ТКДГ. Белые тромбы также опасны для головного мозга, требуют назначения антитромбоцитарных препаратов, они как газовые эмболы хорошо определяются при ТКДГ.

Однако на практике проблема дифференцировки микроэмболических сигналов, определения состава и размеров микроэмболов на сегодняшний день не решена. Кроме этого, до конца не определено их прогностическое значение. Исследователи признают, что для решения вопроса влияния микроэмболии на частоту неврологических осложнений у кардиохирургических пациентов необходимы более широкие экспериментальные и клинические испытания [30].

Другим фактором неврологических расстройств у кардиохирургических пациентов, оперируемых в условиях ИК является расстройство перфузии головного мозга [6, 30].

В условиях проведения анестезии у схожего контингента общехирургических больных тоже отмечается снижение перфузии головного мозга. Но при этом мозговой кровоток находится в строгом соответствии с потреблением кислорода мозгом. Это достигается сложной структурно-функциональной организацией процесса собственного регулирования мозгового кровообращения — ауторегуляцией [31]. При этом существует тесная двусторонняя связь между функциональным состоянием каждой клетки и деятельностью систем дыхания, крови и кровообращения. ИК ставит организм человека в «филогенетически» беспрецедентные условия, при которых двусторонней связи между организмом и аппаратом нет, кровоток по малому кругу практически отсутствует, а грудная клетка и легкие неподвижны. В этих условиях даже приближение ИК к естественной перфузии (с высокой объемной скоростью равной минутному объему крови индивидуума в покое) не может исключить неадекватности кровотока и устранить развитие гипоксии тканей. Снижение тканевого кровотока, несмотря на вполне удовлетворительные показатели центрального кровообращения и общего кровотока в органе являются следствием реакции организма на ИК в виде перераспределения тонуса сосудов [32]. При этом наблюдается две тенденции. Первая из них заключается в перераспределении кровотока между отдельными органами и тканями. Кровоток во внутренних органах увеличивается по сравнению с наружными органами. Этот защитный эффект в «естественных» условиях наблюдается во время шока и кровопотери. Сущность его заключается в том, что во время различных патологических состояний, сопровождающихся снижением минутного объема сердца (МОС), жизненно важные органы оказываются в относительно более благоприятных условиях, чем периферические органы и ткани [33, 34]. Отрицательной стороной этого феномена является дисбаланс перфузии периферических тканей с избыточным кровотоком в жизненно важных органах.

Еще более нежелательна вторая тенденция в перераспределении сосудистого тонуса во время ИК. Речь идет о централизации кровообращения, т. е. о снижении периферического кровообращения при неизмененном или даже увеличенном центральном кровообращении. Сущность этого феномена проявляется во время ИК ухудшением тканевого кровотока, несмотря на достаточно большой общий кровоток в данной сосудистой области. Феномен централизации кровообращения, по данным Л. П. Чепкого [35] наблюдается почти у половины больных, оперированных с применением ИК. Клинически он проявляется снижением кровоснабжения кожи, ведущим к нарушению терморегуляции, и резким угнетением продукции мочи, вплоть до полной анурии. При этом в отличие от феномена «защитного» перераспределения кровотока централизация кровообращения затрагивает жизненно важные органы, в том числе и головной мозг. На уровне микроциркуляции это выражается уменьшением числа функционирующих капилляров и замедлением капиллярного кровотока, приводящего к агрегации эритроцитов и возникновению капиллярного стаза, что, в свою очередь, приводит к образованию тромбоэмболов [6]. Кроме того, предрасполагающим моментом агрегации эритроцитов во время перфузии считается денатурация белков плазмы крови и травматизация эритроцитов в АИК, а также потеря эритроцитами отрицательного электрического заряда, в нормальном состоянии препятствующего их склеиванию и краевому стоянию при движении крови по мелким сосудам. Этим можно объяснить зависимость эмболической нагрузки и тяжести органной недостаточности от длительности ИК.

В дополнении важно отметить, что состояние гипоперфузии головного мозга может спровоцировать низкая объемная скорость перфузии, гипотермическая перфузия, выраженная интраоперационная артериальная гипотензия, утрата пульсирующего компонента потока крови во время ИК, возможные окклюзионные заболевания сосудов головного мозга или неправильная установка аортальной канюли.

Кардиохирургическая операция в условиях ИК подразумевает вмешательство вблизи от крупных «шокогенных» зон грудной полости. При этом гуморальное влияние продуктов разрушения клеток, всасывающихся огромной раневой поверхностью, происходит в обязательном порядке. Продукты разрушения и денатурации белков плазмы в АИК, а также длительный контакт клеток крови с отрицательно заряженной, искусственной поверхностью экстракорпорального контура аппарата ИК вызывает активацию реологической, иммунной и эндокринной стресс-реализующих систем. Стрессорная реакция с участием гуморальных и клеточных компонентов воспаления изначально является адаптационной, компенсаторной, но впоследствии становиться дисстрессорной. Развивается системная воспалительная реакция (СВР), которая является еще одним фактором повреждения ЦНС [15, 16]. Суммарно достаточно многочисленные этапы развития СВР приводят к повреждению гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). Исследования в этой области показали, что уже через 20 минут после начала ИК отмечается набухание и повышение проницаемости эндотелиоцитов [36]. Под влиянием гуморальной составляющей СВО и при участии так называемых молекул адгезии (ИЛ-8 для лейкоцитов и его синергиста моноцитарного хемоаттрактанта — МСР-1) происходит трансмиграция лейкоцитов через ГЭБ из системного кровотока с повреждением мембран нейронов и клеток глии своими токсичными продуктами, фагоцитарным действием и иммунными реакциями [16, 37]. Рост проницаемости на фоне деструкции ГЭБ в артериальной части и угнетение абсорбции в венозной части микроциркуляторного русла приводит к задержке жидкости и развитию цитотоксического и вазогенного отека мозга, который, в свою очередь, ведет к сдавлению сосудов и прогрессированию нарушения микроциркуляции. Указанные причины острого набухания головного мозга в литературе получило название «локального воспалительного ответа» и является местным проявлением СВР, развивающегося в 100% случаев после ИК. Экспериментальные исследования, связанные с изучением уровня провоспалительных интерлейкинов в артериальной крови, как степени активности повреждающего процесса, показали его связь с неврологическими нарушениями и возможность использования как прогностического фактора [38—40].

Существует и анестезиологический аспект возможного повреждения ЦНС. Действительно, одним из пусковых механизмов стресс-реакции, описанной выше, может стать боль [41]. Хорошо известно, что боль активирует вегетативную нервную систему и вызывает ряд серьезных расстройств функционирования внутренних органов и систем, это отно-

Таблица 2

Меры профилактики повреждения мозговой функции:

1.	Деликатное отношение хирурга к тканям.
2.	Выявление атероматоза аорты интраоперационным ультразвуковым сканированием восходящей ее части перед канюляцией или наложением зажима.
3.	Использование артериальных шунтов и техники проксимальных анастомозов, не требующей манипуляций на аорте.
4.	Тщательная подготовка контура до начала ИК и 30 минутная циркуляция через 5 мкр фильтр.
5.	Использование фильтра артериальной линии и кардиотомного резервуара.
6.	Тщательная процедура удаления воздуха из полостей сердца.
7.	Использование положения Тренделенбурга, или наклона всего стола головой вниз.
8.	Преходящая компрессия сонных артерий при: дефибрилляции, заполнении сердца, снятии зажима с аорты, возобновлении сердечного выброса.
9.	Применение внутриаортального фильтра EMBOL-X.
10.	Применение систем отклонения эмболов с возможностью гипотермии головного мозга.
11.	Внедрение нейромониторинга.
12.	Поддержание нормальной респираторной функции и стабильности гемодинамики.
13.	Обоснованная фармакологическая нейропротекция.
14.	Внедрение метода хирургии на работающем сердце и малоинвазивной хирургии.
15.	Применение ЭКК без оксигенатора.
16.	Использование экстракорпорального контура с биопокрытием.
17.	Применение ультрафильтрации и ингибиторов системы комплемента.

ситься в полной мере и к ЦНС [42]. Поэтому неадекватность обезболивания является еще одним фактором расстройства нервной системы.

Любой из вышеперечисленных факторов может приводить к развитию типовой неспецифической общепатологической реакции, в основе которой лежит гипоксия и ишемия, давать начало каскаду изменений, приводящих к изменению химических процессов в клетке и ведущих к её гибели [43]. Одними из наиболее ранимых структур мозга при этом, как оказалось, являются нейроны гиппокампа и миндалины, так как являются клетками с повышенным метаболизмом [44]. Кроме того, повреждаются сосудистые «зоны водораздела» в мозге, при этом наиболее уязвима париетоокципитальная область коры больших полушарий, являющаяся стыком зон кровоснабжения передней, средней и задней мозговых артерий [39].

Ряд исследователей по-разному оценивает значимость тех или иных факторов, их влияние на частоту неврологических осложнений, указывая на прямую «дозу — зависимость». Мы поддерживаем гипотезу, что каждый из перечисленных пусковых механизмов в условиях ИК развивается параллельно другим, хотя в некоторых условиях может являться лидирующим. Однако при неосложненном течении операции, соблюдении общепризнанных протоколов ИК патологический круг прерывается, не достигая уровня необратимого повреждения клеток мозга. Клинически этот вариант событий может проявиться временной когнитивной дисфункцией. В том же случае, когда неспецифическая общепатологическая реакция формирует замкнутый круг, достигая необратимого критического уровня, развиваются тяжелые нейропсихологические осложнения.

Изучая доступную зарубежную и отечественную литературу, посвященную неврологическим осложнениям, мы столкнулись с рядом работ, изучающих эту проблему с позиции лекарственного повреждения ЦНС. В настоящее время поднимается вопрос о повреждающем влиянии на головной мозг даже средних терапевтических доз анестетиков и наркотических анальгетиков, в том числе: морфина, фентанила, амфетамина, галотана, оксибутирата натрия, гексенала, кетамина, пропофола [45—47]. Проведенные исследования ясно показывают влияние различных анестетиков на динамику кровообращения мозга, степень нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, функциональное состояние нейронов. В единичных работах показан существенный рост эмболической нагрузки на головной мозг при использовании ингаляционных анестетиков [7].

Однако, влияние фармакологических препаратов, а также их взаимодействие в значительной мере остаются неизвестными. Проблема состоит в том, что действие отдельных препаратов трудно оценить в клинических условиях, а их нежелательное взаимодействие часто упускается из вида. При этом проблема полифармации в периоперационный период вообще является редкой причиной дискуссии. Тем не менее анестезиологическое сопровождение кардиохирургического больного, оперированного в условиях ИК, имеет свои особенности. Прежде всего это касается расчета дозы препарата в условиях гемодилюции, фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств в условиях прекращения вентиляции и нарушения перфузии тканей. Еще больше остается вопросов и противоречий о преимуществах различных видов анестезии, и степени влияния на функцию головного мозга. Бесспорно одно, исследования в этой области являются актуальными и перспективными.

На современном этапе проводится большая работа, направленная на определение наиболее безопасной стратегии ведения кардиохирургических больных, оперируемых в условиях ИК. Последняя задача требует проработку различных хирургических, перфузионных и анестезиологических подходов, имеющих нейропротективное значение. В табл. 2 представлены рекомендуемые меры профилактики повреждения функций мозга.

Заключение

Необходимо отметить, что настоящий обзор не претендует на однозначность трактовки и всеобъемлемость в освещении вопроса неврологических осложнений при кардиохирургических операциях в условиях ИК, а только намечает ключевые проблемы и приглашает к размышлению над ними. При этом важным является понимание того факта, что выполнение профилактических мер является главным условием снижения неврологических расстройств, поскольку даже патогенетически обоснованное, в полном объеме, лечение осложнения может оказаться длительным и малоэффективным, сведя на «нет» успех операции на сердце.

Литература

1. *Бураковский В. И., Бокерия Л. А.* (ред.) Сердечно-сосудистая хирургия. М.: Медицина; 1989.
2. *Осипов В. П., Лурье Г. О., Дементьева И. И. и соавт.* Искусственное кровообращение: прошлое и настоящее. Анналы НЦХ РАМН 1992; 1: 13—76.
3. *Utley J. R.* Techniques for avoiding neurologic injury during adult cardiac surgery. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1996; 10 (1): 38—44.
4. *Shaw P. J.* The incidence and nature of neurological morbidity following cardiac surgery: a review. Perfusion 1989; 4 (2): 83—91.
5. *Sotaniemi K. A.* Brain damage and neurological outcome after open-heart surgery. J. Neurol. Neurosurg.Psychiat. 1980; 43 (2): 127—135.

6. *Осипов В. П.* Основы искусственного кровообращения. М.: Медицина; 1976.
7. *Бураковский В. И., Рапопорт Я. Л., Гельштейн Г. Г. и соавт.* Осложнения при операциях на открытом сердце. М.: Медицина; 1972.
8. *Локшин Л. С., Лурье Г. О., Дементьева И. И.* Искусственное и вспомогательное кровообращение в сердечно-сосудистой хирургии. М.; 1998.
9. *Бокерия Л. А., Мерзляков В. Ю. Пирихаланшвили З. К.* Коронарное шунтирование у пациентов с инсультами в анамнезе. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2007; 2: 46—50 .
10. *Corr L. A., Stables R.* Managing heart disease. Eur. Heart J. 2003; 5: 43—48.
11. *Козлов К. Л., Хубулаева Г. Г., Белевитин А. Б.* Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. М.: Изд-во РАМН; 2007.
12. *Барбухатти К. О., Познякова О. А.* Современные возможности хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с объемными образованиями легких. Патология кровообращения и кардиохирургия 2005; 2: 27—29.
13. *Shaw P. J.* Neurological complications of cardiovascular surgery. Int. Anesth. Clin. 1986; 24; (4): 159—200.
14. *Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Полунин А. Г., Брескина Н. Ю.* Методы оценки неврологических исходов в кардиохирургии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2005; 2: 8—14.
15. *Бокерия Л. А., Бузиашвили Ю. И., Яхно Н. Н. и соавт.* Когнитивные нарушения у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Анналы хирургии 2004; 1: 23—27.
16. *Светлова Н. Ю.* Патофизиология повреждения мозга при операциях с искусственным кровообращением. Анестезиология и реаниматология 2006; 3: 24—27.
17. *Лурье Г. О.* Влияние операций с искусственным кровообращением на психику и интеллект больных. Анестезиология и реаниматология 1979; 5: 68—73.
18. *Миербеков Е. М., Флеров Е. Ф.* Проблема безопасности головного мозга при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. Анестезиология и реаниматология 1997; 5: 4—19.
19. *Мороз В. В.* Реаниматология — настоящее и будущее. Общая реаниматология 2005; 1 (1): 6—8.
20. *Austen W. G., Howry D. H.* Ultrasound as a method to detect bubbles or particulate matter in the arterial line during cardiopulmonary bypass. J. Surg. Res. 1965; 5: 283—284.
21. *Georgiadis D., Lindner A., Manz M. et al.* Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. Stroke 1997; 28: 1203—1207.
22. *Кузнецов А. Н.* Кардиогенная и артерио-артериальная церебральная эмболия: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис.... д-ра. мед. наук. СПб.; 2001.
23. *Baker A. J., Naser B., Benaroia M.* Cerebral microemboli during coronary artery bypass using different cardioplegia techniques. Ann. Thorac. Surg. 1995; 59: 1187—1191.
24. *Censori B., Partziguian T., Casto Z. et al.* Doppler microembolic signals predict ischemic recurrences in symptomatic carotid stenosis. Acta Neurol. Scand. 2000; 101: 327—331.
25. *Rapp J. H., Pan X. M., Sharp F. R. et al.* Atheroemboli to the brain: Size threshold for causing acute neuronal cell death. J. Vasc. Surg. 2000; 32: 68—76.
26. *Шевченко Ю. Л., Михайленко А. А., Кузнецов А. Н., Ерофеев А. А.* Кардиохирургическая агрессия и головной мозг: Церебральная гемодинамика и неврологические исходы операций на сердце. СПб.: Наука; 1997.
27. *Georgiadis D., Baumgartner R. W., Uhlmann F. et al.* Venous MES in patiens with artificial heart valves. Stroke. 1998; 29: 2238.
28. *Futrell N.* Pathophysiology of acute ischemic stroke: New concepts in cerebral embolism. Cerebrovasc. Dis. 1999; 8: 2—5.
29. *Федулова С. В.* Мониторинг мозгового кровотока при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения: автореф. дис.... канд. мед. наук. М.; 2007.
30. *Кузнецов А. Л.* Ишемический инсульт: риск церебральной эмболии при различных формах кардиальной патологии: автореф. дис.... канд. мед. наук. М.; 2002.
31. *Кузнецов М. Р., Берестень Н. Ф., Федин А. И. и соавт.* Новые технологии диагностики ауторегуляции сосудов головного мозга. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2006; 3: 24—28.
32. *Мчедвишвили Г. И.* (ред.) Регуляция мозгового кровообращения. Тбилиси: Мецниереба; 1980.
33. *Дьяченко П. К.* Хирургический шок. Л.: Медицина; 1968. 335.
34. *Мороз В. В.* (ред.) Фундаментальные проблемы реаниматологии: Тр. ин-та. 3. Шок. Введение в проблему. М.; 2003.
35. *Чепкий Л. П., Цыганий А. А.* Синдром периферичесакого спазма и централизация кровообращения при торакальных операциях. Хирургия 1966; 4: 45—52.
36. *Asimakopoulos G., Thompson R., Nourshargh S. et al.* An anti-inflammatory property of aprotinin detected an the level of leucocyte extravasation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000;120: 361—369.
37. *Молчанова Л. В.* Системно воспалительный ответ и молекулы адгезии. Общая реаниматология 2005; 1: 54—59.
38. *Hattori K. P., Hurn D., Crain B. J.* Cognitive deficits after focal cerebral ischemia in mice. Stroke 2000; 31: 1939—1944.
39. *Салмина А. Б., Фурсов А. А., Михуткина С. В. и соавт.* Нарушения метаболизма НАД+ при нейрональной дисфункции в критических состояниях. Общая реаниматология 2008; 1: 80—84.
40. *Бокерия Л. А., Бузиашвили Ю. И., Амбатьева С. Г. и соавт.* Роль цитохемокинов в развитии когнитивной дисфункции у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 2004; 5 (9Ж): 174—181.
41. *Осипова Н. А.* Оценка эффекта наркотических, анальгетических и психотропных средств в клинической анестезиологии. Л.: Медицина; 1988.
42. *Овечкин А. М.* Профилактика послеоперационного болевого синдрома: патогенетические основы и клиническое применение: автореф. дис.... д-ра мед.наук. М.; 2000.
43. *Голубев А. М., Москалёва Е. Ю., Северин С. Е. и соавт.* Апоптоз при критических состояниях. Общая реаниматология. 2006; 5—6: 184—190.
44. *Аврущенко М. Ш., Острова И. В., Волков А. В., Заржецкий Ю. В.* Постреанимационные изменения морфофункционального состояния нервных клеток: значение в патогенезе энцефалопатий. Общая реаниматология 2006; 5—6: 85—96.
45. *Давыдов В. В., Нейрмарк М. И.* Влияние тотальной внутривенной анестезии с применением кетамина на состояние высших психических функций в послеоперационном периоде. Анестезиология и реаниматология 2004; 4: 37—40.
46. *Беньковича Б. И.* Психофармакологические препараты и нервная система. Ростов н\Дону; 2000.
47. *Шнайдер Н. А., Шпрах В. В., Салмина А. Б.* Постоперационная когнитивная дисфункция. Красноярск; 2005.

Поступила 24.02.08